

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

КУБАНСКИЙ НАУЧНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

Том
27
Vol.

№ 3, 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 издаётся с 1920 г.
Воссоздан в 1993 г.
Периодичность: 6 выпусков в год
Том 27, №3, 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, #3, 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 весомого вклада 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 региональных

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 профилактики и борьбы с инфекциями» 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 «Санкт-Петербургский 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 Рос-

сийской 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);

Сирак 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);

Червеняк 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:	17.06.2020

FOCUS AND SCOPE

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. Durlleshter — 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

ary 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 Post-Graduate 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 Ob-

stetrics 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 Post-Graduate 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 Na-

tional 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:	17 June 2020

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Алексеев И.В., Иванова Л.А.

Особенности клинической картины инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1-го типа 18

Макухина Т.Б., Хорольский В.А., Никитин С.П., Бухтояров А.Ю., Солнцева А.В.,
Табелова М.А., Суманеева А.С.

Эффективность эндоваскулярного гемостаза при родоразрешении пациенток с предлежанием/приращением плаценты 32

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

Байменова А.С., Жакенова С.Р., Куанышбаева Б.

Анализ конкурентных преимуществ столичного рынка медицинских услуг Казахстана в привлечении зарубежных пациентов 45

Евдаков В.А., Мельников Ю.Ю., Смышляев А.В.

Показатели кадрового обеспечения населения средним медицинским персоналом амбулаторного звена здравоохранения в Российской Федерации в период 2010–2018 гг. 56

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В.,
Кривоколыско С.Г., Старцева А.С.

Особенности влияния отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост 65

ОБЗОРЫ

Бендерский Н.С., Куделина О.М., Ганцгорн Е.В., Сафроненко А.В.

Фульвовая кислота — биологически активная добавка или лекарство? 78

Михайлова З.Д., Пивоваров Д.В., Пивоварова А.Р.

Почки как орган-мишень в кардиоонкологии 92

КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Федоркевич И.В., Яковенко А.С. Лечение локорегионарного рецидива меланомы кожи (клинический случай)	105
Мингалева Н.В., Макухина Т.Б., Лебеденко Е.С., Аникина Т.А., Котлева М.Д., Бана Р.А., Гончаренко К.В., Золотова Т.Б. Ведение беременности с вращением плаценты, осложнившейся сверххранением преждевременным разрывом плодных оболочек, в Перинатальном центре третьего уровня	113
Оганесян О.А., Бухтояров А.Ю., Лясковский К.О., Никитин С.П., Чехов С.В., Солонинкин И.С., Исаева И.В., Богдан А.П., Оганесян А.А., Габриель С.А., Дурлештер В.М. Первый опыт эндоваскулярной реканализации и стентирования хронической посттромботической окклюзии нижней поллой вены и обеих общих подвздошных вен в Краснодарском крае	125
Шкляев А.Е., Семеновых Е.А., Гайсина Э.Ш. Множественная миелома в практике участкового терапевта: клиническое наблюдение	139

ЮБИЛЕЙ

Петру Григорьевичу Сторожуку 90 лет	146
---	-----

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CLINICAL MEDICINE

Iлона V. Alekseenko, Lyudmila A. Ivanova

Clinical Features of Urinary Infections in Pregnant Women with Type 1 Diabetes Mellitus ····· 18

**Tatiana B. Makukhina, Vadim A. Khorolsky, Sergey P. Nikitin, Artem Yu. Bukhtoyarov,
Alina V. Solntseva, Maria A. Tabelova, Alexandra S. Sumaneeva**

Efficiency of Endovascular Haemostasis at Delivery in Patients
with Previa and Placenta Invasion ····· 32

PREVENTIVE MEDICINE

Aiman S. Baymenova, Saule R. Zhakenova, Botagoz Kuanyshbaeva

Analysis of the Competitive Advantages of Kazakhstan Medical Services In Terms
of Attracting Foreign Patients ····· 45

Valerian A. Evdakov, Yuri Yu. Melnikov, Alexey V. Smyshlyaev

Indicators of Nursing Personnel Supply in Outpatient Medical Care in the Russian Federation
during 2010–2018 ····· 56

MEDICAL AND BIOLOGICAL SCIENCES

**Elena Yu. Bibik, Ivan A. Nekrasa, Andrey V. Demenko, Konstantin A. Frolov,
Viktor V. Dotsenko, Sergey G. Krivokolysko, Alyona S. Startseva**

Impact of Tetrahydropyrido[2,1-B][1,3,5]thiadiazines on L-DOPA Effects
in the Tail Suspension Test ····· 65

REVIEWS

Nikita S. Benderskiy, Oksana M. Kudelina, Elena V. Gantsgorn, Andrey V. Safronenko

Fulvic Acid: an Active Food Additive or Medication? ····· 78

Zinaida D. Mikhailova, Dmitrii V. Pivovarov, Al'mira R. Pivovarova

Kidney as a Target Organ in Cardiac Oncology ····· 92

CLINICAL CASES

Olga N. Ganusevich, Tatyana N. Nesterovich, Igor V. Fedorkevich, Aleksei S. Yakovenko
Treatment of a Locoregional Recurrence of Skin Melanoma (a Clinical Case) ····· 105

Nataliya V. Mingaleva, Tatiana B. Makukhina, Elena S. Lebedenko, Tat'yana A. Anikina, Marina D. Kotleva, Rasul A. Bana, Kristina V. Goncharenko, Tamara B. Zolotova
Management of Gestation with Abnormal Invasive Placenta Complicated by an Extra-Preterm Premature Rupture of Membranes in a Tertiary Perinatal Centre ····· 113

Oganes A. Oganesyan, Artem Yu. Bukhtoyarov, Konstantin O. Lyaskovskiy, Sergey P. Nikitin, Soslan V. Chekhoev, Il'ya S. Soloninkin, Irina V. Isaeva, Alexander P. Bogdan, Anait A. Oganesyan, Sergey A. Gabriel', Vladimir M. Durleshter
First Experience of Endovascular Recanalization and Stenting of the Chronic Post-Thrombotic Occlusion of the Inferior Vena Cava and Both Common Iliac Veins in Krasnodar Krai ····· 125

Alexey E. Shklyayev, Elizaveta A. Semenovikh, Elza S. Gaysina
Multiple Myeloma in the Practice of a Primary Care Physician: a Clinical Case ····· 139

ANNIVERSARIES

To the 90th Anniversary of Petr Grigorievich Storozhuk ····· 146

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

И. В. Алексеенко*, Л. А. Иванова

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: изучить особенности клинических проявлений различных форм инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом (СД) 1-го типа.

Материалы и методы. Обследованы беременные с инфекциями мочевыводящих путей (ИМП): 110 с СД 1 (основная группа) и 133 без СД (группа сравнения). Диагноз ИМП основывался на клинической картине (для манифестных форм) и подтверждался двукратным бактериологическим посевом классическим методом и с использованием дипстриков. Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам осуществлялось диско-диффузионным методом на агаре Мюллера — Хинтона с помощью бумажных дисков. Инструментальное исследование включало проведение УЗИ почек, мочевыводящих путей и фетоплацентарного комплекса.

Результаты. В основной группе ИМП были распределены следующим образом: пиелонефрит — 38 человек, бессимптомная бактериурия (ББ) — 69 человек, низкая ББ (10^2 – 10^4 КОЕ/мл) — 31 человек; в группе сравнения: пиелонефрит — 41 человек, ББ — 63 человека, низкая ББ — 29 человек. В основной группе классическое течение пиелонефрита отмечалось у 44,7%, малосимптомное — у 26,3%, «по типу декомпенсации углеводного обмена» — у 21%, «акушерский вариант» — у 7,9%. В группе сравнения классический вариант пиелонефрита — у 70,7%, малосимптомный — у 24,4%, бессимптомный — у 4,9%. Двусторонний пиелонефрит у беременных с СД 1 превалировал над односторонним: 65,8 vs 34,2%. При ББ у пациенток с СД 1 в 23,1% ($n = 16$) отмечалась гипергликемия, в 53,6% ($n = 37$) — угроза прерывания беременности, в 17,4% ($n = 12$) — умеренная преэклампсия. При низкой ББ гликемия выше целевых значений зафиксирована у 16,1% ($n = 5$), угроза прерывания беременности — у 38,7% ($n = 12$), умеренная преэклампсия — у 12,9% ($n = 4$).

Заключение. На основании специфики клинических проявлений ИМП у беременных с СД 1 можно выделить классический, малосимптомный, «по типу декомпенсации углеводного обмена» и «акушерский» варианты пиелонефрита. Классическое течение пиелонефрита у беременных с СД 1 встречается статистически значимо реже ($p < 0,05$) по сравнению с беременными без СД. Особенностью ББ у беременных с СД 1 служит развитие гипергликемии и акушерских осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, инфекции мочевыводящих путей, клиническая картина

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Алексеенко И.В., Иванова Л.А. Особенности клинической картины инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1-го типа. *Кубанский*

научный медицинский вестник. 2020; 27(3): 18–31. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-18-31>

Поступила 28.02.2020

Принята после доработки 25.03.2020

Опубликована 29.06.2020

CLINICAL FEATURES OF URINARY INFECTIONS IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Ilona V. Alekseenko*, Lyudmila A. Ivanova

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

Abstract

Aim. To study clinical manifestations of urinary tract infections in pregnant women with type 1 diabetes mellitus (DM).

Materials and methods. Pregnant women with urinary tract infections (UTIs) were examined: 110 with type 1 diabetes mellitus (main group) and 133 without diabetes mellitus (comparison group). The diagnosis of UTI was based on the clinical picture (for manifestation forms) and confirmed by a dual culture method using both the classical approach and DipStreak tests. The determination of the sensitivity of the isolated microorganisms to antibacterial drugs was carried out by the disk diffusion test on Mueller-Hinton agar using paper disks. Instrumental research included ultrasound of the kidneys, urinary tract and fetoplacental complex.

Results. In the main group, UTIs were pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria (AB) and low AB (10^2 – 10^4 CFU/ml) was detected in 38, 69 and 31 patients, respectively. In the comparison group, pyelonephritis, AB and low AB was detected in 41, 63 and 29 patients, respectively. In the main group, the classic course of pyelonephritis was observed in 44.7%, low-symptomatic — in 26.3%, “according to the type of carbohydrate metabolism decompensation” — in 21%, and the obstetric variant — in 7.9% of patients. In the comparison group, the classic version of pyelonephritis was in 70.7%, low-symptomatic — in 24.4%, asymptomatic — in 4.9%. Bilateral pyelonephritis in pregnant women with type 1 diabetes mellitus prevailed over unilateral: 65.8 vs 34.2%. During AB, in patients with type 1 diabetes mellitus, hyperglycemia was observed in 23.1% (n = 16), the threat of pregnancy termination in 53.6% (n = 37), and moderate preeclampsia in 17.4% (n = 12). In patients with low AB, glycemia above the target values was recorded in 16.1% (n = 5), the threat of pregnancy termination in 38.7% (n = 12), and moderate preeclampsia in 12.9% (n = 4).

Conclusion. Based on the specifics of the clinical manifestations of UTIs in pregnant women with type 1 diabetes mellitus, the following types of pyelonephritis can be distinguished: classic, low-symptom, “decompensation of carbohydrate metabolism” and obstetric. The classical course of pyelonephritis in pregnant women with type 1 diabetes mellitus is statistically significantly less common (p < 0.05) as compared with pregnant women without diabetes mellitus. The features of AB in pregnant women with type 1 diabetes mellitus are the development of hyperglycemia and obstetric complications.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, urinary tract infection, clinical picture

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

For citation: Alekseenko I.V., Ivanova L.A. Clinical Features of Urinary Infections in Pregnant Women with Type 1 Diabetes Mellitus. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(3): 18–31. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-18-31>

Submitted 28.02.2020

Revised 25.03.2020

Published 29.06.2020

Введение

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП), как известно, делятся на симптомные, или манифестные, и асимптоматические. К манифестным ИМП относятся цистит и пиелонефрит, к асимптоматическим — бессимптомная бактериурия (ББ) [1, 2]. Согласно определению IDSA (2019), ББ характеризуется отсутствием каких-либо симптомов при наличии бактериурии с титром $\geq 10^5$ КОЕ/мл. Однако на сегодня многими исследователями доказана важная отрицательная роль в отношении беременности и внутриутробно развивающегося плода низкой ББ с титром 10^2 – 10^4 КОЕ/мл [3–5]. Нами в ранее опубликованной работе показана значительная распространенность среди беременных с сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) не только ИМП в целом (57,3%), но и высокая частота в структуре ИМП ее бессимптомных форм: ББ ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) — 35,9%, низкая ББ (10^2 – 10^4 КОЕ/мл) — 16,1% [6]. Подобная ситуация диктует необходимость глубокого всестороннего изучения проблемы ИМП у беременных с СД 1, включая анализ клинических проявлений различных форм ИМП у изучаемого контингента.

Клиническая картина ИМП складывается из общих (температурная реакция, симптомы интоксикации) и местных (болевой синдром, дизурические явления) проявлений, а также изменений ряда лабораторных и инструментальных параметров [7]. Их выраженность, частота встречаемости могут значительно варьировать в зависимости от сопутствующих состояний и заболеваний. Беременность, как известно, накладывает на течение ИМП целый ряд особенностей: с увеличением срока беременности выраженность болевого синдрома при пиелонефрите ослабевает в силу нарастающей дилатации верхних отделов мочевыводящих путей (МВП) и, как следствие, отсутствия выраженного повышения внутрилоханочного давления. Даже развитие гнойно-деструктивных форм пиелонефрита при беременности может не сопровождаться ярко выраженной симптоматикой по причине снижения общей реактивности организма [8]. Дизурические явления (учащенное мочеиспускание, императивные позывы, никтурия) могут быть обусловлены как физиологическими изменениями мочевого тракта при беременности, так и являться признаками бактериального цистита [9]. Недооценка подобных симптомов у беременных зачастую приводит к отсутствию своевременного обследования и быстрому прогрессированию инфекционного процесса в восходящем направлении с развитием пиелонефрита [10]. Сахарный диабет (СД), повышая риск

развития ИМП, также может вносить значительные коррективы в клинику ИМП: с одной стороны, при СД чаще отмечается более тяжелое течение мочевого инфекции, развитие гнойных форм пиелонефрита (в том числе апостематозный нефрит, карбункул и абсцесс почки), уросепсиса, а также редких в общей популяции форм ИМП — эмфизематозного пиелонефрита и папиллярного некроза; с другой стороны, свойственная диабету иммуносупрессия может вести к малосимптомному протеканию даже выраженного воспалительного процесса в мочевой системе [11]. Кроме того, ИМП при СД способствуют дополнительному повреждению почек, особенно в случае ранее существовавшей диабетической нефропатии, вплоть до развития почечной недостаточности [12, 13].

Важную роль в клинической картине ИМП у беременных играет присоединение симптомов акушерских осложнений, затрудняющих проведение дифференциальной диагностики. Болевой синдром при угрозе прерывания беременности, спровоцированной ИМП, может наслаиваться на симптомы почечной колики при обструктивных формах пиелонефрита. Отечный синдром и протеинурия в случае развития преэклампсии затрудняют трактовку причин ухудшения почечной функции, обусловленной сахарным диабетом и ИМП [14, 15].

Из вышесказанного становится понятным, что клинические проявления ИМП в случае сочетания беременности и СД 1 могут быть полиморфными и сложными для дифференциальной диагностики. Установление же ведущей причины появления тех или иных симптомов у конкретной пациентки чрезвычайно важно для проведения адекватных лечебных мероприятий.

Цель: изучить особенности клинических проявлений различных форм инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1-го типа.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ККБ № 2) г. Краснодара в 2012–2017 гг. В отделениях эндокринологии, урологии и акушерской патологии беременности № 1 и 2, женской консультации № 5 Перинатального центра ГБУЗ ККБ № 2 отбирались беременные с СД 1 и ИМП (основная группа), а также беременные с ИМП без СД (группа сравнения). Пациентки с СД 1 включались в исследование при первичной госпитализации в эндокриноло-

гический стационар в I триместре беременности для исключения противопоказаний к пролонгированию беременности согласно приказу № 736 Министерства здравоохранения Российской Федерации «Об утверждении перечня медицинских показаний для искусственного прерывания беременности» и коррекции доз инсулина. Повторные госпитализации осуществлялись во II и III триместрах с целью коррекции инсулинотерапии, оценки развития осложнений либо присоединения сопутствующей патологии. Проводился сбор жалоб и анамнеза: учитывалось наличие дизурических явлений, боли или дискомфорта (неприятных ощущений, познания) в поясничной области, симптомов интоксикации (слабость, миалгия, артралгия, озноб, головная боль, тошнота, рвота). Физикальное обследование пациенток включало общий осмотр (оценивались бледность, желтушность кожных покровов, состояние слизистых), измерение пульса и артериального давления на обеих руках по методу Короткова, аускультацию легких, определение симптома поколачивания по поясничной области, термометрию в подмышечной впадине в утренние и вечерние часы. Кроме того, всем пациенткам выдавался дневник самоконтроля признаков ИМП, в котором пациенткам предлагалось ежедневно отмечать наличие или отсутствие потенциальных признаков мочевой инфекции (дискомфорт/боли в поясничной области, боли и рези при мочеиспускании, ощущение познания, повышение температуры в подмышечной области), беременным с СД 1 — дополнительно дневник самоконтроля гликемии. Все пациентки с СД 1 пользовались системой подсчета хлебных единиц, были обучены индивидуально методам коррекции гликемии, а также проходили обучение в «Школе сахарного диабета».

Лабораторные исследования включали в себя проведение общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови, в том числе коагулограммы. Всем беременным с СД 1 в соответствии с современными «Алгоритмами оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» РЭНЦ определялись уровни гликированного гемоглобина и микроальбуминурии. Все пациентки осматривались акушером-гинекологом, а беременные с СД 1 также офтальмологом. Для дифференциации с инфекцией половых путей производились мазки на флору и посев отделяемого из уретры, цервикального канала и заднего свода влагалища.

Инструментальное обследование включало проведение ультразвукового исследования

(УЗИ) почек и мочевыводящих путей, УЗИ фетоплацентарного комплекса.

Наличие мочевой инфекции подтверждалось путем двукратного бактериологического исследования мочи классическим секторным методом в чашках Петри и экспресс-методом с использованием дипстриков (Novamed, Израиль). В классическом варианте использовалась хромогенная питательная среда Уриселект 4. Инокулированные чашки Петри помещались в термостат и инкубировались в условиях обычной атмосферы при температуре 37 °C в течение 24 ч. Инкубация продлевалась до 48 ч, если после суточной инкубации отмечался слабый рост микроорганизмов, не позволяющий оценить морфологию культур и выделить их в чистом виде. Благодаря цветовой дифференцировке выросших колоний осуществлялась идентификация *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* и *Proteus vulgaris*. Для идентификации грамположительных микроорганизмов (*Streptococcus agalactiae* и *Staphylococcus aureus*) требовалось проведение микроскопии с последующим определением культуральных, биохимических и тинкториальных свойств выделенных возбудителей. Экспресс-метод бактериологического посева осуществлялся с помощью дипстриков — устройств, представляющих собой пластиковую подложку с нанесенными на нее с обеих сторон питательными средами: Мак-Конки агар и хромогенный агар. Питательная среда Мак-Конки является селективной и позволяет дифференцировать лактозо-неферментирующие и колиформные бактерии, подавляя рост грамположительных микроорганизмов. Хромогенная питательная среда неселективная и обеспечивает рост практически всех известных уропатогенных бактерий (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus B* и *D*, *Staphylococcus aureus*). Устройство обеспечивает штриховое нанесение биологического материала на питательные среды, что позволяет получить рост изолированных колоний даже при высокой концентрации микроорганизмов в пробе. Посев мочи производится непосредственно в месте забора, благодаря чему исключается чрезмерный рост бактериальной флоры при транспортировке в лабораторию. Засеянный дипстрик инкубируется в термостате при температуре 37 °C в течение 18–24 ч. Оценка результатов проводится путем подсчета выросших колоний с использованием таблиц микробной концентрации; идентификация бактерий основана на типичной морфологии и характерной окраске колоний.

Определение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам осуществлялось диско-диффузионным методом на агаре Мюллера — Хинтона с помощью бумажных дисков. После аппликации дисков с помощью автоматических диспенсеров чашки Петри помещались в термостат на 18–24 ч. Учет результатов производился по оценке зон подавления роста колоний.

Критериями включения в исследование для основной группы были наличие СД 1 и беременности, для пациенток группы сравнения — лабораторно подтвержденное отсутствие нарушений углеводного обмена (глюкоза крови натощак менее 5,1 ммоль/л) и наличие беременности. Критериями исключения из исследования для обеих групп являлись: наличие мочекаменной болезни, аномалий почек и мочевыводящих путей, хронического пиелонефрита, гломерулонефрита; для беременных с СД 1 дополнительно: диабетическая нефропатия, существовавшая до беременности. Отсутствие диабетической нефропатии у пациенток, включенных в исследование, подтверждалось наличием нормоальбуминурии (менее 30 мг/г) на догестационном этапе в ближайшие 6–9 мес. до наступления беременности по имеющейся медицинской документации и исследовании мочи на микроальбуминурию при включении в исследование во время госпитализации пациентки в эндокринологический стационар в I триместре беременности, а также скоростью клубочковой фильтрации не менее 80 мл/мин, рассчитанной в ходе пробы Реберга.

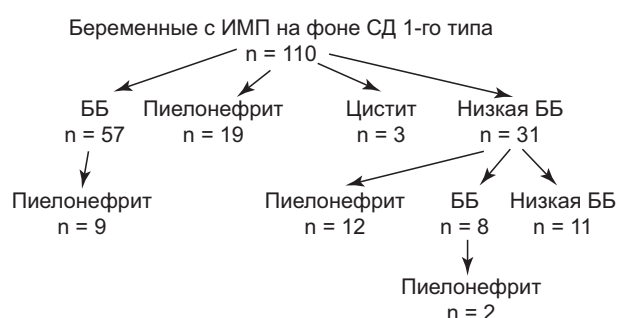


Рис. Дизайн исследования ИМП у беременных с сахарным диабетом 1-го типа.

Примечание: ИМП — инфекция мочевыводящих путей; ББ — бессимптомная бактериурия с 10^5 КОЕ/мл; низкая ББ — низкая бессимптомная бактериурия с титром 10^2 – 10^4 КОЕ/мл.

Fig. Design of the study of UTIs in pregnant women with type 1 diabetes mellitus.

Note: UTI — urinary tract infections; AB — asymptomatic bacteriuria with 10^5 CFU/ml; low AB — low asymptomatic bacteriuria with a titre of 10^2 – 10^4 CFU/ml.

Статистическая обработка результатов исследования производилась с помощью компьютерных программ Statistica 10.0 for Windows и Microsoft Excel. Количественные показатели представлялись в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm \sigma$) для признаков с нормальным распределением и в виде медианы Me (25%; 75%) для признаков с распределением, отличающимся от нормального. Различия средних значений в группах оценивалось с помощью t-критерия Стьюдента при нормальном распределении признака; различие выборок — с помощью критерия Манна — Уитни при распределении, не соответствующем нормальному. Различия качественных показателей в группах оценивалось с помощью хи-квадрата Пирсона при значениях исследуемого признака более 10, хи-квадрата Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса при значениях в интервале от 5 до 10, точного критерия Фишера при значениях менее 5. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В основную группу вошли 110 беременных пациенток с ИМП на фоне СД 1, в том числе 69 пациенток с ББ ($\geq 10^5$ КОЕ/мл), 38 — с пиелонефритом, 3 — с изолированным циститом. Причем пиелонефрит у 9 человек развился из ББ, у 8 — из низкой ББ, у 2 — из ББ, развившейся из низкой ББ (рис.). ББ у 57 пациенток присутствовала исходно, у 12 — развилась на фоне низкой ББ. Низкая ББ присутствовала у 31 пациентки, в 20 случаях она перешла в более выраженные формы ИМП, у 11 пациенток прогрессия не наблюдалась. Группу сравнения составили 133 беременные с ИМП без нарушений углеводного обмена, в том числе 41 пациентка с пиелонефритом, 63 — с ББ, 29 — с низкой ББ. Возраст пациенток в основной группе составил от 18 до 40 лет, средний — $26,3 \pm 4,7$ года в группе сравнения — от 18 до 37 лет, средний — $25,4 \pm 4,4$ года. Средний ИМТ в основной группе составил $22,3 \pm 1,9$ кг/м², в группе сравнения — $22,2 \pm 1,7$ кг/м². Порядковый номер беременности в основной группе — от 1 до 6, медиана — 1 (1;2), в группе сравнения — от 1 до 5, медиана — 2 (1;2). Паритет родов в основной группе — от 1 до 3, медиана — 1 (1;2), в группе сравнения — от 1 до 3, медиана — 1 (1;2). По указанным параметрам различия между группами оказались статистически не значимы ($p > 0,05$).

У 17 беременных с СД 1 (44,7%) пиелонефрит начался остро с симптомов интоксикации и повышения температуры тела выше 38°C , причем в данной подгруппе в 35,3% ($n = 6$) в течение 1–3-х суток беспокоила преимущественно тошнота, к которой у части пациенток присоеди-

нилась рвота, в связи с чем на амбулаторном этапе было заподозрено пищевое отравление либо инфекционный гастроэнтерит в случае присоединения диареи ($n = 2$). Миалгии отмечались у 7 (41,2%) человек, ознобы — у 6 (35,3%). С 3–4-х суток от начала заболевания у 11 (64,7%) пациенток присоединились локальные симптомы пиелонефрита: в 63,6% ($n = 7$) — двусторонние боли в поясничной области, в 36,4% ($n = 4$) — правосторонний люмбалный болевой синдром. Симптом поколачивания был положительным у 13 (76,5%) человек. У 35,3% ($n = 6$) беременных данной группы в клинической картине присутствовали разной степени выраженности дизурические явления, предшествовавшие появлению признаков системного воспаления, что позволило предположить развитие восходящего пиелонефрита на фоне не пролеченного цистита. Выраженная декомпенсация углеводного обмена отмечалась у всех 17 пациенток, причем в 70,6% ($n = 12$) случаев она присутствовала с первых дней заболевания острым пиелонефритом, в 29,4% ($n = 5$) присоединилась только на 4–5-е сутки. Уровень гликемии колебался в пределах от 10,1 до 19 ммоль/л, в среднем $14,45 \pm 1,22$ ммоль/л. Кетоз отмечался у 8 из 17 пациенток (47,1%). Средний уровень гликогемоглобина на момент выявления пиелонефрита в данной подгруппе составил $7,17 \pm 0,59\%$ (от 5,7 до 7,8%). Повышение АД выше 140/90 мм рт. ст. зафиксировано у 8 человек (47,1%). Преэклампсия в форме сочетания умеренного повышения АД и протеинурии до 3 г/сут развилась у 8 пациенток данной группы. Угроза прерывания беременности зафиксирована у 12 человек (70,6%). Причем у половины из них, помимо болевого синдрома внизу живота, отмечались кровянистые выделения из влагалища.

У 10 пациенток основной группы (26,3%) отмечалось малосимптомное течение пиелонефрита, характеризовавшееся субфебрильной температурой, невыраженным болевым синдромом в поясничной области (тянущие ощущения, дискомфорт, познабливание). Ухудшение гликемического контроля отмечалось у 7 пациенток (гликемия в пределах 8–14 ммоль/л, средняя $10,97 \pm 0,79$ ммоль/л), кетонурия — у 3-х пациенток. Угроза прерывания беременности имела у 6 пациенток, из них у 3-х наблюдались кровянистые выделения из половых путей. Умеренная преэклампсия развилась у 5 пациенток. Средний уровень гликогемоглобина составлял $6,94 \pm 0,48\%$ (от 6,1 до 7,6%).

У 8 беременных с СД 1 (21%) пиелонефрит начался с симптомов декомпенсации углеводного обмена, к которым в 62,5% ($n = 5$) в течение

2–3 суток присоединились в различной степени выраженные проявления инфекционно-воспалительного процесса в почках: у 3-х человек субфебрильная температура, у 2-х — фебрильная температура, дискомфорт в поясничной области присутствовал у 4 человек, двусторонние боли — у 1-го человека. Гликемия находилась в диапазоне 9–16 ммоль/л (средняя $11,97 \pm 1,15$ ммоль/л). Кетоз наблюдался у 2-х человек. В 37,5% в данной подгруппе ($n = 3$) какая-либо симптоматика ИМП отсутствовала, и диагноз пиелонефрита был установлен на основании лабораторно-инструментальных исследований. В клинической картине пиелонефрита преобладала декомпенсация углеводного обмена. Угроза прерывания беременности отмечалась у 4-х человек, у 1-й пациентки, помимо болевых ощущений внизу живота, имелись кровянистые выделения из половых путей. Преэклампсия развилась у 2-х человек. У пациенток данной подгруппы средний гликогемоглобин — $6,83 \pm 0,5\%$ (от 6,1 до 7,5%).

У 3-х пациенток с СД 1 (7,9%) в клинической картине преобладали симптомы акушерских осложнений: тянущие боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей, к которым в последующем присоединились признаки воспалительного процесса в мочевой системе и симптомы декомпенсации сахарного диабета. Преэклампсия отмечалась у 1 пациентки. Средний уровень гликогемоглобина в этой подгруппе был $6,9 \pm 0,47\%$ (от 6,4 до 7,3%).

При УЗИ почек в основной группе сонографические нарушения выявлялись у 81,5% ($n = 31$) пациенток с пиелонефритом. При этом частота встречающихся признаков была следующей: диффузные изменения паренхимы почек с преобладанием гипозоногенности — 71% ($n = 27$), утолщение почечной паренхимы — 42,1% ($n = 16$), нарушение кортико-медуллярной дифференцировки — 28,9% ($n = 11$), дилатация чашечно-лоханочной системы в виде пиелозктазии/каликопиелозктазии/уретрокаликопиелозктазии — 76,3% ($n = 29$). Таким образом, нарушение уродинамики присутствовало у большинства пациенток.

Двусторонний пиелонефрит, учитывая жалобы на боль или дискомфорт в поясничной области, положительный симптом поколачивания по поясничной области и данные УЗИ почек, у беременных с СД 1 присутствовал в 65,8% ($n = 25$), односторонний — в 34,2% ($n = 13$).

В группе сравнения у 70,7% пациенток ($n = 29$) отмечалось классическое течение пиелонефрита с повышением температуры тела до фебрильных значений (38–39 °C) в сочетании с симптомами

интоксикации, со 2–4-х суток у 68,3% ($n = 28$) присоединялись местные симптомы — боли в лумбальной области. У 24,4% ($n = 10$) беременных с подтвержденным пиелонефритом зафиксирована менее яркая клиническая картина: повышение температуры тела до 37,5–38,0 °C, дискомфорт либо тянущие ощущения в поясничной области у 14,6% ($n = 6$). Дизурические явления отмечались у 36,5% ($n = 15$) пациенток группы сравнения. В 26,8% ($n = 11$) присутствовали признаки угрозы прерывания беременности, из них кровянистые выделения из влагалища — у 12,2% ($n = 5$). В 78,1% ($n = 32$) пиелонефрит был правосторонним, в 4,8% ($n = 2$) — левосторонним, в 17,1% ($n = 7$) — двусторонним. Симптомы преэклампсии (повышение АД выше 140/90 мм рт. ст., отеки разной степени выраженности, протеинурия) присутствовали у 14,3% ($n = 6$) беременных. У 4,9% пациенток клинические проявления пиелонефрита, включая повышение температуры тела выше 37 °C, отсутствовали. Диагноз в этих случаях устанавливался на основании лабораторно-инструментальных исследований.

Ультразвуковые признаки вовлечения почек в инфекционно-воспалительный процесс в группе сравнения определялись со следующей частотой: диффузные изменения паренхимы почек с преобладанием гипоехогенности — 73,1% ($n = 30$), утолщение почечной паренхимы — 51,2% ($n = 21$), нарушение кортико-медуллярной дифференцировки — 36,5% ($n = 15$), дилатация чашечно-лоханочной системы в виде пиелозктазии/каликопиелозктазии/уретерокаликопиелозктазии — 60,9% ($n = 25$). Суммарно те или иные сонографические маркеры поражения мочевыделительной системы при пиелонефрите зарегистрированы у 78% ($n = 32$) пациенток группы сравнения.

Частота встречаемости клинических проявлений при пиелонефрите в обеих группах представлена в таблице 1.

Лабораторные изменения при пиелонефрите в исследуемых группах отражены в таблице 2.

У 3-х пациенток с острым циститом на фоне СД 1 клиническая картина соответствовала классическому течению: пациентки предъявляли жалобы на учащенное, болезненное мочеиспускание, отмечались боли в надлобковой области при пальпации, в 2-х из 3-х случаев наблюдалась терминальная гематурия. Температура тела достигала субфебрильных значений у 1-й пациентки, у 2-х других оставалась нормальной. Во всех случаях, несмотря на местный характер воспаления, отмечалась умеренная гипергликемия без кетоза.

При ББ ($\geq 10^5$ КОЕ/мл) у беременных с СД 1 симптомы со стороны МВП отсутствовали, однако в 23,1% ($n = 16$) отмечалось внезапное ухудшение гликемического контроля. У части пациенток также присоединились симптомы акушерских осложнений: угроза прерывания беременности — у 53,6% ($n = 37$), умеренная преэклампсия — у 17,4% ($n = 12$). Анемия с уровнем гемоглобина менее 110 г/л отмечалась у 68,1% ($n = 47$). В случае низкой ББ (10^2 – 10^4 КОЕ/мл) небольшое ухудшение показателей гликемии при исключении прочих причин наблюдалось в 16,1% ($n = 5$), акушерские осложнения зарегистрированы в 58% ($n = 18$): симптомы угрозы прерывания беременности отмечались в 38,7% ($n = 12$), умеренная преэклампсия — в 12,9% ($n = 4$), анемия — в 48,4% ($n = 15$). Средний уровень гликированного гемоглобина у пациенток с ББ составил $6,25 \pm 0,69\%$ (от 4,8 до 7,9%). В группе сравнения угроза прерывания беременности наблюдалась в 19% ($n = 12$) в случае ББ и в 10,3% ($n = 3$) в случае низкой ББ. Симптомы преэклампсии у пациенток с бессимптомными ИМП зафиксированы при ББ в 4,76% ($n = 3$), при низкой ББ в 3,44% ($n = 1$). УЗ-изменения со стороны почек и МВП отмечались у 27,5% ($n = 19$) беременных с СД 1. Диффузные изменения паренхимы почек присутствовали у 13% ($n = 9$), незначительное расширение чашечно-лоханочной системы — у 17,3% ($n = 12$). У пациенток с ББ без нарушений углеводного обмена диффузные изменения почечной паренхимы имелись у 19% ($n = 12$), незначительная пиелозктазия — у 11,1% ($n = 7$).

За время проведения исследования среди беременных с СД 1 наблюдалось 4 случая развития уросепсиса и 2 случая острой почечной недостаточности, потребовавших интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения. 1 пациентка скончалась на сроке беременности 24 нед. вследствие развития полиорганной недостаточности на фоне септического состояния, у нее также развилась полная слепота вследствие прогрессирования диабетической ретинопатии. Все пациентки, потребовавшие лечения в условиях АРО, имели диабетическую нефропатию 2–3 ст. до момента наступления беременности. В наше исследование по этой причине они не были включены.

На основании представленных данных нами выделено 4 варианта клинического течения пиелонефрита у беременных с СД 1:

- 1) «классический» (44,7%) с яркой клинической картиной;
- 2) «малосимптомный» (26,3%) со стертой симптоматикой;

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с пиелонефритом

Table 1. Clinical characteristics of patients with pyelonephritis

Симптомы	Беременные с СД 1 (n = 38)	Беременные без СД 1 (n = 41)	p
Общие			
Гипертермия (Т > 38 °С)	52,6% (n = 20)	70,7% (n = 29)	0,098
Субфебрилитет (Т = 37–37,9 °С)	39,5% (n = 15)	24,4% (n = 10)	0,150
Нормальная Т тела	7,9% (n = 3)	4,9% (n = 2)	0,668
Слабость общая	73,6% (n = 28)	95,1% (n = 39)	0,011*
Ознобы	15,7% (n = 6)	48,8% (n = 20)	0,004*
Миалгия/артралгия	18,4% (n = 7)	58,5% (n = 24)	0,0006*
Тошнота/рвота	23,6% (n = 9)	21,9% (n = 9)	0,932
Местные			
Боли в поясничной области (одно- либо двусторонние)	31,6% (n = 12)	68,3% (n = 28)	0,002*
Дискомфорт/познабливание в поясничной области	42,1% (n = 16)	14,6% (n = 6)	0,014*
Дизурические явления	15,7% (n = 6)	39% (n = 16)	0,040*
«+» симптом поколачивания	47,3% (n = 18)	63,4% (n = 26)	0,152
Связанные с беременностью			
Тянущие ощущения/боли внизу живота	65,7% (n = 25)	26,8% (n = 11)	0,0005*
Кровянистые выделения из половых путей	31,6% (n = 12)	12,2% (n = 5)	0,0543
Повышение АД (>140/90 мм рт. ст.)	47,3% (n = 18)	17,0% (n = 7)	0,008*
Отеки	21,0% (n = 8)	26,8% (n = 11)	0,737
Преэклампсия	42,1% (n = 16)	14,3% (n = 6)	0,014*
Связанные с диабетом			
Сухость во рту/жажда	44,7% (n = 17)	-	
Запах ацетона изо рта	21,1% (n = 8)	-	

Примечание: СД 1 — сахарный диабет 1-го типа, * — статистически значимое различие частот.

Note: DM 1 — 1 type diabetes mellitus, * — statistically significant difference of frequencies.

Таблица 2. Данные лабораторных исследований при пиелонефрите у беременных с сахарным диабетом 1-го типа и без сахарного диабета

Table 2. Laboratory data for pyelonephritis in pregnant women with type 1 diabetes mellitus and without diabetes

Показатель	Беременные с СД 1 (n = 38)	Беременные без СД 1 (n = 41)	p
ОАК			
Лейкоцитоз (>)	36,8% (n = 14)	82,9% (n = 34)	0,0001*
Нейтрофильный сдвиг формулы влево	10,5% (n = 4)	21,9% (n = 9)	0,229
Анемия (Hb <)	81,6% (n = 31)	58,5% (n = 24)	0,048*
Повышение СОЭ	44,7% (n = 17)	78,0% (n = 32)	0,005*
ОАМ			
Лейкоцитурия (>)	71,0% (n = 27)	92,7% (n = 38)	0,017*
Протеинурия (до 1 г/сут)	55,2% (n = 21)	41,4% (n = 17)	0,220
Эритроцитурия	21,1% (n = 8)	28,8% (n = 11)	0,737
Нитриты	39,5% (n = 15)	71,0% (n = 29)	0,005*
Бактериурия	100% (n = 38)	100% (n = 41)	> 0,05
Глюкозурия	76,3% (n = 29)	-	
Кетонурия	34,2% (n = 13)	-	
Биохимический анализ крови			
Гипергликемия	92,1% (n = 35)	-	
Повышение СРБ	63,1% (n = 24)	87,8% (n = 36)	0,011*
Повышение креатинина	15,7% (n = 6)	12,2% (n = 5)	0,750
Повышение мочевины	10,5% (n = 4)	9,8% (n = 4)	1,000

Примечание: СД 1 — сахарный диабет 1-го типа, ОАК — общий анализ крови, ОАМ — общий анализ мочи, * — статистически значимое различие частот.

Note: DM 1 — type 1 diabetes mellitus, CBC — Complete Blood Count, UA — urinalysis, * — statistically significant difference of frequencies.

3) «по типу декомпенсации углеводного обмена» (21%), при котором пиелонефрит начинается с клиники нарушений углеводного метаболизма либо данные нарушения являются единственным клиническим проявлением инфекционно-воспалительного процесса в почках;

4) «акушерский» (7,9%), при котором на первый план выходят симптомы акушерских осложнений, преимущественно угроза прерывания беременности.

Третий и четвертый выделенные нами варианты можно считать атипичными, причем вариант «по типу декомпенсации углеводного обмена» специфичен именно для беременных с СД.

Следует отметить, что в группе сравнения ($n = 41$) отмечалось три варианта течения пиелонефрита:

1) «классический» (70,7%);

2) «малосимптомный» (24,4%)

3) «бессимптомный» (4,9%), при котором отсутствовали клинические симптомы пиелонефрита, включая повышение температуры тела выше 37°C , а диагноз устанавливался на основании лабораторно-инструментальных исследований.

«Бессимптомный» вариант у пациенток без СД может служить эквивалентом варианта «по типу декомпенсации углеводного обмена» у беременных с СД 1, когда симптомы гипергликемии являются единственным клиническим проявлением пиелонефрита за исключением лабораторно-инструментальных признаков мочевой инфекции. Среди 41 пациентки без СД не зафиксировано случаев пиелонефрита, которые можно было отнести к «акушерскому» варианту, т.к. во всех случаях симптомы угрозы прерывания беременности насаивались на клинику пиелонефрита. Выделение данных вариантов указывает на необходимость настороженности в плане пиелонефрита у пациенток с СД 1 при наличии признаков неблагополучия со стороны как гликемического контроля, так и акушерской ситуации. Суммарно на «акушерский» и «по типу декомпенсации углеводного обмена» варианты в нашем исследовании пришлось 28,9%. Кроме того, у беременных с СД 1 частота «классического» варианта оказалась значительно ниже, чем у беременных без СД: 44,7 vs 70,7% ($p < 0,05$). Это согласуется с литературными данными о малосимптомном течении ИМП у пациенток с СД, а также тем, что зачастую именно декомпенсация углеводного метаболизма служит первым симптомом либо выступает на первый план при СД [16].

Сравнение частоты встречаемости симптомов пиелонефрита у беременных с СД 1 и без СД показало, что гипертермия ($T > 38^{\circ}\text{C}$) у пациенток с СД 1 отмечается реже (52,6 vs 70,7%), а субфебрилитет и нормальная T чаще (39,5 vs 24,4% и 7,9 vs 4,9%). Однако эти различия не были достоверны ($p > 0,05$). Другие признаки интоксикации (слабость, ознобы, миалгии и артралгии) у беременных с СД 1 также наблюдались значительно реже ($p < 0,05$). Полученные различия можно объяснить сниженной реактивностью организма пациенток с СД 1. Тошнота/рвота у пациенток с СД 1 отмечалась несколько чаще (23,6 vs 21,9%), преимущественно при развитии кетоза. У нескольких таких пациенток с СД 1 на амбулаторном этапе было заподозрено пищевое отравление или инфекционный гастроэнтерит, в связи с чем их госпитализировали в инфекционный стационар, где в ходе дальнейшего обследования были обнаружены воспалительные изменения в анализах мочи и исключены кишечные инфекции, после этого данных пациенток перевели в урологический стационар. Несмотря на немногочисленность подобных наблюдений, ввиду опасности развития грозных осложнений в случае несвоевременного проведения адекватных лечебных мероприятий (дренирование мочевыводящих путей при обструктивных формах пиелонефрита до назначения антибактериальных препаратов во избежание развития бактериотоксического шока) у беременных СД 1 при возникновении гастроэнтерологической симптоматики на первом этапе необходимо обязательно исключить ИМП.

Болевой синдром в поясничной области у беременных с пиелонефритом на фоне СД 1 встречался в 2 раза реже, чем у пациенток без СД (31,6 vs 68,3%), $p < 0,05$. При этом чаще локальная симптоматика пиелонефрита в основной группе была представлена дискомфортом и познанием в лумбальной области (42,1%), в то время как в группе сравнения — лишь в 14,6%. Примечателен также тот факт, что частота явного болевого синдрома при пиелонефрите была небольшой, несмотря на то что в 57,9% пиелонефрит у беременных с СД 1 в нашем исследовании развивался в первой половине беременности (до 22 нед.) [6]. В то время как из данных литературы известно, что для пиелонефрита, развивающегося до 20 нед. беременности, характерен выраженный болевой синдром по типу почечной колики в силу меньшей дилатации МВП на ранних сроках беременности, что вызывает более значительное повышение внутрилоханочного давления [8]. Меньшая выраженность болевого синдрома при СД 1 может быть объяснена наличием урогенитальной формы автономной

нейропатии у пациенток с большим стажем СД 1 и подтверждает постулат о склонности к малосимптомному течению пиелонефрита у лиц с нарушениями углеводного обмена.

Двусторонний пиелонефрит у беременных с СД 1 превалировал над односторонним: 65,8 vs 34,2%. В группе сравнения преимущественно отмечался правосторонний пиелонефрит — 78,1% (n = 32), реже двусторонний — 17,1% (n = 7), левосторонний — в 4,8% (n = 2), что в целом соответствует данным других авторов, согласно которым правосторонний пиелонефрит у беременных встречался в 80%, двусторонний — в 15% [10]. Преобладание двустороннего воспалительного процесса в почках у пациенток СД 1, по всей видимости, связано с большей компрометированностью мочевой системы в силу имеющихся у них метаболических нарушений, большей подавленностью иммунитета по сравнению с беременными без СД и наличием поражения автономной иннервации МВП.

Явления дизурии в основной группе встречались достоверно реже, чем в группе сравнения (15,7 vs 36,5%, $p < 0,05$). Данное различие можно объяснить, во-первых, тем, что у беременных с СД 1 в силу ранее упоминаемых нарушений со стороны иммунитета и иннервации МВП пиелонефрит чаще, чем у пациенток без СД, развивается из ББ, минуя стадию цистита, а во-вторых, сниженной реактивностью лиц с патологией углеводного обмена, предрасполагающей к малосимптомному течению заболевания.

Развитие симптомов акушерских осложнений при пиелонефрите у беременных основной группы отмечалось вдвое чаще, чем в группе сравнения: симптомы угрозы прерывания 65,7 vs 26,8% ($p < 0,05$), в том числе кровянистые выделения из половых путей 31,6 vs 12,2% соответственно. Это свидетельствует о недостаточной эффективности компенсаторных механизмов системы мать—плацента—плод при ИМП у беременных с СД 1. Повышение АД в основной группе и группе сравнения отмечалось в 34,2 и 17% соответственно ($p < 0,05$). В силу того что в группу исследования отбирались пациентки без признаков диабетической нефропатии, следует полагать, что в рутинной клинической практике, учитывая высокую распространенность диабетической нефропатии среди беременных с СД 1, гипертензия у данного контингента будет встречаться чаще.

Преэклампсия устанавливалась при сочетании повышения АД свыше 140/90 мм рт. ст. и протеинурии более 0,3 г/сут. В основной группе ее частота составила 42,1% (n = 16), в группе срав-

нения — 14,3% (n = 6) ($p < 0,05$). Более высокая частота развития преэклампсии у беременных СД 1 в нашем исследовании, скорее всего, обусловлена наличием у них доклинических стадий диабетического поражения почек. Случаев тяжелой преэклампсии (АД > 160/110 мм рт. ст., протеинурия > 3 г/сут) не было.

Меньшая частота встречаемости при пиелонефрите воспалительных изменений со стороны крови, в частности лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево, повышения СОЭ и СРБ, у беременных с СД 1 по сравнению с беременными без СД также рассматривается нами как проявление гипореактивности организма пациенток с СД 1. При этом в обеих группах повышение СРБ отмечалось значительно чаще, чем увеличение СОЭ, что соответствует литературным данным и подчеркивает более высокую диагностическую значимость СРБ как острофазового маркера воспаления. Анемия выступала более частым спутником пиелонефрита у пациенток основной группы (81,6%) по сравнению с пациентками группы сравнения (58,5%), $p < 0,05$. Повышение азотистых шлаков (мочевина, креатинин) в крови пациенток двух групп было незначительно, отмечалось в небольшом числе наблюдений и носило транзиторный характер.

В общем анализе мочи (ОАМ) при пиелонефрите лейкоцитурия у беременных с СД 1 отмечалась реже, чем у беременных без СД (71 vs 92,7%, $p < 0,05$), протеинурия, напротив, несколько превалировала в основной группе (55,2 vs 41%, $p > 0,05$), эритроцитурия присутствовала в сходном числе наблюдений (22 и 28%, $p > 0,05$). Кроме того, у пациенток основной группы в ряде случаев присутствовала глюкозурия (76,3%) и кетонурия (34,2%), что в совокупности с гипергликемией подтверждает данные о неблагоприятном влиянии пиелонефрита на углеводный обмен и его роль в декомпенсации СД. Бактериурия в обеих группах составила 100%, т.к. в нашем исследовании этот критерий пиелонефрита рассматривался как облигатный.

Частота выявления сонографических признаков, характерных для пиелонефрита, была достаточно высокой в обеих группах: в основной группе — 81,5%, в группе сравнения — 78%. По данным Е. А. Кушевой (2007) [17], УЗ-маркеры при гестационном пиелонефрите встречались в 74,1%. Ведущим УЗ-признаком в нашем исследовании был уростаз: у беременных с СД 1 76,3%, без СД — 60,9% ($p > 0,05$). Более высокие цифры УЗ-признаков уростаза у беременных с СД 1, по-видимому, отражают вклад автономной формы нейропатии в развитие дилатации МВП беременных. Второй по частоте

признак — гипозохогенность паренхимы почек — был сопоставим в обеих группах: в основной — 71%, в группе сравнения — 73,1% ($p > 0,05$). Другие признаки встречались реже. Полученные результаты подтверждают высокую диагностическую значимость УЗИ в диагностике пиелонефрита беременных, в том числе при СД 1. Таким образом, нарушение уродинамики присутствовало у большинства пациенток обеих групп.

Особенностями клинической картины ББ при СД 1 являлись развитие в 23,1% ($n = 16$) гипергликемии и частое присоединение акушерских осложнений: угроза прерывания беременности отмечалась у 53,6% ($n = 37$), умеренная преэклампсия — у 17,4% ($n = 12$). Кроме того, частым симптомом служила гипохромная анемия — 68,1% ($n = 47$). При низкой ББ (10^2 – 10^4 КОЕ/мл) также в 16,1% ($n = 5$) наблюдалось небольшое ухудшение показателей гликемии при исключении прочих причин; акушерские осложнения зарегистрированы более чем у половины беременных с СД 1 — 58% ($n = 18$), в том числе угроза прерывания беременности — 38,7% ($n = 12$), умеренная преэклампсия — 12,9% ($n = 4$). В группе сравнения данные осложнения встречались реже: угроза прерывания — 19% ($n = 12$) при ББ и 10,3% ($n = 3$) при низкой ББ, преэклампсия — 4,76% ($n = 3$) при ББ и 3,44% ($n = 1$) при низкой ББ. Различия по данным признакам были статистически достоверны ($p < 0,05$). УЗ-изменения со стороны почек и МВП в виде пиелозктазии и изменения эхогенности паренхимы отмечались у беременных с СД 1 чаще (27,5%), что может служить значимым прогностическим фактором риска перехода бессимптомной формы ИМП в пиелонефрит.

Отсутствие развития тяжелых осложнений по типу уросепсиса и гнойно-деструктивных форм у включенных в исследование пациенток можно объяснить отбором в группу женщин с отсутствием диабетической нефропатии.

Заключение

Таким образом, при развитии пиелонефрита у беременных с СД 1 по сравнению с беремен-

ными без нарушений углеводного обмена достоверно реже наблюдались общая слабость, ознобы, миалгии/артралгии, боли в поясничной области, дизурические явления, а также лейкоцитоз, повышение СОЭ и повышение СРБ. В то же время значимо чаще встречались тянущие боли внизу живота, повышение АД, развитие преэклампсии, анемии. Учитывая высокую частоту нетипичного течения пиелонефрита у беременных с СД 1-го типа, внезапная гипергликемия или неблагополучие по акушерской ситуации должны настораживать в плане воспалительного процесса со стороны МВП. С целью раннего выявления бессимптомных вариантов ИМП у беременных с СД 1 при ухудшении гликемии либо возникновении осложнений гестации целесообразно проведение бактериологического посева мочи.

Соответствие принципам этики

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ул. им. Митрофана Седина, д. 4, г. Краснодар, Россия), протокол № 21 от 25.06.2013 г.

Compliance with ethical principles

The study was approved by the Ethical Committee of the Kuban State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia), protocol No. 21 as of 25.06.2013.

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. Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. Инфекция мочевыводящих путей у беременных — фокус на бессимптомную бактериурию. *Нефрология*. 2018; 22(2): 81–87. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-81-87
2. Glaser A.P., Schaeffer A.J. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Dev. Period. Med.* 2016; 20(4): 263–272. DOI: 10.1016/j.eur-sup.2016.04.002
3. Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F., Colgan R., Demuri G.P., Drekonja D., et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(10): e83–e110. DOI: 10.1093/cid/ciy1121
4. Кравченко Е.Н., Гордеева И.А., Наумкина Е.В. Распространенность, факторы риска, осложнения бессимптомной бактериурии беременных

- в Омском регионе. *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2014; 2(57): 66–70.
5. Salvatore S., Salvatore S., Cattoni E., Siesto G., Serati M., Sorice P., Torella M. Urinary tract infections in women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 156(2): 131–136. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.01.028
 6. Алексеев И.В., Иванова Л.А. Этиологическая структура и распространенность инфекций мочевыводящих путей у беременных с сахарным диабетом 1 типа. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2018; 25(2): 7–15. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-7-15
 7. Habak P.J., Griggs, Jr. R.P. Urinary Tract Infection In Pregnancy. *StatPearls*. 2018 [updated 15.12.2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537047/>
 8. Капительный В.А. Инфекция мочевыводящих путей во время беременности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2015; 2(4): 10–19.
 9. Szweida H., Jóźwik M. Urinary tract infections during pregnancy — an updated overview. *Dev. Period. Med.* 2016; 20(4): 263–272.
 10. Никольская И.Г., Базаев В.В., Бычкова Н.В., Уренков С.Б., Иванов А.Е., Бирюкова Н.В., Федотова А.В. Тактика ведения беременности при обструктивном пиелонефрите. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016; 15(3): 73–78. DOI: 10.17116/rosakush201616373-78
 11. Малов В.И. Клинические варианты поражения почек при сахарном диабете. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017; 1: 137–142.
 12. Таджиева В.Д., Трубникова Л.И., Корнилова Т.Ю., Умеджанова У.Г. Новые подходы к лечению пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2014; 4: 58–63.
 13. Валиева Н.И., Мишагина М.В., Таджиева В.Д. Комплексное лечение пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом. *Современные исследования социальных проблем*. 2015; 1(45): 521–532. DOI: 10.12731/2218-7405-2015-1-16
 14. Мартынов В.В. Течение и исходы беременностей у женщин с бессимптомной бактериурией и гестационным пиелонефритом. *Вестник Оренбургского государственного университета*. 2011; 16(135): 310–311.
 15. Нагорная В.Ф. Болезни органов мочевыводящей системы у беременных: акушерская и терапевтическая тактика. *Репродуктивная эндокринология*. 2013; 2(10):30–42.
 16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., ред. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й вып. *Сахарный диабет*. 2019; 22(S1-1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1
 17. Кушевская Е.А. Диагностика острого пиелонефрита у беременных. *Вестник Смоленской медицинской академии*. 2007; (4): 105–110.

References

1. Gordovskaya N.B., Korotchaeva Y.V. Urinary tract infection in pregnant women — focus on asymptomatic bacteriuria. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2018; 22(2): 81–87 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-81-87
2. Glaser A.P., Schaeffer A.J. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. *Dev. Period. Med.* 2016; 20(4): 263–272. DOI: 10.1016/j.eursup.2016.04.002
3. Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F., Colgan R., DeMuri G.P., Drekonja D., et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the infectious diseases society of America. *Clin. Infect. Dis.* 2019; 68(10): e83–e110. DOI: 10.1093/cid/ciy1121
4. Kravchenko E.N., Gordeeva I.A., Naumkina E.V. Occurrence, risk factors, complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*. 2014; 2(57): 66–70 (In Russ., English abstract).
5. Salvatore S., Salvatore S., Cattoni E., Siesto G., Serati M., Sorice P., Torella M. Urinary tract infections in women. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2011; 156(2): 131–136. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.01.028
6. Alekseenko I.V., Ivanova L.A. Etiological structure and prevalence of urinary tract infection in pregnant women with type 1 diabetes. *Kubanskiy Nauchnyy Medicinskiy Vestnik*. 2018; 25(2): 7–15 (In Russ., English abstract). DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-7-15
7. Habak P.J., Griggs, Jr. R.P. Urinary Tract Infection In Pregnancy. *StatPearls*. 2018. [updated 15.12.2019]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537047/>.
8. Kaptilnyy V.A. Urinary tract infection in pregnancy. *Arkhiv Akusherstva i Ginekologii im. V.F. Snegiryova*. 2015; 2(4): 10–19 (In Russ., English abstract).
9. Szweida H., Jóźwik M. Urinary tract infections during pregnancy — an updated overview. *Dev. Period. Med.* 2016; 20(4): 263–272.
10. Nikolskaya I.G., Bazaev V.V., Bychkova N.V., Urenkov S.B., Ivanov A.E., Biryukova N.V., Fedotova A.V. Pregnancy management tactics for obstructive pyelonephritis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologists*. 2016; 15(3): 73–78 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17116/rosakush201616373-78
11. Malov V.I. Clinical variants of renal damage in diabetes mellitus. *Zabaikal'skii Meditsinskii Vestnik*. 2017; 1: 137–142 (In Russ., English abstract).

12. Tadzhiyeva V.D., Trubnikova L.I., Kornilova T.Yu., Umedzhanova G.K. New approaches to treatment pyelonephritis in pregnancy with diabetes. *Ul'yanovskii Mediko-Biologicheskii Zhurnal*. 2014; 4: 58–63 (In Russ., English abstract).
13. Valieva N.I., Mishagina M.V., Tadzhiyeva V.D. Integrated treatment of pyelonephritis in pregnancy with diabetes. *Modern Research of Social Problems*. 2015; 1(45): 521–532 (In Russ., English abstract). DOI: 10.12731/2218-7405-2015-1-16
14. Martinov V.V. Current and outcomes pregnancies at women with asymptomatic bacteriuria and a gestational pyelonephritis. *Vestnik Orenburgskogo Gosudarstvennogo Universiteta*. 2011; 16(135): 310–311 (In Russ., English abstract).
15. Nagorna V.F. Diseases of the urinary tract in pregnancy: obstetric and therapeutic tactics. *Reproduktivnaya Endokrinologiya*. 2013; 2(10): 30–42 (In Russ., English abstract).
16. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., editors. Standards of specialized diabetes care. 9th edition. *Sakharnyi Diabet*. 2019; 22(S1-1): 1–144 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14341/DM221S1
17. Kushevskaya E.A. Diagnosis of acute pyelonephritis in pregnant women. *Vestnik Smolenskoii Meditsinskoi Akademii*. 2007; (4): 105–110 (In Russ.).

Вклад авторов

Алексеев И.В.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление лабораторных образцов.

Иванова Л.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 — 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

Alekseenko I.V.

Alekseenko I.V.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Methodology development — methodology design and development.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, preparation and creation of a text for publication.

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

Resource support — provision of laboratory samples.

Ivanova L.A.

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

Methodology development — methodology design and development.

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

Сведения об авторах / Information about the authors

Алексеенко Илона Викторовна* — аспирант кафедры эндокринологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-8639-7023>

Контактная информация: e-mail: a_ilona@inbox.ru; тел.: 8(918) 361-31-18;

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

Иванова Людмила Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5302-3802>

Iлона V. Alekseenko* — Postgraduate Student, Department of Endocrinology, Advanced Training Faculty, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-8639-7023>

Contact information: e-mail: a_ilona@inbox.ru; tel.: 8(918) 361-31-18;

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

Lyudmila A. Ivanova — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, Department of Endocrinology, Advanced Training Faculty, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5302-3802>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО ГЕМОСТАЗА ПРИ РОДОРАЗРЕШЕНИИ ПАЦИЕНТОК С ПРЕДЛЕЖАНИЕМ/ПРИРАЩЕНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

Т. Б. Макухина^{1,2,*}, В. А. Хорольский^{1,2}, С. П. Никитин², А. Ю. Бухтояров²,
А. В. Солнцева¹, М. А. Табелова¹, А. С. Суманеева¹

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
«Краевая клиническая больница № 2»
Министерства здравоохранения Краснодарского края,
ул. Красных партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия

Аннотация

Цель: исследовать исходы оперативного родоразрешения беременных с приращением плаценты в зависимости от применения эндоваскулярных методов интраоперационного гемостаза.

Материалы и методы. Осуществлен ретроспективный анализ результатов планового оперативного родоразрешения у 178 пациенток с приращением плаценты по данным ультразвукового (УЗ) исследования, проведенного на базе Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ПЦ ГБУЗ ККБ № 2) в период с 2012 по 2018 г. В 2012–2014 гг. родоразрешение выполнялось без применения эндоваскулярных методов гемостаза ($n = 44$), с мая 2014 по декабрь 2018 г. — с предварительной баллонной катетеризацией общих подвздошных артерий ($n = 134$). При интраоперационном подтверждении приращения плаценты проводилась временная баллонная окклюзия (ВБО) ($n = 115$) и/или эмболизация маточных артерий (ЭМА) ($n = 33$). Для оценки эффективности применения эндоваскулярных методов интраоперационного гемостаза проводили сравнение степени приращения, объема кровопотери и гемотрансфузии, частоты гистерэктомий (ГЭ), длительности операции, длительности пребывания в отделении реанимации (АРО), исходов для плода.

Результаты. При использовании эндоваскулярных методов интраоперационного гемостаза у пациенток были достоверно меньше объем кровопотери ($p = 0,02$), гемотрансфузии ($p = 0,012$) и частота ГЭ ($p < 0,001$). В отсутствие приращения плаценты (клинически и гистологически) разницы в кровопотере между группами не было. Величина кровопотери возрастала с глубиной приращения плаценты. Длительность операции в группе с ВБО была достоверно больше ($p = 0,04$). Не выявлено разницы между группами по длительности пребывания в АРО и в исходах для плода.

Заключение. Использование эндоваскулярного гемостаза при плановом родоразрешении беременных с приращением плаценты позволяет снизить объем кровопотери и частоту ГЭ. Необходимо совершенствование УЗ-диагностики приращения плаценты для отбора пациенток на рентген-хирургические методы лечения.

Ключевые слова: баллонная катетеризация, баллонная окклюзия, кровопотеря, гистерэктомия при кесаревом сечении, приращение плаценты

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Макухина Т.Б., Хорольский В.А., Никитин С.П., Бухтояров А.Ю., Солнцева А.В., Табелова М.А., Суманеева А.С. Эффективность эндоваскулярного гемостаза при родоразрешении пациенток с предлежанием/приращением плаценты. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 32–44. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-32-44>

Поступила 16.03.2020

Принята после доработки 09.04.2020

Опубликована 29.06.2020

EFFICIENCY OF ENDOVASCULAR HAEMOSTASIS AT DELIVERY IN PATIENTS WITH PREVIA AND PLACENTA INVASION

Tatiana B. Makukhina^{1,2,*}, Vadim A. Khorolsky^{1,2}, Sergey P. Nikitin²,
Artem Yu. Bukhtoyarov², Alina V. Solntseva¹, Maria A. Tabelova¹,
Alexandra S. Sumaneeva¹

¹Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Regional Clinic Hospital No. 2,
Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

Abstract

Aim. Analysis of operative delivery outcomes in pregnant women with abnormal invasive placenta depending on the endovascular treatment for intraoperative haemostasis.

Materials and methods. A retrospective study of operative delivery outcomes was performed in 178 patients with placental invasion using ultrasonography (US) data obtained at the Perinatal Centre of the Regional Clinic Hospital No. 2, Ministry of Health of Krasnodar Krai, in the years 2012–2018. In 2012–2014, delivery was managed without endovascular haemostasis (n = 44), and from May 2014 to December 2018 – with prophylactic balloon catheterization of common iliac arteries (n = 134). Upon intraoperative diagnosis of placental invasion, temporary balloon occlusion (TBO, n = 115) and/or uterine artery embolization (UAE, n = 33) were performed. Efficiency of endovascular methods for intraoperative haemostasis was assessed by comparing the degree of placental invasion, amount of blood loss and transfusion, frequency of hysterectomies (HE), duration of surgery, length of stay in intensive care units (ICU) and outcomes for the foetus.

Results. Adoption of endovascular methods for intraoperative haemostasis allowed the blood loss (p = 0.02), haemotransfusion (p = 0.012) and HE frequency (p < 0.001) to be significantly reduced. In the absence of clinical and histological manifestations of placental invasion, no difference in blood loss was detected between the groups. The amount of blood loss increased with the degree of invasion. Surgery duration in patients with TBO was significantly longer (p = 0.04). No difference was detected between the groups with respect to the ICU length of stay and outcomes for the foetus.

Conclusions. Establishment of endovascular haemostasis at the planned delivery of pregnant women with abnormal invasive placenta allows the blood loss and HE frequency to be reduced. Further improvement of US diagnostics of placental invasions is essential in pre-selection of patients for X-ray surgical care.

Keywords: balloon catheterization, balloon occlusion, blood loss, caesarean hysterectomy, placental invasion

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

For citation: Makukhina T.B., Khorolsky V.A., Nikitin S.P., Bukhtoyarov A.Yu., Solntseva A.V., Tabelova M.A., Sumaneeva A.S. Efficiency of Endovascular Haemostasis at Delivery in Patients with Previa and Placenta Invasion. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(3): 32–44. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-32-44>

Submitted 16.03.2020

Revised 09.04.2020

Published 29.06.2020

Введение

Приращение плаценты относится к наиболее тяжелым осложнениям беременности ввиду высокого риска массивной кровопотери, угрожающей жизни матери и плода [1–3]. Современные методы визуализации позволяют антенатально диагностировать эту патологию и маршрутизировать пациенток в специализированные учреждения для оказания высокотехнологичной помощи, которая включает временный гемостаз, в том числе с использованием эндоваскулярных методов [1–6]. Однако данные, накопленные за последние годы, относительно эффективности указанных методик в снижении объема кровопотери неоднозначны [2–10]. Учитывая высокую стоимость, технологическую сложность манипуляций с лучевой нагрузкой на пациентку и риском осложнений, связанных с инвазивностью, необходим анализ целесообразности включения методов эндоваскулярного гемостаза в алгоритмы специализированной помощи пациенткам с приращением плаценты.

Цель: исследовать исходы оперативного родоразрешения беременных с приращением плаценты в зависимости от применения эндоваскулярных методов интраоперационного гемостаза.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное исследование историй родов 178 пациенток с предлежанием плаценты и рубцом на матке после предшествовавшего кесарева сечения, поступивших в ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» с 2012 по 2018 г. для планового родоразрешения с подозрением на приращение плаценты по данным ультразвукового исследования (УЗИ). Метод и срок родоразрешения определялись с учетом наличия и длительности кровянистых выделений из половых путей, сократительной активности матки, состояния плода.

С 2012 по 2014 г., до внедрения рентгено-хирургических методов лечения в ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2», всем пациенткам с подозрением на приращение плаценты выполнялось оперативное родоразрешение без эндоваскулярных методов гемостаза. С мая 2014 г. в ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» был изменен локальный протокол, и всем пациенткам

с приращением плаценты (по данным УЗИ) плановое родоразрешение проводится в рентгенооперационной с использованием эндоваскулярной баллонной окклюзии. Дизайн исследования и критерии формирования групп представлены на рисунке 1.

Всем пациенткам, включенным в исследование, выполнялась плановая нижнесрединная лапаротомия, донное кесарево сечение (ПДКС) для минимизации кровопотери, объем которой выше в случае трансплацентарного доступа. Средний срок планового родоразрешения составил 36^{+3} дня недель (или 255 ± 11 дней) в 1-й группе и 36^{+2} дня недель (или 254 ± 12 дней) во 2-й группе ($p = 0,94$).

После извлечения плода и пересечения пуповины при наличии маточной грыжи с визуальными признаками прорастания плаценты до серозной оболочки пациенткам без временной баллонной окклюзии (ВБО) магистральных сосудов выполнялась гистерэктомия. В отсутствие визуальных признаков приращения плаценты проводилась попытка отделения плаценты дозированных тракциями за пуповину. В отсутствие признаков отделения плаценты также выполнялась гистерэктомия. В случае отделения последа выполнялась метрорепластика с иссечением рубца после предшествующего кесарева сечения в области плацентарной площадки. Пациенткам из группы с использованием эндоваскулярных методов гемостаза в рентгенооперационной проводилась двусторонняя катетеризация общих бедренных артерий по методу Сельдингера с установкой баллонных катетеров в проксимальные и приустьевые отделы общих подвздошных артерий с перекрытием проксимальных отделов внутренних подвздошных артерий. После флюороскопического контроля положения баллонов выполнялось ПДКС. Далее, в случае исключения врастания плаценты при ревизии матки и отделении плаценты при тракциях за пуповину, ВБО не проводилась. При наличии признаков приращения плаценты проводилась ВБО, после чего выполнялась метрорепластика с иссечением миометрия в области рубца после ранее выполненного кесарева сечения и плацентарной площадки.

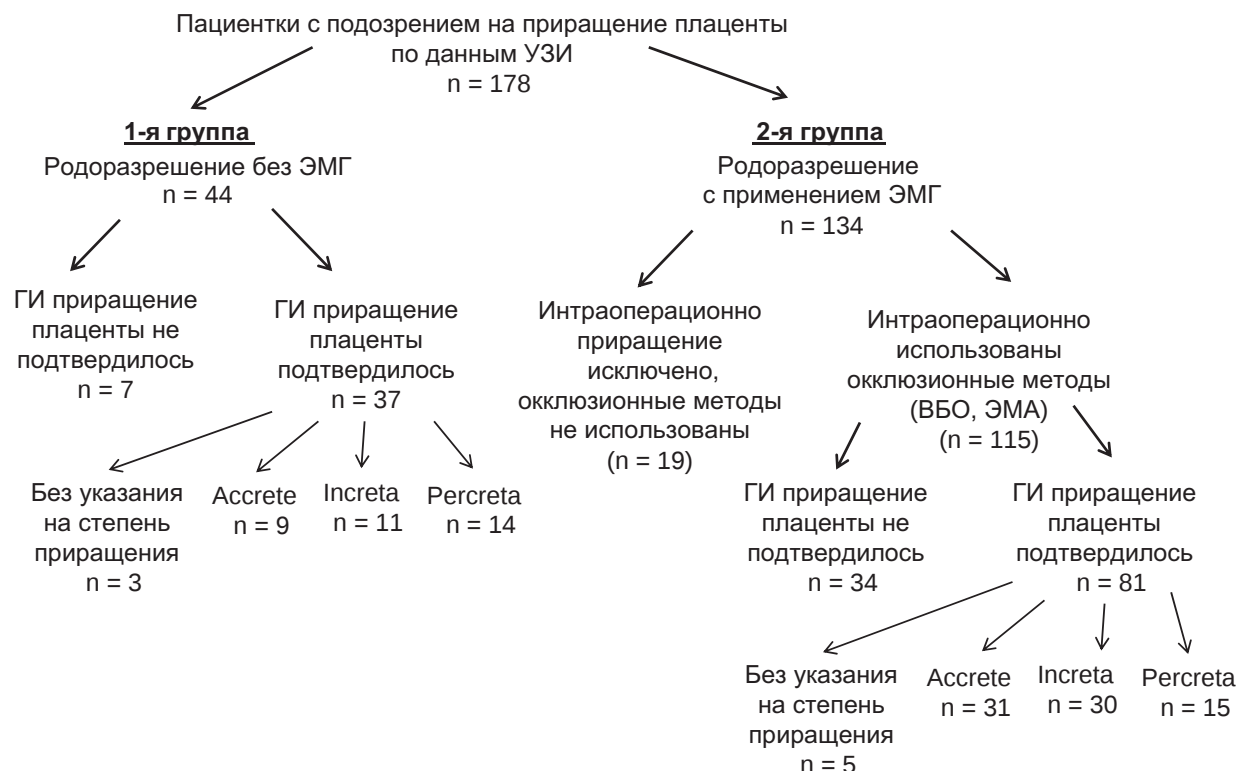


Рис. 1. Дизайн исследования и критерии формирования групп.

Fig. 1. Research schema and grouping criteria.

Примечание: УЗИ — ультразвуковая диагностика; ЭМГ — эндоваскулярные методы гемостаза; ГИ — гистологическое исследование.

Note: УЗИ — ultrasound diagnostics; ЭМГ — endovascular methods for haemostasis; ГИ — histological observation.

Гистерэктомия выполнялась при большой площади вставания сразу после кесарева сечения либо при неэффективности гемостаза в случае метропластики. Диагноз приращения плаценты устанавливался интраоперационно и верифицировался патогистологическим исследованием (ПГИ) операционного материала (матки в случае гистерэктомии, иссеченного участка миометрия в случае метропластики). Критерии исключения: многоплодная беременность, экстренное родоразрешение.

По результатам проведенных манипуляций оценивали: объем кровопотери (мл) (гравиметрический метод), объем гемотрансфузии (мл), длительность операции (мин), органосохраняющий эффект, длительность пребывания в отделении реанимации (АРО) (сут), количество послеоперационных тромбозов, исходы для плода (оценка по шкале Апгар к 5-й минуте, необходимость респираторной поддержки, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии). Весь объем помощи оказывался согласно действующим нормативным документам Министерства здравоохранения Российской Федерации (МЗ РФ).

Статистический анализ осуществлялся с помощью пакета SPSS (SPSS Statistics 23.0; Chicago, IL, USA). Количественные данные представлены средним значением и стандартным отклонением, качественные — абсолютной и относительной частотой. Для статистического сравнения частоты встречаемости признака в группах использовался z-тест для равенства долей. Статистическое сравнение средних значений параметрических данных производилось с помощью t-критерия Стьюдента. Однородность дисперсий проверялась с помощью теста Фишера. Сравнение средних признаков, не подчиняющихся нормальному распределению, производилось с помощью U-теста Манна — Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Нормальное распределение определялось с помощью теста Шапиро — Уилка.

Результаты

С 2012 г. по апрель 2014 г. на базе ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» выполнено ПДКС с хирургическим гемостазом 44 пациенткам с подозрением на приращение плаценты (1-я группа); с мая 2014 по 2018 г. родоразрешение в рентген-операционной с введением баллонов в общие подвздошные артерии

под рентген-телевизионным контролем выполнено 134 пациенткам (2-я группа): из них ВБО — у 115, селективная эмболизация восходящих ветвей маточных артерий — у 33. У 19 пациенток в связи с исключением приращения плаценты при ревизии матки ВБО не выполнялась. Все пациентки имели предлежание плаценты с плацентацией в области рубца после предшествовавшего кесарева сечения.

Гистологически диагноз приращения плаценты был подтвержден у 118 пациенток: у 37 — из 1-й группы и у 81 — из 2-й (табл. 1), у 7 пациенток 1-й группы и 53 — 2-й группы приращение плаценты гистологического подтверждения не получило.

При анализе данных пациенток 1-й и 2-й группы с верифицированным приращением плаценты выявлена достоверная разница в объеме кровопотери ($p = 0,002$) и объеме гемотрансфузии ($p = 0,012$), у пациенток 2-й группы данные показатели имели меньшее значение (табл. 2). Также у 2-й группы пациенток с ВБО отмечается снижение частоты гистерэктомий ($p < 0,001$).

Применение дополнительного внутрисосудистого гемостаза не оказывало существенного влияния на различия по времени выполнения операции ($p = 0,116$) и длительность пребывания в АРО ($p = 0,57$) (табл. 2).

При сравнении аналогичных показателей между группами с и без эндоваскулярного гемостаза

у пациенток с предлежанием плаценты, но без гистологически подтвержденного приращения плаценты, достоверной разницы по объему предполагаемой кровопотери и объему гемотрансфузии не выявлено (табл. 3). В то же время длительность операции без применения ВБО оказалась достоверно меньше (в связи с отсутствием временных затрат на работу рентген-хирурга).

Данные анализа объема кровопотери у пациенток с разной степенью приращения по данным гистологического исследования с учетом глубины инвазии плаценты без учета метода лечения показывают достоверную связь с глубиной инвазии плаценты (табл. 4). Из 178 пациенток, вошедших в исследование, у 8 пациенток (3 — из первой группы и 5 — из второй группы) в гистологическом заключении не была указана степень приращения плаценты. Таким образом, сравнение объема кровопотери с глубиной инвазии плаценты выполнено у 151 пациентки (110 имели приращение различной глубины, верифицированное гистологически, у 41 приращение плаценты по данным гистологии было исключено) (табл. 4).

При сравнении объема кровопотери между подгруппами с различной глубиной инвазии плаценты в миометрий в зависимости от применения эндоваскулярных методов временного гемостаза обнаружено, что достоверное снижение объема кровопотери имело место у пациенток

Таблица 1. Гистологическая верификация диагноза у пациенток с предполагаемым приращением плаценты по данным УЗИ

Table 1. Histological confirmation of placental invasion suspected on US examination data

Степень приращения по данным ПГИ	Родоразрешение без ВБО, n = 37	Родоразрешение с ВБО, n = 81
Accreta	9 (20,5%)	31 (26,9%)
Increta	11 (25,0%)	30 (26,1%)
Percreta	14 (31,8%)	15 (13,0%)
Не уточнена	3 (6,8%)	5 (4,4%)

Таблица 2. Сравнение исходов при родоразрешении беременных с гистологически верифицированным приращением плаценты

Table 2. Comparison of delivery outcomes in patients with histologically confirmed placental invasion

Сравниваемые параметры	У пациенток 1-й группы (n = 37)	У пациенток 2-й группы (n = 81)	p
Объем кровопотери (мл)	2754 ± 282*	1596 ± 232*	0,002
Объем гемотрансфузии (мл)	905 ± 340*	540 ± 217*	0,012
Длительность операции (мин)	139 ± 11*	118 ± 6*	0,116
Число гистерэктомий, n (%)	34 (91,9%)	20 (24,7%)	<0,001#
Длительность пребывания в АРО (сут)	1,8 ± 0,12*	1,9 ± 0,15*	0,570
Число послеоперационных тромбозов, n	0	3	0,180#

Примечание: * — данные представлены как Mean ± SD; # — для статистического сравнения частоты встречаемости признака использован z-тест для равенства долей; p — уровень значимости различий.

Note: * — data presented as mean ± SD; # — statistical frequency comparisons are performed with the 2-sample z-test; p — confidence values of difference.

с применением ВБО при максимальной степени инвазии (*placenta percreta*) ($p = 0,05$), в остальных подгруппах различия оказались менее выражены и достоверных отличий не имели (табл. 5).

Обсуждение

Исследование подтвердило высокую эффективность рентген-хирургических методик в минимизации кровопотери при родоразрешении пациенток с приращением плаценты. Анализ многочисленных публикаций, подвергающих сомнению преимущества эндоваскулярного пособия, показал, что большинство цитируемых авторов [2, 5, 7, 10] использовали для ВБО уровень внутренних подвздошных артерий. В Клинических рекомендациях 2018 г. по алгоритму ведения послеродовых кровотечений [6] рекомендуется предварительная катетеризация внутренних подвздошных артерий (без указания на использование временной баллонной окклюзии) и эмболизация маточных артерий после извлечения плода. Учитывая инвазивный характер процесса при приращении плаценты, обилие коллатералей и многообразие вариантов анатомического ветвления сосудов малого таза, такой метод не всегда позволяет достичь надежного гемостатического эффекта. Определение более высокого уровня установки внутрисосудистых

баллонов в нашем центре позволило повысить надежность интраоперационного гемостаза и ограничить количество эмболизаций (из 115 случаев ВБО эмболизация потребовалась только у 33 пациенток), а частота гистерэктомий при истинном вращении составила 20 (24,7%), в то время как другие авторы использовали для окклюзии уровень как внутренних, так и общих подвздошных артерий и получили частоту гистерэктомий от 30 до 59% [4, 11].

По данным G. Cali [2], достоверные отличия по снижению уровня кровопотери при эндоваскулярной окклюзии были обнаружены только для *placenta percreta*. Наше исследование подтвердило возрастание кровопотери с глубиной инвазии. В представленной выборке пациенток ВБО также позволило достоверно уменьшить объем кровопотери только при *placenta percreta* (табл. 5). Однако обращает внимание значительный размах SD в подгруппах, что влияет на результат при небольших группах сравнения. В нашем исследовании, в отличие от цитируемого автора, в подгруппах с *accreta/increta* также выявлена тенденция к достоверности. На результат влияет и объем хирургического лечения. В работе G. Cali [2] всем пациенткам выполнялись гистерэктомии, между тем как в на-

Таблица 3. Сравнение исходов при родоразрешении беременных при неподтвержденном приращении плаценты
Table 3. Comparison of delivery outcomes in patients with non-confirmed placental invasion

Сравниваемые параметры	Пациенты 1-й группы (n = 7)	Пациенты 2-й группы (n = 53**)	p
Объем кровопотери (мл)	979 ± 225*	1135 ± 139*	0,71
Объем гемотрансфузии (мл)	356 ± 122*	410 ± 204*	0,14
Длительность операции (мин)	63 ± 8*	88 ± 5*	0,04
Число гистерэктомий	-	-	-
Длительность пребывания в АРО (сут)	1,1 ± 0,12*	1,1 ± 0,24*	0,51
Число послеоперационных тромбозов	-	-	-

Примечание: * — данные представлены как Mean ± SD; ** — включая 19 пациенток, у которых диагноз был исключен интраоперационно, и 34 пациенток, у которых диагноз был заподозрен интраоперационно, но не подтвердился гистологически; p — уровень значимости различий

Note: * — data presented as mean ± SD; ** — includes 19 cases of negative intraoperative diagnosis and 34 cases of suspected intraoperative diagnosis not confirmed histologically; p — confidence values of difference.

Таблица 4. Объем кровопотери у пациенток с различной степенью приращения плаценты по данным гистологического исследования без учета метода лечения
Table 4. Blood loss in different histologically confirmed forms of placental invasion irrespective to treatment type

Степень приращения по данным ГИ (n = 151)	Объем кровопотери, мл (Mean ± SD)	p
Accreta (A), n = 40	1529 ± 204	0,03 (A/I)
Increta (I), n = 41	2756 ± 572	0,31 (I/P)
Percreta (P), n = 29	2908 ± 340	<0,001 (A/P)
Приращение не подтверждено (N), n = 41	1107 ± 120	0,03 (A/N) 0,001 (I/N) <0,001 (P/N)

Примечание: p — уровень значимости различий.

Note: p — confidence values of difference.

Таблица 5. Объем кровопотери при родоразрешении пациенток с разной степенью приращения плаценты в зависимости от применения эндоваскулярных методов гемостаза

Table 5. Blood loss at delivery with different forms of placental invasion depending on endovascular haemostasis treatment

Степень приращения по данным ПГИ	Объем кровопотери в 1-й группе (мл) (Mean $\pm$ SD)	Объем кровопотери во 2-й группе (мл) (Mean $\pm$ SD)	p
Accreta	2178 $\pm$ 575	1296 $\pm$ 172	0,09
Increta	3329 $\pm$ 816	2311 $\pm$ 804	0,20
Percreta	3207 $\pm$ 374	1862 $\pm$ 604	0,05
Приращение не подтверждено	922 $\pm$ 514	1277 $\pm$ 690	0,11

Примечание: p — уровень значимости различий.

Note: p — confidence values of difference.

шем исследовании в группе ВБО преобладал органосохраняющий объем с метрорпластикой. По мнению Р. Шмакова [12], сама гистерэктомия травматична и увеличивает интраоперационную кровопотерю. Случаи послеоперационных тромбозов у родильниц в группе с ВБО зафиксированы только в 3 случаях.

С внедрением в практику современных репродуктивных технологий преждевременные роды в мире наблюдаются в 5–10% [13]. В структуре рассматриваемой патологии в связи с высоким риском кровотечения при пролонгировании беременности средний срок планового родоразрешения составил 36⁺²⁻³ недель, что несколько больше, чем в других центрах [2, 12]. Однако такой срок согласуется с рекомендациями, изложенными в Национальном руководстве 2018 г. [14]. В отсутствие повторных эпизодов вагинальных выделений крови удавалось отсрочить срок родоразрешения в интересах плода. Нами не было обнаружено статистически значимой разницы в исходах для плода в зависимости от выбранного метода гемостаза и глубины приращения плаценты.

При плановом родоразрешении, независимо от выбранного метода гемостаза, ни в одном случае у пациенток не было зафиксировано синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС). С одной стороны, это объясняется слаженной работой мультидисциплинарной команды, обученной оказанию помощи пациенткам с массивной кровопотерей. С другой стороны, ни у одной из пациенток, вошедших в анализ, не было отмечено осложнений беременности презклампсией либо инфекционными вирусными заболеваниями, на фоне которых, согласно данным литературы, наиболее часто развивается ДВС-синдром [15, 16].

Понятие «эффективности» предполагает соотношение между достигнутым результатом и использованными ресурсами. Проведенный анализ показал, что в отсутствие приращения

плаценты применение эндоваскулярных методов гемостаза у пациенток с предлежанием плаценты не имеет преимуществ, но связано с дополнительными материальными затратами. Между тем трехуровневая концепция медицинской помощи беременным основывается на оптимизации использования ресурсов здравоохранения и на экономической целесообразности потребления технологий на значимых направлениях охраны материнства и детства [17]. В рамках трехуровневой системы организации службы родовспоможения в Краснодарском крае, ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» относится к учреждению высшего уровня, где принимают беременных с самой тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологией [18]. С момента внедрения в ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» эндоваскулярных методов гемостаза при родоразрешении пациенток с приращением плаценты (2014 г.) удалось снизить число кровотечений в родах, связанных с предлежанием плаценты, не только в рамках данного учреждения, но и на краевом уровне (рис. 2), поскольку ПЦ ГБУЗ «ККБ № 2» осуществляет специализированную помощь беременным с данной патологией в масштабах Краснодарского края согласно приказу Министерства здравоохранения Краснодарского края № 1994 от 29.04.2014.

В то же время обнаружено, что значительная часть эндоваскулярных вмешательств выполняется в случаях, когда диагноз приращения плаценты не подтверждается клинически и гистологически. Перспективным является совершенствование методов лучевой диагностики для повышения специфичности отбора пациенток на эндоваскулярные методы лечения.

Заключение

При приращении плаценты объем кровопотери увеличивается с глубиной инвазии ворсин хориона в миометрий. Использование эндоваскулярных методов гемостаза при плановом родоразрешении беременных с приращением плаценты позволяет снизить объем кровопотери и частоту

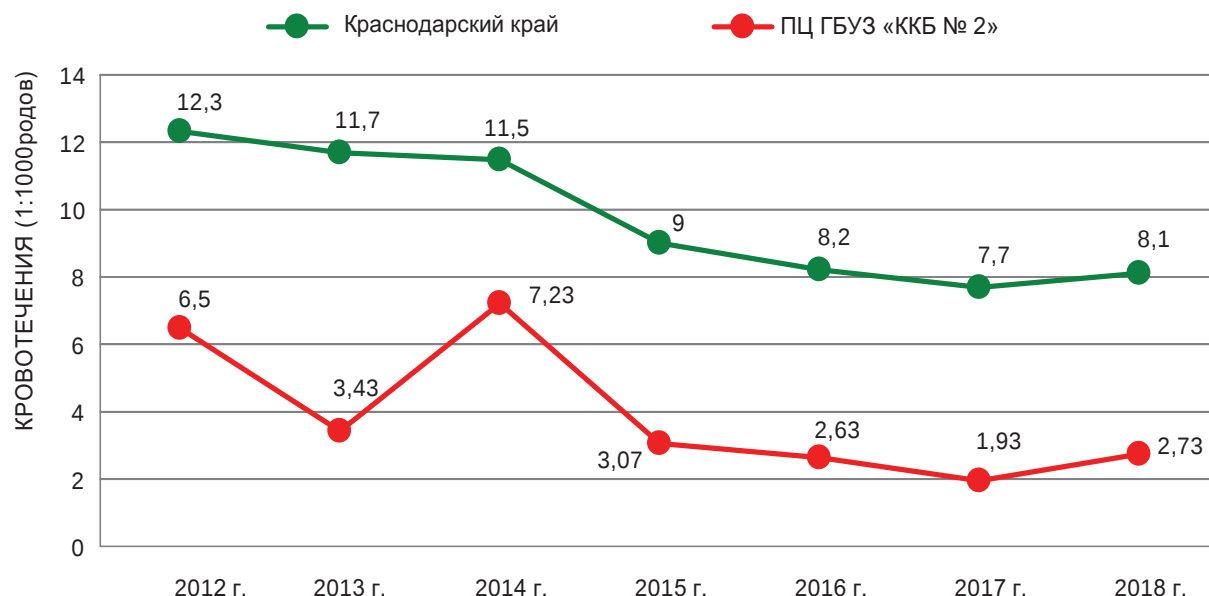


Рис. 2. Частота кровотечений, связанных с отслойкой/предлежанием плаценты, в Краснодарском крае и ПЦ ГБУЗ ККБ № 2 с 2012 по 2018 г.

Fig. 2. Haemorrhage frequencies associated with previa and placenta abruption in Krasnodar Krai and the Regional Clinic Hospital No. 2 in 2012–2018.

гистерэктомий в сравнении с традиционной хирургической тактикой.

У пациенток без приращения плаценты снижение интраоперационной кровопотери в случае применения ВБО недостоверно, а дополнительное инвазивное вмешательство удлиняет время операции, сопровождается лучевой нагрузкой на пациентку, увеличивает материальные затраты на лечение.

Необходимо совершенствование ультразвуковой антенатальной диагностики приращения плаценты для тщательного отбора пациенток на рентген-хирургические методы лечения.

Соответствие принципам этики

Проведение исследования одобрено Комитетом по этике государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая

больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, Россия), протокол № 90 от 13.11.2019 г.

Compliance with the principles of ethics

Research was approved by the Commission for Bioethics of the Regional Clinic Hospital No. 2, Ministry of Health of Krasnodar Krai (Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russian Federation), protocol No. 90 dated 13.11.2019.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received for this research.

Список литературы

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Placenta accreta. Committee opinion no. 529. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132(6): e259–275. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002983
2. Cali G., Forlani F., Giambanco L., Amico M.L., Vallone M., Puccio G., Alio L. Prophylactic use of intravascular balloon catheters in women with placenta accreta, increta and percreta. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 179: 36–41. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.007
3. Chen L., Wang X., Wang H., Li Q., Shan N., Qi H. Clinical evaluation of prophylactic abdominal aortic balloon occlusion in patients with placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy. Childbirth.* 2019; 19(1): 30. DOI: 10.1186/s12884-019-2175-0
4. Al-Hadethi S., Fernando S., Hughes S., Thakorlal A., Seruga A., Scurry B. Does temporary bilateral balloon occlusion of the common iliac arteries reduce the need for intra-operative blood transfusion in cases of placenta accretism? *J. Med. Imaging. Radiat. Oncol.* 2017; 61(3): 311–316. DOI: 10.1111/1754-9485.12560
5. Fan Y., Gong X., Wang N., Mu K., Feng L., Qiao F., et al. A prospective observational study evaluating

- the efficacy of prophylactic internal iliac artery balloon catheterization in the management of placenta previa-accreta: A STROBE compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(45): e8276. DOI: 10.1097/MD.00000000000008276
6. Шифман Е.М., Куликов А.В., Роненсон А.М., Абазова И.С., Адамян Л.В., Андреева М.Д. и др. Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях. Клинические рекомендации. *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова*. 2019; 3: 9–33. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-3-9-33
 7. Bishop S., Butler K., Monaghan S., Chan K., Murphy G., Edozien L. Multiple complications following the use of prophylactic internal iliac artery balloon catheterisation in a patient with placenta percreta. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2011; 20(1): 70–73. DOI: 10.1016/j.ijoa.2010.09.012
 8. Makary M., Chowdary P., Westgate J.A. Vascular balloon occlusion and planned caesarean hysterectomy for morbidly adherent placenta: A systematic review. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2019; 59(5): 608–615. DOI: 10.1111/ajo.13027
 9. Zhou X., Sun X., Wang M., Huang L., Xiong W. The effectiveness of prophylactic internal iliac artery balloon occlusion in the treatment of patients with pernicious placenta previa coexisting with placenta accreta. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2019; 1–6. DOI: 10.1080/14767058.2019.1599350
 10. Chen M., Lv B., He G., Liu X. Internal iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy in women with placenta previa accreta. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019; 145(1): 110–115. DOI: 10.1002/ijgo.12763
 11. D'Souza D.L., Kingdom J.C., Amsalem H., Beecroft J.R., Windrim R.C., Kachura J.R. Conservative management of invasive placenta using combined prophylactic internal iliac artery balloon occlusion and immediate postoperative uterine artery embolization. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2015; 66(2): 179–184. DOI: 10.1016/j.carj.2014.08.002
 12. Шмаков Р.Г., Пирогова М.М., Васильченко О.Н., Чупрынин В.Д., Пырегов А.В., Ходжаева З.С. и др. Органосохраняющие операции при аномальной инвазии плаценты (5-летний опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова). *Доктор.Ру*. 2019; 11(166): 29–34. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-29-34
 13. Новикова В.А., Пенжоян Г.А., Рыбалка Е.В., Аутлева С.Р., Васина И.Б., Филина К.В. Нерешенные вопросы преждевременных родов при преждевременном разрыве плодных оболочек. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 12(4): 25–31.
 14. Савельева Г.М. *Акушерство: национальное руководство*. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е. (редакторы). М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1088 с.
 15. Заболотских И.Б., Пенжоян Г.А., Мусаева Т.С., Гончаренко С.И. Анализ факторов риска летального исхода у беременных и родильниц при тяжелом течении гриппа H1N1. *Анестезиология и реаниматология*. 2010; 6: 30–32.
 16. Заболотских И.Б., Пенжоян Г.А., Синьков С.В., Музыченко В.П., Капущенко И.Н. Анализ диагностики и коррекции коагулопатий у беременных и родильниц с гестозом. *Анестезиология и реаниматология*. 2012; 6: 28–33.
 17. Пенжоян Г.А. Служба родовспоможения в крупном городе. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2003; 3: 37.
 18. Пенжоян Г.А. Эффективность современных перинатальных технологий, внедряемых в Краевом перинатальном центре. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2003; 2: 26.

References

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Placenta accreta. Committee opinion no. 529. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132(6): e259–275. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002983
2. Cali G., Forlani F., Giambanco L., Amico M.L., Vallone M., Puccio G., Alio L. Prophylactic use of intra-vascular balloon catheters in women with placenta accreta, increta and percreta. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2014; 179: 36–41. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.05.007
3. Chen L., Wang X., Wang H., Li Q., Shan N., Qi H. Clinical evaluation of prophylactic abdominal aortic balloon occlusion in patients with placenta accreta: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy. Childbirth*. 2019; 19(1): 30. DOI: 10.1186/s12884-019-2175-0
4. Al-Hadethi S., Fernando S., Hughes S., Thakorlal A., Seruga A., Scurry B. Does temporary bilateral balloon occlusion of the common iliac arteries reduce the need for intra-operative blood transfusion in cases of placenta accretism? *J. Med. Imaging. Radiat. Oncol.* 2017; 61(3): 311–316. DOI: 10.1111/1754-9485.12560
5. Fan Y., Gong X., Wang N., Mu K., Feng L., Qiao F., et al. A prospective observational study evaluating the efficacy of prophylactic internal iliac artery balloon catheterization in the management of placenta previa-accreta: A STROBE compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(45): e8276. DOI: 10.1097/MD.00000000000008276
6. Shifman E.M., Kulikov A.V., Ronenson A.M., Abazova I.S., Adamyan L.V., Andreeva M.D., et al. Prevention, the algorithm of reference, anesthesia and in-

- tensive care for postpartum hemorrhage. Guidelines. *Annals of Critical Care*. 2019; 3: 9–33 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21320/1818-474X-2019-3-9-33
7. Bishop S., Butler K., Monaghan S., Chan K., Murphy G., Edozien L. Multiple complications following the use of prophylactic internal iliac artery balloon catheterisation in a patient with placenta percreta. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2011; 20(1): 70–73. DOI: 10.1016/j.ijoa.2010.09.012
8. Makary M., Chowdary P., Westgate J.A. Vascular balloon occlusion and planned caesarean hysterectomy for morbidly adherent placenta: A systematic review. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2019; 59(5): 608–615. DOI: 10.1111/ajo.13027
9. Zhou X., Sun X., Wang M., Huang L., Xiong W. The effectiveness of prophylactic internal iliac artery balloon occlusion in the treatment of patients with pernicious placenta previa coexisting with placenta accreta. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2019; 1–6. DOI: 10.1080/14767058.2019.1599350
10. Chen M., Lv B., He G., Liu X. Internal iliac artery balloon occlusion during cesarean hysterectomy in women with placenta previa accreta. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019; 145(1): 110–115. DOI: 10.1002/ijgo.12763
11. D'Souza D.L., Kingdom J.C., Amsalem H., Beecroft J.R., Windrim R.C., Kachura J.R. Conservative management of invasive placenta using combined prophylactic internal iliac artery balloon occlusion and immediate postoperative uterine artery embolization. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2015; 66(2): 179–184. DOI: 10.1016/j.carj.2014.08.002
12. Shmakov R.G., Pirogova M.M., Vasilchenko O.N., Chuprynin V.D., Piregov A.V., Khodzhaeva Z.S., et al. Conservative Surgery in Abnormal Placenta Invasion (5-year Experience of V.I. Kulakov National Medical Scientific Centre of Obstetrics, Gynaecology and Perinatal Medicine). *Doctor.Ru*. 2019; 11(166): 29–34 (In Russ., English abstract). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-166-11-29-34
13. Novikova V.A., Penzhoian G.A., Rybalka E.V., Autleva S.R., Vasina I.B., Filina K.V. Unsolved problems of preterm birth in premature rupture of fetal membranes. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012; 12(4): 25–31 (In Russ., English abstract).
14. Savelyeva G.M. *Obstetrics: national leadership*. Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serova V.N., Radzinsky V.E. (editors). Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1088 p. (In Russ.)
15. Zabolotskikh I.B., Penzhoian G.A., Musaeva T.S., Goncharenko S.I. Analysis of risk factors of fatal outcome in pregnant and puerperant patients with severe H1N1 influenza. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2010; 6: 30–32 (In Russ., English abstract).
16. Zabolotskikh I.B., Penzhoian G.A., Sin'kov S.V., Muzychenko V.P., Kapushchenko I.N. Diagnostics and correction of coagulopathy in pregnant women and puerperas with gestosis. *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. 2012; 6: 28–33 (In Russ., English abstract).
17. Penjoyan G.A. Obstetrics service in a big industrial city. *Problemy Sotsial'noi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*. 2003; 3: 37 (In Russ., English abstract).
18. Pendjoyan G.A. The efficiency of modern perinatal technologies commissioned in a regional perinatal center. *Problemy Sotsial'noi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*. 2003; 2: 26 (In Russ., English abstract).

Вклад авторов

Макухина Т.Б.

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

Проведение исследования — применение статистических, математических, вычислительных и других формальных методов для анализа и синтеза данных исследования; анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Хорольский В.А.

Разработка концепции — формулировка ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение исследования анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — 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.

Никитин С.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 интеллектуального содержания.

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

Бухтояров А.Ю.

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.

Солнцева 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 и ее окончательный вариант.

Табелова М.А.

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 и ее окончательный вариант.

Суманеева А.С.

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 и ее окончательный вариант.

Author contributions

Makukhina T.B.

Conceptualisation — concept statement; statement of key tasks and objectives.

Conducting research — application of statistical, mathematical, computational and other formal methods for data analysis and synthesis; analysis and interpretation of results.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript; preparation and presentation of the final work.

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

Khorolsky V.A.

Conceptualisation — statement of key tasks and objectives.

Conducting research — implementation of research and results interpretation.

Text preparation and editing — preparation and editing of the manuscript; contribution to the scientific layout.

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

Nikitin S.P.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of results.

The approval of the final version of the article — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment.

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

Bukhtoyarov A.Yu.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of results.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment.

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

Solntseva A.V.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — collection of data.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment.

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

Tabelova M.A.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — collection of data.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment.

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

Sumaneeva A.S.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — collection of data.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment.

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

Сведения об авторах / Information about the authors

Макухина Татьяна Борисовна* — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач ультразвуковой диагностики Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-0536-4500>

Контактная информация: e-mail: soltatiana@mail.ru; тел.: +7(918)975-91-16;

ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия.

Хорольский Вадим Александрович — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; заведующий родильным отделением Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-0790-0928>

Бухтояров Артем Юрьевич — заведующий отделением рентген-хирургических методов диагностики и лечения № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-7994-4597>

Никитин Сергей Петрович — врач отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-4272-4421>

Tatiana B. Makukhina* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Preparatory Faculty, Kuban State Medical University; Clinical Doctor (ultrasound diagnostics), Perinatal Centre of the Krasnodar Regional Clinic Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0003-0536-4500>

Contact information: e-mail: soltatiana@mail.ru; tel.: +7(918)975-91-16;

Krasnikh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia.

Vadim A. Khorolsky — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Preparatory Faculty, Kuban State Medical University; Head of the Obstetric Department, Perinatal Centre of the Krasnodar Regional Clinic Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0003-0790-0928>

Artem Yu. Bukhtoyarov — Head of the Department of X-ray Surgical Diagnostics and Care No. 2, Krasnodar Regional Clinic Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0001-7994-4597>

Sergey P. Nikitin — Clinical Doctor, Department of X-ray Surgical Diagnostics and Care No. 2, Krasnodar Regional Clinic Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0003-4272-4421>

Солнцева Алина Витальевна — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-6499-951X>

Табелова Мария Александровна — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Суманеева Александра Сергеевна — клинический ординатор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Alina V. Solntseva — Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Preparatory Faculty, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-6499-951X>

Maria A. Tabelova — Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Preparatory Faculty, Kuban State Medical University.

Alexandra S. Sumaneeva — Clinical Resident, Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Preparatory Faculty, Kuban State Medical University.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

АНАЛИЗ КОНКУРЕНТНЫХ ПРЕИМУЩЕСТВ СТОЛИЧНОГО РЫНКА МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ КАЗАХСТАНА В ПРИВЛЕЧЕНИИ ЗАРУБЕЖНЫХ ПАЦИЕНТОВ

А. С. Байменова^{1,*}, С. Р. Жакенова¹, Б. Куанышбаева²

¹ Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды»
Министерства здравоохранения Республики Казахстан,
ул. Гоголя, д. 40, г. Караганда, 100008, Казахстан

² Товарищество с ограниченной ответственностью
«Astana Convention Bureau»,
пр. Кабанбай батыра, д. 33, г. Нур-Султан, 010000, Казахстан

Аннотация

Цель. Анализ текущей ситуации на рынке медицинских услуг в г. Нур-Султан (Казахстан) в оказании медицинской помощи зарубежным пациентам.

Материалы и методы. С помощью проведения ретроспективного анализа развития медицинского туризма в г. Нур-Султан была выявлена определенная динамика. Дана характеристика основным столичным клиникам медицинского туризма и определены главные преимущества перед конкурентами.

Результаты. Обязательным условием для развития медицинского туризма является развитие в целом страны как туристического направления. Таким образом растет и международный рейтинг страны как безопасной для туристов и, соответственно, уверенность медицинских туристов в качестве оказываемых услуг. Согласно проведенному исследованию были выявлены следующие преимущества, определяющие потенциал г. Нур-Султан как дестинации медицинского туризма: доступ к современным медицинским технологиям и новым объектам; большое количество медицинских учреждений, аккредитованных международными стандартами Joint Commission International (JCI), и широкий спектр профилей; удобное географическое расположение; приемлемая стоимость медицинских услуг; безопасность и политическая стабильность; отсутствие языкового барьера для граждан стран Содружества Независимых Государств (СНГ).

Заключение. В столице Казахстана наблюдается положительная динамика роста количества медицинских туристов. Наибольшее количество туристов приходится на страны СНГ: Узбекистан, Кыргызстан и Россию. Можно считать, что при надлежащей политике со стороны государства потенциал Казахстана в целом в качестве дестинации медицинского туризма будет реализован в ближайшем будущем.

Ключевые слова: медицинский туризм, рынок медицинских услуг, лечение за рубежом

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Байменова А.С., Жакенова С.Р., Куанышбаева Б. Анализ конкурентных преимуществ столичного рынка медицинских услуг Казахстана в привлечении зарубежных пациентов. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 45–55.
<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-45-55>

Поступила 28.02.2020

Принята после доработки 16.04.2020

Опубликована 29.06.2020

ANALYSIS OF THE COMPETITIVE ADVANTAGES OF KAZAKHSTAN MEDICAL SERVICES IN TERMS OF ATTRACTING FOREIGN PATIENTS

Aiman S. Baymenova^{1,*}, Saule R. Zhakenova¹, Botagoz Kuanyshbaeva²

¹Medical University of Karaganda,
Gogolya str., 40, Karaganda, 100008, Kazakhstan

²Astana Convention Bureau LLP,
Kabanbay batyr ave., 33, Nur-Sultan, 010000, Kazakhstan

Abstract

Aim. To analyse the current state of the medical services market in Nur-Sultan (Kazakhstan) in terms of providing medical care to foreign patients.

Materials and methods. The dynamics of medical tourism in Nur-Sultan was identified using the method of retrospective analysis. The main clinics providing medical tourism services in the capital city of Kazakhstan were characterised in terms of their advantages over competitor centres.

Results. A prerequisite for the development of medical tourism in a certain country is the development of the whole country as a tourist destination. The recognition of a country as a safe destination by international tourism rankings contributes to the confidence of medical tourists in the quality of the services provided. The following advantages of Nur-Sultan determining its potential as a medical tourism destination were identified: access to modern medical technologies and new facilities; a large number of medical institutions accredited by the Joint Commission International (JCI); a wide range of medical directions; a convenient geographical location; reasonable costs of medical services; security and political stability; the lack of a language barrier for patients from the Commonwealth of Independent States (CIS).

Conclusions. The capital city of Kazakhstan demonstrates a growing trend in the number of medical tourists. The largest number of tourists is currently from the CIS countries: Uzbekistan, Kyrgyzstan and Russia. It can be considered that, under a proper governmental policy, Kazakhstan's potential as a medical tourism destination will be realised in the nearest future.

Keywords: medical tourism, medical services market, treatment abroad

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

For citation: Baymenova A.S., Zhakenova S.R., Kuanyshbayeva B. Analysis of the Competitive Advantages of Kazakhstan Medical Services in Terms of Attracting Foreign Patients. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(3): 45–55. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-45-55>

Submitted 28.02.2020

Revised 16.04.2020

Published 29.06.2020

Введение

Медицинский туризм является развивающейся отраслью. Быстрый прогресс в области электронных коммуникаций и легкость международных поездок способствовали росту этой отрасли [1]. Медицинский туризм занимает разные места в рамках национальной политики в зависимости от того, к какой стороне транснациональной парадигмы принадлежат страны и как они стремятся использовать ее для достижения целей развития [2].

Мировой рынок здравоохранения демонстрирует устойчивое ежегодное развитие. Согласно исследованию VISA, в 2016 году объем рынка составил 100 миллиардов долларов США, к 2025 году он достигнет 3 триллионов долларов США и до 4% населения мира будет получать медицинскую помощь за пределами своих стран постоянного проживания [3].

В эпоху глобализации медицины, когда международные поездки и онлайн-медицинская информация легкодоступны, медицинский ту-

ризм является важным вопросом как для национальных систем здравоохранения, так и с точки зрения глобального здравоохранения [4, 5].

Индивидуальные мотивы для участия в медицинском туризме варьируются в широких пределах и могут включать такие императивы, как отказ от времени ожидания, снижение затрат, улучшение качества и лечение, которое недоступно или не разрешено в юрисдикции страны или на которое лицо не имеет права [6, 7].

Несмотря на то что в последнее время появляется все больше литературы в области изучения медицинского туризма и решения политических проблем, которые он создает для систем здравоохранения, сравнительная оценка медицинского туризма остается слишком ограниченной по своему охвату [8–10].

Целью данного исследования является анализ развития медицинского туризма в столице Республики Казахстан г. Нур-Султан в результате оценки его конкурентных преимуществ.

Материалы и методы

Проведен анализ текущего состояния медицинского туризма в городе Нур-Султан, приведен перечень клиник, имеющих потенциал и возможности привлечения иностранного пациента, включая описание клиник и услуг. Рассмотрены существующие ключевые преимущества города для развития медицинского туризма.

Результаты и обсуждение

Первым президентом Республики Казахстан Н. А. Назарбаевым была поставлена задача создания новой модели экономического развития, которая обеспечит глобальную конкурентоспособность страны. В этой связи были определены пять приоритетных областей, одна из которых — «Ускоренная технологическая модернизация экономики», основанная на развитии таких областей, как здравоохранение и образование. Так, Министерство здравоохранения Республики Казахстан (далее — РК) реализует проект «Модернизация отрасли здравоохранения», в котором определены шесть инициатив, одной из которых является развитие медицинского туризма и импортозамещения. Кроме того, в рамках Государственной программы развития внутреннего и въездного туризма в РК до 2025 года медицинский туризм вошел в программу как один из приоритетных видов туризма.

Разработаны и согласованы дорожная карта и план мероприятий, который на данный момент уже начал реализовываться Министерством

здравоохранения РК совместно с Республиканским центром развития здравоохранения.

Цель развития медицинского туризма — создание конкурентоспособного сектора здравоохранения, интегрированного в глобальную рыночную систему медицинского туризма.

В данном направлении первоочередное внимание уделяется повышению потенциала организаций здравоохранения и сервисных услуг для привлечения иностранных пациентов. В этой связи в Казахстане формируются качественные инновационные медицинские и оздоровительные услуги на базе ведущих медицинских и санаторно-курортных организаций.

В Казахстане потенциал медицинского туризма (как внутреннего, так и внешнего), в частности, для получения сложного лечения, имеется преимущественно в столице.

Конкурентными преимуществами столицы в области медицинского туризма являются современные медицинские центры и клиники, оснащенные инновационным оборудованием, высококвалифицированные врачи. Высоким спросом среди медицинских туристов, прибывающих в город, пользуются услуги кардиохирургии, нейрохирургии, репродуктивной медицины, трансплантология, онкология и ортопедия.

Ключевыми преимуществами столичных клиник являются:

- доступ к современным медицинским технологиям и новым объектам;
- стандарты качества;
- приемлемая стоимость медицинских услуг;
- безопасность и политическая стабильность;
- отсутствие языкового барьера для граждан стран СНГ.

Потенциал развития медицинского туризма в столице обуславливается наличием современных медицинских технологий и доступом к новым объектам.

В г. Нур-Султан функционируют 9 ключевых медицинских организаций, имеющих доступ к современным медицинским технологиям и обладающих потенциалом принятия иностранных пациентов.

1. Акционерное общество (АО) «Национальный центр детской реабилитации» Корпоративного фонда «University Medical Center» (далее — UMC).

2. Акционерное общество (АО) «Республиканский диагностический центр» Корпоративного фонда UMC.

3. Акционерное общество (АО) «Национальный научный центр материнства и детства» Корпоративного фонда UMC.

4. Акционерное общество (АО) «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии» Корпоративного фонда UMC.

5. Акционерное общество (АО) «Национальный научный кардиохирургический центр».

6. Акционерное общество (АО) «Национальный центр нейрохирургии».

7. Республиканское государственное предприятие (РГП) «Больница Медицинского центра Управления делами президента Республики Казахстан».

8. Акционерное общество (АО) «Национальный научный медицинский центр».

9. Центр томотерапии и ядерной медицины «УМИТ».

Для развития медицинского туризма и внедрения международных стандартов диагностики и лечения в соответствии с решением Попечительского совета автономной организации образования «Назарбаев Университет» от 20 сентября 2015 года № 20 на базе дочерних организаций акционерного общества «Национальный медицинский холдинг» создан Корпоративный фонд «University Medical Center». Его основной миссией является оказание высокого уровня медицинской помощи с учетом синергии научно-исследовательской, образовательной и клинической деятельности. В состав UMC входят следующие клиники.

1. АО «Национальный научный центр материнства и детства» Корпоративного фонда UMC.

2. АО «Национальный центр детской реабилитации» Корпоративного фонда UMC.

3. АО «Республиканский диагностический центр» Корпоративного фонда UMC.

4. АО «Национальный научный центр онкологии и трансплантологии» Корпоративного фонда UMC.

АО «Национальный научный центр материнства и детства» Корпоративного фонда UMC было основано в 2007 году. Центр оказывает специализированную и порядка 60 видов высокоспециализированной медицинской помощи женщинам, беременным, родильницам и детям до 18 лет. Центр является крупнейшим многопрофильным стационаром в области акушерства, гинекологии, урологии, педиатрии, неонатологии, экстракорпорального оплодотворения (далее — ЭКО)

и детской хирургии и стал одним из лучших медицинских, научно-образовательных центров Казахстана в области здоровья матери и ребенка.

На базе АО «Национальный центр детской реабилитации» Корпоративного фонда UMC впервые в Казахстане внедрены инновационные виды роботизированной кинезотерапии с применением нейроортопедического реабилитационного пневмокостюма «Атлант» и комплекса «Lokomat». В клинике успешно применяется мультидисциплинарная комплексная интегративная модель реабилитации, которая включает медицинскую реабилитацию, психолого-педагогическую коррекцию и социальную адаптацию.

АО «Республиканский диагностический центр» Корпоративного фонда UMC — первая амбулаторная медицинская организация в странах СНГ, сертифицированная международной аккредитационной комиссией JCI (Joint Commission International). Это единственный ядерный центр в РК и Центральной Азии с отделом радиоизотопной диагностики и отделом производства «Радиофармацевтический препарат» (РФП). В Центре проходят диагностику и лечение свыше 52 000 пациентов в год [11].

АО «Национальный научный кардиохирургический центр» проводит уникальные высокотехнологичные операции на сердце. На базе клиники проведены первая в мире имплантация беспроводного механического устройства, имплантация устройства вспомогательного кровообращения, трансплантация сердца, трансплантация легких, имплантация полностью искусственного сердца. Клиника входит в число 22 лучших клиник в мире, где проводятся высокотехнологичные операции на сердце [12].

АО «Национальный нейрохирургический центр» — одна из лидирующих клиник в Средней Азии, имеющая аккредитацию JCI, предоставляет весь комплекс современных лечебно-диагностических, хирургических и восстановительных услуг в области нейрохирургии.

Врачи РГП «Больница Медицинского центра Управления делами президента Республики Казахстан» работают по программе Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), которая позволяет выявить у пациентов высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Также в поликлинике центра ведется работа по раннему выявлению и своевременному лечению пациентов с онкологической патологией. В настоящий момент идет усиленная интеграция с АОО «Назарбаев Университет» и РГП «Национальный центр биотехнологии Республики Казахстан» Комитета науки Министерства образования и науки Республики

ки Казахстан в области научных исследований. В 2012 году разработана программа «Кардиоваскулярный метаболический синдром». Данная программа позволит оценить эпидемиологическую ситуацию и основные патогенетические механизмы формирования кардиоваскулярного метаболического синдрома, что, в свою очередь, дает возможность разрабатывать и внедрять междисциплинарные профилактические программы для увеличения здорового периода жизни прикрепленного контингента [13].

Национальный научный медицинский центр — единственный центр в Центральной Азии, получивший разрешение на применение в клинике технологии выращивания стволовых клеток. В центре открыта казахстанско-американская лаборатория по трансплантации стволовых клеток с криобанком. С 2012 года в центре выполняются операции по трансплантации органов и клеток. Решением Американского федерального управления по надзору за качеством пищевых и лекарственных препаратов (FDA) центр был внесен в базу безопасных клиник для проведения международных исследований. Клиника развивает наиболее актуальные направления здравоохранения и медицинской науки Казахстана: клеточные технологии, кардиологию, кардиохирургию и аритмологию, респираторную медицину, решает сложные проблемы клиники внутренних болезней и хирургии.

Еще одна клиника с высоким технологическим оснащением — Центр томотерапии и ядерной медицины «Умит». Применяемая в клинике новейшая технология «томотерапия» сочетает в себе модулированную по интенсивности лучевую терапию, точность которой обеспечена мегавольтной компьютерной томографией. Впервые система TomoTherapy HD была применена в США в 2012 году. Главное отличие от более старых терапевтических установок состоит в том, что облучение пациента происходит по спирали с узким полем облучения. Это позволяет равномерно доставлять запланированную дозу точно в цель, не повреждая здоровые ткани. Инновационный подход, при котором кушетка с пациентом продвигается сквозь кольцо со встроенным линейным ускорителем, позволяет провести лечение на протяжении 135 см, что более чем в три раза больше, чем в других известных системах лучевой терапии. Характеристики технологии делают ее методом выбора при большинстве видов злокачественных новообразований у взрослых и детей. Медицинские специалисты центра (радиологи, медицинские физики и операторы) прошли обучение в ведущих специализированных учреждениях США, стран Европы и Индии [14].

С целью повышения квалификации персонала ежегодно врачи и специалисты клиник проходят обучение в ведущих специализированных учреждениях США, стран Европы, Китая, Индии и т. д.

В области стандартов качества в здравоохранении аккредитация JCI является наиболее объективной и престижной международной сертификацией. Аккредитация JCI считается «золотым стандартом» качества и является подтверждением соответствия медицинской организации принятым на международном уровне медицинским и административным стандартам, а также требованиям по обеспечению международных целей по безопасности пациентов. На сегодняшний день в мире по стандартам JCI аккредитовано более 800 больниц.

В мировом рейтинге Казахстан занимает 25-е место по количеству аккредитованных в JCI организаций. По состоянию на май 2019 года в г. Нур-Султан функционирует 6 клиник, аккредитованных по международным стандартам JCI:

1. АО «Национальный центр детской реабилитации» Корпоративного фонда UMC.
2. АО «Республиканский диагностический центр» Корпоративного фонда UMC.
3. АО «Национальный научный центр материнства и детства» Корпоративного фонда UMC.
4. АО «Национальный научный кардиохирургический центр».
5. АО «Национальный центр нейрохирургии».
6. РГП «Больница Медицинского центра Управления делами президента Республики Казахстан».

Следующим из преимуществ медицины столицы перед глобальными конкурентами является высокое качество при значительной ценовой разнице в стоимости. Ниже приведены ценовые различия по коронарному шунтированию в сравнении с лидерами отрасли (рис. 1).

По данным 71 международной клиники, представленной в рейтинге bookimed.com (бесплатная международная платформа по подбору клиник и организации лечения для людей из любой точки мира), средняя цена коронарного шунтирования составляет \$21 100, минимальная цена — \$4400, максимальная цена — \$61 500. В клиниках г. Нур-Султан данная операция в 4,3 раза дешевле, чем в Турции, в 5,2 раза — чем в Германии и в 5,4 раза — чем в Израиле [15].

Высокое качество при низкой стоимости медицинских услуг по сравнению с зарубежными клиниками может обеспечить привлекательность

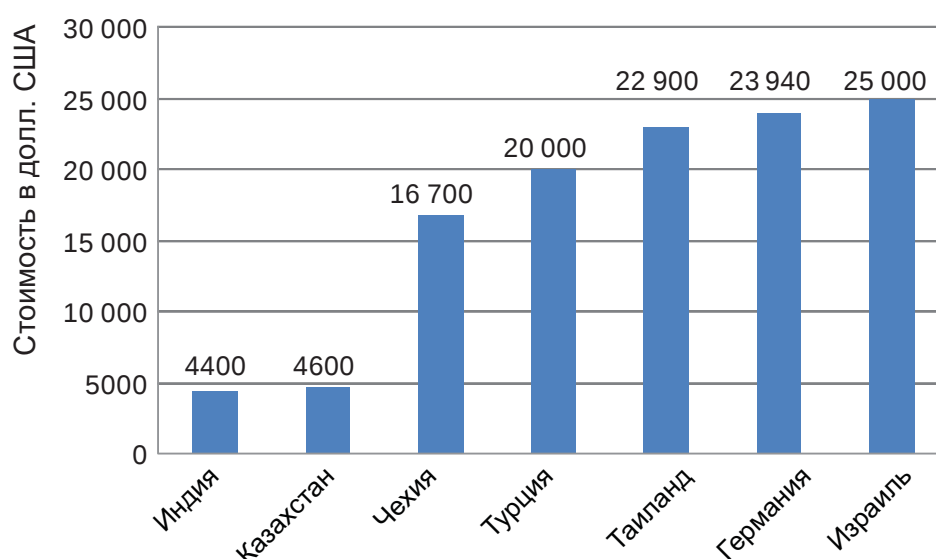


Рис. 1. Стоимость коронарного шунтирования (в долларах США).
Fig. 1. The cost of coronary bypass surgery (in US dollars).

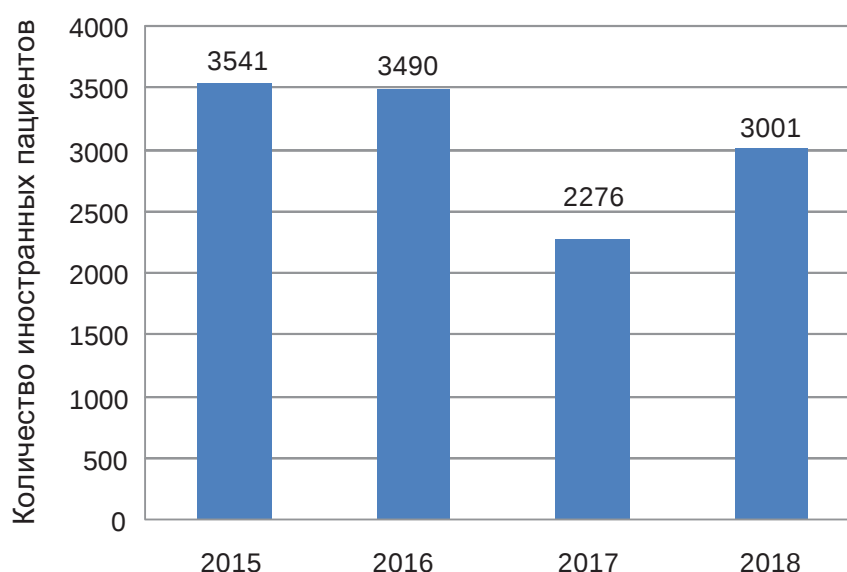


Рис. 2. Количество иностранных пациентов, получивших лечение в г. Нур-Султан в 2015–2018 гг.
Fig. 2. The number of foreign patients treated in the Nur-Sultan city in 2015–2018.

наших клиник для медицинских туристов из других стран. Однако низкая осведомленность о возможностях медицины в г. Нур-Султан как местного населения, так и иностранцев затрудняет увеличение потока пациентов.

При изучении потока иностранных медицинских туристов выявлено, что учет клиниками медицинских туристов ведется с разных периодов, что осложняет отражение объективной действительности, динамики изменений и структуры туристского потока.

Исходя из представленных данных за 2015–2018 гг., наблюдается небольшое замедление роста количества иностранных пациентов, число которых в 2018 году составило более 3 тыс. человек (рис. 2). Пациентами клиник были преимущественно туристы из стран СНГ.

Так, согласно предоставленным статистическим данным Корпоративного фонда УМС, АО «Национальный научный кардиохирургический центр» и АО «Национальный центр нейрохирургии» в 2015–2018 годах в данных клиниках по-



Рис. 3. Количество пролеченных зарубежных пациентов в клиниках Корпоративного фонда УМС за 2018 г.

Fig. 3. The number of foreign patients treated in the clinics of the UMC Corporate Fund for 2018.

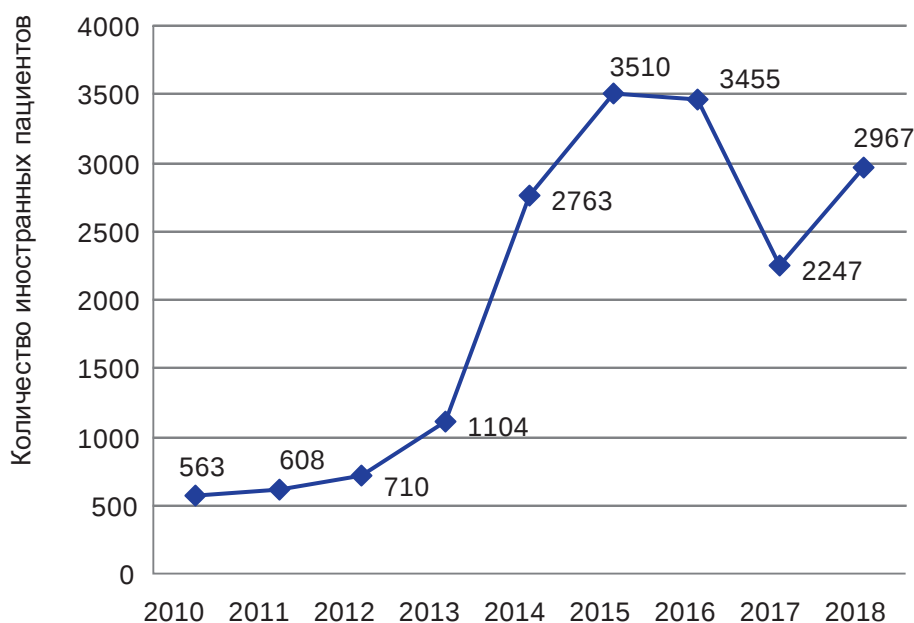


Рис. 4. Информация по иностранным пациентам Корпоративного фонда УМС.

Fig. 4. Information about foreign patients of the UMC Corporate Fund.

лучили медицинские услуги всего 12,3 тыс. иностранных медицинских туристов. Большая часть медицинских туристов приходится на Республиканский диагностический центр Корпоративного фонда УМС — около 89% (рис. 3).

За период существования клиник УМС в 2010–2018 гг. всего пролечено более 17,9 тыс. иностранных пациентов (рис. 4).

При этом как иностранные пациенты в основном учитывалась приглашенная иностранная

рабочая сила в городе, обращавшаяся для проведения медицинского осмотра.

В 2017–2018 гг. общее отделение нейрохирургического направления АО «Национальный нейрохирургический центр» было наиболее востребовано среди граждан Таджикистана (рис. 5), в то время как услугами АО «Национальный научный кардиохирургический центр» в 2011–2015 гг. преимущественно пользовались граждане Кыргызстана (табл.).

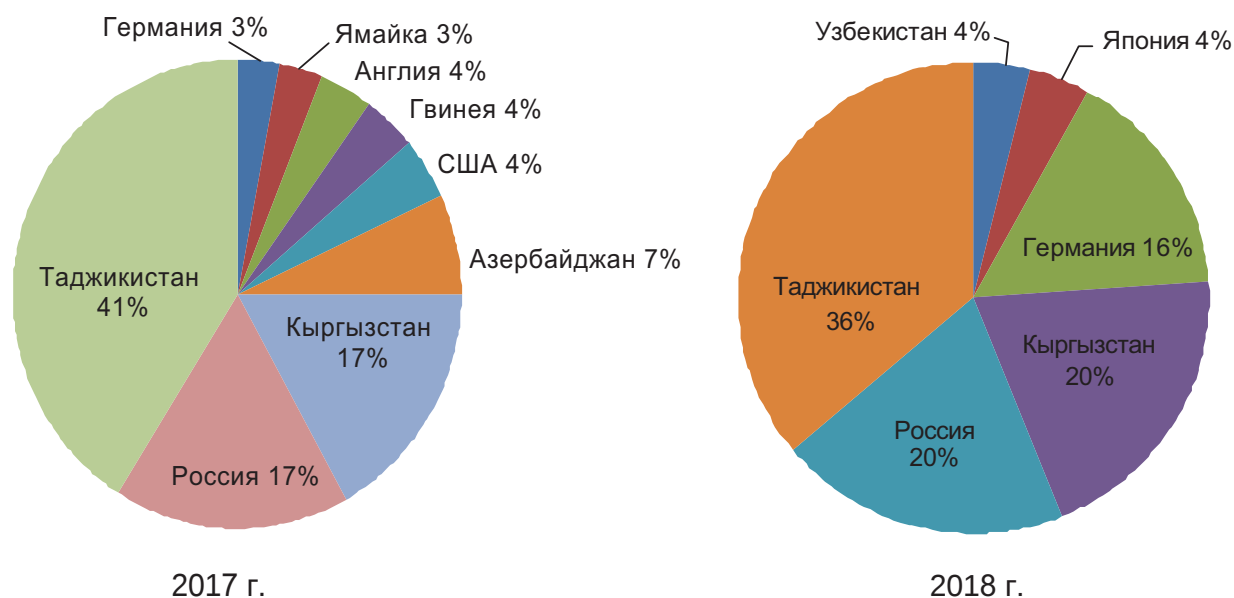


Рис. 5. Доля пациентов по странам за два года в АО «Национальный нейрохирургический центр».
Fig. 5. The proportion of patients by country over two years in the National Neurosurgical Center, JSC.

Таблица. Количество пациентов АО «Национальный научный кардиохирургический центр» за 2011–2015 гг.
Table. The number of patients treated at the National Scientific Cardiac Surgery Center, JSC, in 2011–2015

Страна	2011 г.	2012 г.	2013 г.	2014 г.	2015 г.
Кыргызстан	4	26	43	37	18
Австралия	0	1	0	1	0
Турция	0	1	0	2	1
Узбекистан	0	1	2	2	3
Россия	1	0	2	3	3
Таджикистан	0	1	0	0	0
Америка	0	1	1	1	0
Англия	0	0	1	0	0
Канада	0	0	2	1	0
Египет	0	0	0	1	0
Албания	0	0	0	1	1
Украина	0	0	0	1	3
Азербайджан	0	0	0	0	1
Армения	0	0	0	0	1
Швейцария	0	0	0	2	0

При выборе страны посещения огромное значение имеет безопасность и политическая стабильность. Казахстан является политически стабильным государством в Средней Азии. Кроме того, отсутствие языкового барьера для граждан стран СНГ может благоприятно влиять на привлекательность региона при выборе дестинации для лечения.

Таким образом, г. Нур-Султан постепенно становится частью мировой индустрии медицинского туризма.

Заключение

Анализ рынка медицинских услуг г. Нур-Султан в привлечении зарубежных пациентов показал положительную динамику, в которой больший объем приходится на клиники «золотого стандарта». Помимо основного привлекающего фактора «цена—качество», среди пациентов из стран СНГ также немаловажную роль играют отсутствие языкового барьера, безопасность и политическая стабильность в стране.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki), одобрено Комитетом по биоэтике некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды» Министерства здравоохранения Республики Казахстан (ул. Гоголя, д. 40, г. Караганда, Казахстан), протокол № 18 от 16.05.2019 г.

Compliance with the principles of ethics

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki. The study

was approved by the Bioethics Committee of the Karaganda Medical University of the Ministry of Healthcare of the Republic of Kazakhstan (40 Gogolya str., Karaganda, Kazakhstan), protocol No. 18 as of 16.05.2019.

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. Cesario S.K. Implications of Medical Tourism. *Nurs. Womens. Health*. 2018; 22(3): 269–273. DOI: 10.1016/j.nwh.2018.03.008
2. Virani A., Wellstead A.M., Howlett M. The north-south policy divide in transnational healthcare: a comparative review of policy research on medical tourism in source and destination countries. *Global Health*. 2020; 16(1): 37. DOI: 10.1186/s12992-020-00566-3
3. Хальфин Р.А., Орлов С.А., Мадьянова В.В., Столбов А.П., Качкова О.Е. Обзор и оценка возможностей, финансово-экономических и медико-социальных эффектов от развития экспорта медицинских услуг в Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2019; 27(6): 1008–1014. DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-1008-1014
4. Maniam G. Medical tourism as the result of rising American healthcare costs in the context of healthcare globalization. *J. Bus. Behav. Sci.* 2015; 27(2): 112–122.
5. Hanefeld J., Smith R., Horsfall D., Lunt N. What do we know about medical tourism? A review of the literature with discussion of its implications for the UK National Health Service as an example of a public health care system. *J. Travel. Med.* 2014; 21(6): 410–417.
6. Béland D., Zarzeczny A. Medical tourism and national health care systems: an institutional research agenda. *Global Health*. 2018; 14(1): 68. DOI: 10.1186/s12992-018-0387-0
7. Kim D., Sheppard C., de Gara C., Karmali S., Birch D. Financial costs and patients' perceptions of medical tourism in bariatric surgery. *Can. J. Surg.* 2016; 59(1): 59–61.
8. Snyder J., Crooks V.A., Johnston R., Cerón A., Labonte R. That's enough patients for everyone: local stakeholders' views on attracting patients into Barbados and Guatemala's emerging medical tourism sectors. *Glob. Health*. 2016; 12: 1–13.
9. Leng C.H. Medical tourism and the state in Malaysia and Singapore. *Glob. Soc. Policy*. 2010; 10(3): 336–357.
10. Pocock N.S., Phua K.H. Medical tourism and policy implications for health systems: a conceptual framework from a comparative study of Thailand, Singapore and Malaysia. *Glob. Health*. 2011; 7(1): 12.
11. Корпоративный фонд «University Medical Center» в городе Астана. *Международный отдел. Медицинский портал MedElement*; 2019. [дата обращения 18 декабря 2019]. URL: <https://company.medelement.com/>
12. *Медицинский туризм: за здоровьем — в Казахстан*. КТК; 16.06.2017 [дата обращения: 19 декабря 2019]. URL: <https://www.ktk.kz/ru/blog/article/2017/06/16/79211/>
13. *История, миссия и видение*. Больница медицинского центра Управления делами Президента Республики Казахстан; 2019 [дата обращения: 19 декабря 2019]. URL: <http://bmcudp.kz/ru/about/mission/2653>
14. *Центр томотерапии и ядерной медицины «Ymit»*. Astana Convention Bureau; 2019 [дата обращения: 19 декабря 2019]. URL: <https://www.welcometonur-sultan.com/kz/medturizm/centr-tomoterapii-i-yadernoj-mediciny-mit>
15. *Поиск клиник и врачей по всему миру*. Сервис поиска лечения Bookimed; 2019 [дата обращения: 10 декабря 2019]. URL: <https://bookimed.com/>

References

1. Cesario S.K. Implications of Medical Tourism. *Nurs. Womens. Health*. 2018; 22(3): 269–273. DOI: 10.1016/j.nwh.2018.03.008
2. Virani A., Wellstead A.M., Howlett M. The north-south policy divide in transnational healthcare: a comparative review of policy research on medical tourism in source and destination countries. *Global Health*. 2020; 16(1): 37. DOI: 10.1186/s12992-020-00566-3
3. Khalfin R.A., Orlov S.A., Madianova V.V., Stolbov A.P., Kachkova O.E. The review and evaluation of possibilities, financial economical and medical social effects of development of medical services export in the Russian Federation. *Probl. Sotsialnoi. Gig. Zdravookhraneniia i Istor. Med*. 2019; 27(6): 1008–1014 (In Russ., English abstract). DOI: 10.32687/0869-866X-2019-27-6-1008-1014
4. Maniam G. Medical tourism as the result of rising American healthcare costs in the context of healthcare globalization. *J. Bus. Behav. Sci.* 2015; 27(2): 112–122.
5. Hanefeld J., Smith R., Horsfall D., Lunt N. What do we know about medical tourism? A review of the literature with discussion of its implications for the UK National Health Service as an example of a public health care system. *J. Travel. Med.* 2014; 21(6): 410–417.
6. Béland D., Zarzeczny A. Medical tourism and national health care systems: an institutional research agenda. *Global Health*. 2018; 14(1): 68. DOI: 10.1186/s12992-018-0387-0
7. Kim D., Sheppard C., de Gara C., Karmali S., Birch D. Financial costs and patients' perceptions of medical tourism in bariatric surgery. *Can. J. Surg.* 2016; 59(1): 59–61.
8. Snyder J., Crooks V.A., Johnston R., Cerón A., Labonte R. That's enough patients for everyone: local stakeholders' views on attracting patients into Barbados and Guatemala's emerging medical tourism sectors. *Glob. Health*. 2016; 12: 1–13.
9. Leng C.H. Medical tourism and the state in Malaysia and Singapore. *Glob. Soc. Policy*. 2010; 10(3): 336–357.
10. Pocock N.S., Phua K.H. Medical tourism and policy implications for health systems: a conceptual framework from a comparative study of Thailand, Singapore and Malaysia. *Glob. Health*. 2011; 7(1): 12.
11. Corporate Foundation "University Medical Center" in Astana. International Department. Medithinskii portal MedElement; 2019 [updated December 18, 2019]. URL: <https://company.medelement.com/> (In Russ.).
12. Medical tourism: for health — to Kazakhstan. KTK; 16.06.2017 [updated December 19, 2019]. URL: <https://www.ktk.kz/ru/blog/article/2017/06/16/79211/> (In Russ.).
13. History, mission, vision. Medical centre hospital of President's affairs administration of the Republic of Kazakhstan; 2019 [updated December 19, 2019]. URL: <http://bmcudp.kz/ru/about/mission/2653/> (In Russ.).
14. Tomotherapy and Nuclear medicine Centre. Astana Convention Bureau; 2019 [updated December 19, 2019]. URL: <https://www.welcometonur-sultan.com/kz/medturizm/centr-tomoterapii-i-yadernoj-mediciny-mit> (In Russ.).
15. Search for clinics and doctors around the world. Treatment search service Bookimed; 2019 [updated December 10, 2019]. URL: <https://bookimed.com/> (In Russ.).

Вклад авторов

Байменова А.С.

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

Проведение исследования — анализ и интерпретация полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка опубликованной работы.

Визуализация — подготовка опубликованной работы в части визуализации данных.

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

Жакенова С.Р.

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.

Куанышбаева Б.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — сбор и анализ полученных данных.

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи; участие в научном дизайне; подготовка опубликованной работы.

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

Author contributions

Baymenova A.S.

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

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, participation in scientific design, preparation and creation of the text for publication.

Data visualisation — preparation of the text in terms of data visualisation.

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

Zhakenova S.R.

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

Kuanysbayeva B.

Conceptualisation — development of key goals and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, participation in scientific design, preparation and creation of a text for publication.

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

Сведения об авторах / Information about the authors

Байменова Айман Серикбаевна* — докторант школы общественного здравоохранения, биологии и фармации некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Караганда, Казахстан.

<https://orcid.org/0000-0001-5145-5281>

Контактная информация: e-mail: aiman_86@bk.ru; тел.: +7 (747) 161-09-22;

мкр. Голубые Пруды, д. 12, г. Караганда, 100006, Казахстан.

Жакенова Сауле Рахимжановна — кандидат медицинских наук, доцент школы общественного здравоохранения, биологии и фармации некоммерческого акционерного общества «Медицинский университет Караганды» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, Караганда, Казахстан.

<https://orcid.org/0000-0002-9189-151X>

Куанышбаева Ботагоз — главный специалист цифрового преобразования и стратегического планирования товарищества с ограниченной ответственностью «Astana Convention Bureau» при акимате г. Нур-Султан, г. Нур-Султан, Казахстан.

Aiman S. Baymenova* — Post-doc, School of Community Healthcare, Biology and Pharmacy, Medical University of Karaganda, Karaganda, Kazakhstan.

<https://orcid.org/0000-0001-5145-5281>

Contact information: e-mail: aiman_86@bk.ru; tel.: +7 (747) 161-09-22;

microdistrict Golubye Prudy, 12, Karaganda, 100006, Kazakhstan.

Saule R. Zhakenova — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., School of Community Healthcare, Biology and Pharmacy, Medical University of Karaganda, Karaganda, Kazakhstan.

<https://orcid.org/0000-0002-9189-151X>

Botagoz Kuanysbayeva — Principal Specialist of the Digital Transformation and Strategic Planning, Astana Convention Bureau LLP, Nur-Sultan, Kazakhstan.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПОКАЗАТЕЛИ КАДРОВОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ НАСЕЛЕНИЯ СРЕДНИМ МЕДИЦИНСКИМ ПЕРСОНАЛОМ АМБУЛАТОРНОГО ЗВЕНА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ В ПЕРИОД 2010–2018 гг.

В. А. Евдаков, Ю. Ю. Мельников, А. В. Смышляев*

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Центральный научно-исследовательский институт организации
и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения
Российской Федерации»,
ул. Добролюбова, д. 11, г. Москва, 127254, Россия*

Аннотация

Цель. Проанализировать основные показатели обеспечения средним медицинским персоналом населения и медицинских организаций, оказывающих помощь в амбулаторных условиях в государственном секторе здравоохранения Российской Федерации, в динамике за 2010–2018 гг.

Материалы и методы. Исследование проведено с использованием данных федеральной формы статистического наблюдения (ФСН) № 30 «Сведения о медицинской организации» за 2010–2018 гг. Методом дескриптивной статистики и сравнительного анализа проанализированы в динамике за 2010–2018 гг. в целом по Российской Федерации показатели обеспечения средним медицинским персоналом населения и медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в том числе обеспеченность штатными и занятыми должностями, укомплектованность штатных должностей физическими лицами, коэффициент совместительства, число и дефицит медицинских работников.

Результаты. За период 2010–2018 гг. число физических лиц среднего медицинского персонала в медицинских организациях, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, увеличилось на 2726 человек (прирост составил 0,5%), с 542 998 до 545 724 человек. При этом обеспеченность населения средним медицинским персоналом в медицинских организациях, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в исследуемый период уменьшилась с 38,0 до 37,2 на 10 000 населения (убыль на 2,1%), а укомплектованность штатных должностей физическими лицами медицинских работников данной категории снизилась на 6,5%: с 94,2 до 87,7%.

Заключение. Полученные в ходе данного исследования результаты показали, что на протяжении всего периода наблюдения (2010–2018 гг.) отмечается выраженный дефицит кадров среднего медицинского персонала в амбулаторном секторе здравоохранения (ежегодно он составлял более 200 000 человек).

Ключевые слова: средний медицинский персонал, обеспеченность населения медицинскими кадрами, дефицит медицинских кадров, амбулаторная помощь

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Евдаков В.А., Мельников Ю.Ю., Смышляев А.В. Показатели кадрового обеспечения населения средним медицинским персоналом амбулаторного звена здравоохранения в Российской Федерации в период 2010–2018 гг. *Кубанский*

научный медицинский вестник. 2020; 27(3): 56–64. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-56-64>

Поступила 10.04.2020

Принята после доработки 16.04.2020

Опубликована 29.06.2020

INDICATORS OF NURSING PERSONNEL SUPPLY IN OUTPATIENT MEDICAL CARE IN THE RUSSIAN FEDERATION DURING 2010–2018

Valerian A. Evdakov, Yuri Yu. Melnikov, Alexey V. Smyshlyaev*

Federal Research Institute for Health Organization and Informatics
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Dobrolubova str., 11, Moscow, 127254, Russia

Abstract

Aim. Analysis of the basic indicators of nursing personnel supply of the population and medical organisations providing outpatient care in the public health sector in the Russian Federation over the course of 2010–2018.

Materials and methods. The study was conducted using data from the Federal Statistical Observation Form No. 30 “Medical Organization Information” for 2010–2018. Descriptive statistics and comparative analysis were used to assess the country-wide 2010–2018 dynamics of the indicators of nursing personnel supply of the population and medical centres providing outpatient care, including supply with full-time and employed positions, full-time staffing, the ratio of part-time employment, the number and shortage of healthcare workers.

Results. For the period 2010–2018, the number of nursing personnel in medical units providing outpatient care increased by 2726 people (an increase of 0.5%), from 542,998 to 545,724. At the same time, the population supply with nursing personnel in outpatient medical units decreased from 38.0 to 37.2 per 10,000 population (a decrease by 2.1%), and staffing of full-time healthcare workers in this category decreased by 6.5%, from 94.2 to 87.7%.

Conclusions. The study demonstrates a remarkable shortage of paramedics in outpatient health care (exceeding 200,000 people per annum) over the entire observation period of 2010–2018.

Keywords: nursing medical personnel, population supply with medical personnel, shortage of medical personnel, outpatient care

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

For citation: Evdakov V.A., Melnikov Yu.Yu., Smyshlyaev A.V. Indicators of Nursing Personnel Supply in Outpatient Medical Care in the Russian Federation during 2010–2018. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(3): 56–64. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-56-64>

Submitted 10.04.2020

Revised 16.04.2020

Published 29.06.2020

Введение

В настоящее время важнейшей задачей системы здравоохранения Российской Федерации (далее — РФ) является повышение доступности и качества медицинской помощи. Для выполнения данной задачи необходимо прежде всего решить вопрос, связанный с достаточным напол-

нением сферы здравоохранения высококвалифицированными медицинскими кадрами, в том числе медицинским персоналом со средним образованием [1].

На протяжении последнего десятилетия в здравоохранении Российской Федерации наблюдается существенный дефицит как врачей,

так и среднего медицинского персонала [2]. В соответствии с официальными данными Министерства здравоохранения Российской Федерации в стране не хватает более 150 тыс. врачей, и это притом что их ежегодный выпуск из медицинских вузов составляет более 52 тыс. человек. Ежегодное выбытие врачей из системы государственного здравоохранения составляет более 20 тыс. человек, а в числе продолжающих работать свыше 10% находятся в предпенсионном и пенсионном возрасте [3]. Большой дефицит медицинских кадров обусловлен прежде всего недостаточным притоком в отрасль здравоохранения молодых специалистов [4]. Ежегодный выпуск специалистов со средним медицинским образованием в стране составляет около 60 тыс. человек. Каждый год сферу государственного здравоохранения покидают около 90 тысяч человек со средним медицинским образованием, их ежегодный дефицит только в амбулаторном звене составляет более 200 тыс. (из расчета, что одно физическое лицо должно занимать только одну штатную должность) [5].

На сегодняшний момент в системе здравоохранения Российской Федерации наблюдается существенный дисбаланс в соотношении числа врачей и среднего медицинского персонала, что, в свою очередь, увеличивает нагрузку на врачей и отрицательно сказывается на качестве оказания медицинской помощи, в том числе в амбулаторном звене здравоохранения [5]. К примеру, в странах Западной Европы на одного врача приходится от 3 до 5 медицинских сестер, тогда как в Российской Федерации это соотношение составляет 1:1,8, что естественно вынуждает врача выполнять дополнительные функции за рамками своих должностных обязанностей [6].

Отмечается выраженная диспропорция в обеспеченности врачами и средним медицинским персоналом городского и сельского населения, укомплектованности ими медицинских организаций, оказывающих помощь в стационарных и амбулаторных условиях [7]. На основании этого ряд специалистов в области организации здравоохранения высказывают предложения о необходимости возвращения к системе целевого распределения выпускников медицинских вузов [8].

В последнее время довольно часто обсуждается вопрос «искусственного» дефицита кадров в системе здравоохранения, что вновь возвращает внимание к необходимости научно обоснованного решения первой ключевой задачи в проблеме кадрового обеспечения государственной системы здравоохранения — определения реальной потребности населения и медицинских

организаций в кадрах, включая расчет необходимого числа медицинских работников со средним медицинским образованием. Одновременно высказываются мнения о том, что для сокращения углубляющегося дефицита кадров среднего медицинского персонала необходимо прежде всего увеличить ежегодный выпуск и повысить профессиональный уровень подготовки медицинских работников данной категории [9].

По мнению специалистов — организаторов здравоохранения, проблема обеспечения медицинских организаций кадрами базируется на трех ключевых принципах: определении реальной потребности в кадрах; устранении дисбаланса и дефицита кадров; повышении качества подготовки кадров [10]. На самом деле, основой любой деятельности при оказании медицинской помощи является человеческий фактор, в нашем случае кадры среднего медицинского персонала, включающие прежде всего фельдшеров, акушеров, медицинских сестер и младших медицинских сестер [11]. Обеспеченность медицинских организаций кадрами среднего медицинского персонала играет огромную роль в обеспечении доступности и качества предоставляемой населению медицинской помощи населению на всех этапах ее оказания [12, 13].

Цель исследования: проанализировать основные показатели обеспечения населения и медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, средним медицинским персоналом в государственном секторе здравоохранения Российской Федерации, в динамике за 2010–2018 гг.

Материалы и методы

С использованием данных федерального статистического наблюдения (форма ФСН № 30 «Сведения о медицинской организации») методом дескриптивной статистики и сравнительного анализа проанализированы в динамике с 2010 по 2018 г. в целом по Российской Федерации показатели обеспечения средним медицинским персоналом населения и медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в том числе обеспеченность штатными и занятыми должностями, укомплектованность физическими лицами, коэффициент совместительства, число и дефицит медицинских работников данной категории.

Результаты и обсуждения

В 2018 г. общее число физических лиц среднего медицинского персонала в Российской Федерации увеличилось по сравнению с 2010 г. на 80 826 человек (прирост составил 7,1%),

с 1 143 389 до 1 224 215 человек [14]. За этот же временной период число физических лиц среднего медицинского персонала в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (далее — МО, оказывающие помощь в амбулаторных условиях), увеличилось на 2726 человек (прирост составил 0,5%), с 542 998 до 545 724 человек, а в медицинских организациях оказывающих медицинскую помощь в стационарных условиях (далее — МО, оказывающие помощь в стационарных условиях), наоборот, сократилось на 40 616 человек (убыль составила 6,8%), с 600 391 до 559 775 человек. Что касается процентного соотношения среднего медицинского персонала, занятого в стационарном и амбулаторном секторах здравоохранения, то его изучение показало, что доля среднего медицинского персонала в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, снизилась с 47,5% в 2010 г. до 44,6% в 2018 г. (убыль на 2,6%), а в МО, оказывающих помощь в стационарных условиях, с 47,5 до 45,7% (убыль на 1,8%) (табл. 1).

Число плановых штатных должностей среднего медицинского персонала в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, увеличилось с 745 998 в 2010 г. до 846 334 в 2014 г. (прирост на 13,4%). В последующий период

времени, с 2014 по 2018 г., прослеживается четкая отрицательная динамика сокращения числа штатных должностей среднего медперсонала: с 846 334 до 760 415 (убыль составила 10,2%) [11, 12]. При этом общее число штатных должностей среднего медицинского персонала в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, за период 2010–2018 гг. увеличилось незначительно, на 14 417 (прирост составил 1,9%).

Показатель обеспеченности населения средним медицинским персоналом (физическими лицами) в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в период с 2010 по 2014 г. увеличился на 11,8%, с 38,0 до 42,5 на 10 000 населения, а с 2015 г. наметилась тенденция к его сокращению, и в 2018 г. он достиг своего минимума, составив 37,2 на 10 000 населения [11, 12]. Убыль данного показателя в 2018 г. по отношению к 2010 г. составила 2,1%. Показатель обеспеченности населения занятыми должностями среднего медицинского персонала в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в период с 2010 по 2014 г. увеличился с 49,2 до 52,2 на 10 000 населения (прирост составил 6,1%). В последующие годы прослеживается однонаправленная отрицательная динамика к его сокращению с 52,2 в 2014 г. до 45,4 на 10 000 населения в 2018 г. (убыль

Таблица 1. Число физических лиц среднего медицинского персонала на занятых должностях в Российской Федерации в динамике за 2010–2018 гг.

Table 1. Numbers of employed nursing medical personnel in the Russian Federation for 2010–2018

Показатель	Годы								
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Число физических лиц в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях	542 998	547 116	537 843	541 020	621 061	597 644	587 490	571 397	545 724
Доля физических лиц в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях	47,5	48,2	48,4	48,8	46,3	45,6	45,5	45,1	44,6
Число физических лиц в МО, оказывающих помощь в стационарных условиях	600 391	587 909	573 907	567 607	599 200	589 266	581 790	576 392	559 775
Доля физических лиц в МО, оказывающих помощь в стационарных условиях	47,5	46,8	46,6	46,2	44,6	45,0	45,0	45,5	45,7
Всего физических лиц среднего медицинского персонала во всех типах МО	1 143 389	1 135 025	1 111 750	1 108 627	1 342 566	1 309 846	1 291 948	1 266 181	1 224 215

Примечание: МО — медицинские организации, оказывающие помощь в амбулаторных условиях; МО — медицинские организации, оказывающие помощь в условиях стационара.

Note: MO — medical organisations providing outpatient care; MO — medical organisations providing inpatient care.

Таблица 2. Число штатных должностей среднего медицинского персонала в медицинских организациях, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в Российской Федерации в динамике за 2010–2018 гг.

Table 2. Numbers of full-time nursing medical employees in organisations providing outpatient care in the Russian Federation for 2010–2018

Показатель	Годы								
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Число штатных должностей	745 998	757 687	759 611	775 595	846 334	815 265	804 650	771 981	760 415
Показатель наглядности (%)	100	101,6	101,8	103,7	113,4	109,3	107,7	103,5	101,9

Таблица 3. Обеспеченность населения средним медицинским персоналом в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в Российской Федерации в динамике за 2010–2018 гг. (на 10 000 чел. населения)

Table 3. Nursing personnel supply of medical organisations providing outpatient care in the Russian Federation for 2010–2018 (per 10,000 population)

Показатель	Годы								
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Обеспеченность физическими лицами	38	38,3	37,6	37,7	42,5	40,8	40,0	38,9	37,2
Показатель наглядности (%)	100	100,8	98,9	99,2	111,8	107,4	105,3	102,4	97,9
Обеспеченность занятыми должностями	49,2	49,4	48,8	49,2	52,2	50,3	49,1	46,4	45,4
Показатель наглядности (%)	100	100,4	99,2	100	106,1	102,2	99,8	94,3	92,3

Таблица 4. Укомплектованность штатных должностей и коэффициент совместительства среднего медицинского персонала медицинских организаций, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в Российской Федерации в динамике за 2010–2018 гг.

Table 4. Full-time staffing and part-time employment ratio in the nursing personnel in medical organisations providing outpatient care in the Russian Federation for 2010–2018

Показатель	Годы								
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Укомплектованность (%)	94,2	93,1	91,9	90,9	90,3	90,5	89,7	88,4	87,7
Коэффициент совместительства (доли ед.)	1,29	1,29	1,3	1,3	1,23	1,23	1,23	1,19	1,22

Таблица 5. Дефицит среднего медицинского персонала в медицинских организациях, оказывающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях, в РФ в динамике за 2010–2018 гг.

Table 5. Shortage of nursing personnel in medical organisations providing outpatient care in the Russian Federation for 2010–2018

Показатель	Годы								
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Дефицит медицинских работников (тыс. человек)	203,0	210,6	221,8	234,6	225,3	217,6	217,2	200,6	214,7
Показатель наглядности (%)	100	103,7	109,3	115,6	111	107,2	107,0	98,8	105,8

на 13,0%). При этом убыль данного показателя в 2018 г. по отношению к 2010 г. составила 7,7% (табл. 3).

При анализе укомплектованности штатных должностей среднего медицинского персонала физическими лицами в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, удалось установить, что за период с 2010 по 2018 г. значение данного показателя ежегодно снижалось. Так, в 2010 г. показатель составил 94,2%, а к 2018 г. снизился до 87,7% (убыль составила 6,5%). Что касается коэффициента совместительства среднего медицинского персонала в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, то в период с 2010 по 2013 г. включительно его значение находилось в интервале от 1,29 до 1,30. В 2014 г. произошло уменьшение коэффициента совместительства до 1,23, и в период с 2014 по 2018 г. значение показателя в среднем составило 1,22 (табл. 4).

Расчет дефицита числа физических лиц, занимающих должности среднего медицинского персонала в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, проведен исходя из положения о том, что качественную медицинскую помощь

с оптимальной нагрузкой способен оказывать специалист, работающий только на 1,0 ставку по своей должности, т.е. без совместительства. Таким образом, дефицит физических лиц (Д) рассчитывался по следующей формуле:

$$Д = Чш - Чф,$$

где: Чш — число штатных должностей по данной специальности;

Чф — число физических лиц данной специальности.

В ходе проведенного расчета дефицит физических лиц, занимающих должности среднего медицинского персонала в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в 2010 г. составил 203,0 тыс. человек, а к 2013 г. он увеличился до 234,6 тыс. (прирост составил 15,6%). В последующие годы показатель дефицита медицинских работников данной категории имел положительную тенденцию к сокращению и в 2017 г. достиг своего минимального значения, составив 200,6 тыс. человек. Но в 2018 г. данный показатель вновь увеличился и в итоге составил 214,7 тыс. человек, прирост в 2018 г. по отношению к 2010 г. составил 5,8% (табл. 5).

Заключение

Результаты данного исследования выявили, что показатели обеспечения населения и медицинских организаций кадрами среднего медицинского персонала, работающего в амбулаторном звене здравоохранения Российской Федерации (в период с 2010 по 2018 г.), имели неоднозначную динамику. Число физических лиц среднего медицинского персонала в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в целом по Российской Федерации за 2010–2018 гг. увеличилось незначительно, с 542 998 до 545 724 человек, т.е. всего на 2 726 человек (прирост составил 0,5%). При этом число плановых штатных должностей медицинских работников данной категории в исследуемый период увеличилось на 14 417, что, несомненно, способствовало дополнительному росту и без того высокого дефицита физических лиц медицинских работников со средним медицинским образованием. Если в 2010 г. дефицит физических лиц среднего медицинского персонала в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в Российской Федерации составил 203,0 тыс. человек, то к 2013 г. он увеличился на 15,6% и составил 234,6 тыс., а к 2017 г. произошло уменьшение данного показателя до 200,6 тыс. человек, но в 2018 г. его значение вновь увеличилось и в итоге составило 214,7 тыс. человек. При этом прирост дефицита физических лиц среднего медицинского персонала в 2018 г. по отношению к 2010 г. составил 5,8%.

Также необходимо отметить, что обеспеченность населения средним медицинским персоналом в первичном звене здравоохранения (является одним из основных показателей доступности амбулаторной медицинской помощи) продемонстрировала за период 2010–2018 гг. отрицательную динамику снижения

с 38,0 до 37,2 на 10 000 населения (убыль составила 2,1%). Наряду с этим укомплектованность штатных должностей и коэффициент совместительства среднего медицинского персонала в МО, оказывающих помощь в амбулаторных условиях, в целом по Российской Федерации за 2010–2018 гг. снизились в обоих случаях: укомплектованность с 94,2 до 87,7%; коэффициент совместительства с 1,3 до 1,2.

Таким образом, проанализировав основные показатели обеспечения населения средним медицинским персоналом, занятым в амбулаторном секторе здравоохранения, представляется возможным сделать заключение, что для сокращения кадрового дефицита данной категории медицинских работников прежде всего необходимо увеличить ежегодный выпуск медицинских сестер, фельдшеров, акушеров, а также повысить их профессиональный уровень подготовки, с последующим целевым распределением в конкретные медицинские организации, испытывающие реальную потребность в специалистах со средним медицинским образованием.

Соответствие принципам этики

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki).

Compliance with the principles of ethics

The study was conducted in compliance with the standards of the Declaration of Helsinki.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received for this research.

Список литературы

1. Боярский С.Г. Концепция развития российского здравоохранения: проблемы обеспечения кадрами в сфере организации здравоохранения и общественного здоровья. *Медицинские технологии. Оценка и выбор*. 2010; 2: 54–58.
2. Дьяченко В.Г., Дьяченко С.В., Пригорнев В.Б. Кадры здравоохранения. Кривое зеркало статистики. *Вестник общественного здоровья и здравоохранения Дальнего Востока России*. 2013; 4 (13): 3.
3. Комаров Ю. О подготовке врачебных кадров в Российской Федерации. *Медицина*. 2013; 1(3–3): 1–11.
4. Щепин В.О. Обеспеченность населения Российской Федерации основным кадровым ресурсом государственной системы здравоохранения. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013; 6: 24–28.
5. Костин А.А., Пономаренко Б.Т., Самсонов Ю.В. *Государственная кадровая политика в сфере здравоохранения. Научное издание*. М.: Международный издательский центр «Этносоциум»; 2015. 96 с.
6. Отставных Д.В. Проблемы кадрового обеспечения отрасли здравоохранения в современных условиях. *Вестник общественного здоровья*

- и здравоохранения Дальнего Востока России. 2012; 4(9): 5.
7. Савинкина Л.А., Шепелова Т.С. Проблема дефицита медицинских кадров и пути ее решения. *Современные проблемы науки и образования*. 2014; 6: 569.
 8. Щепин О.П., Коротких Р.В. Перспективы развития здравоохранения Российской Федерации. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2015; 23(6): 3–6.
 9. Зимина Э.В. Системность подготовки управленческих кадров здравоохранения как фактор обеспечения качества медицинской помощи. *Вестник Росздравнадзора*. 2010; 1: 52–57.
 10. Стародубов В.И., Михайлова Ю.В., Леонов С.А. Кадровые ресурсы здравоохранения Российской Федерации: состояние, проблемы и основные тенденции развития. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2010; 13(1): 2.
 11. Беляев С.А. Проблемы обеспеченности населения средним медицинским персоналом. *Карельский научный журнал*. 2018; 7(1): 91–94.
 12. Садыков Р.М., Мигунова Ю.В. Роль кадрового обеспечения медицинских организаций в контексте проблем российского здравоохранения. *Известия Уфимского научного центра РАН*. 2019; 3: 74–80.
 13. Суслин С.А., Вавилов А.В., Гинятулина Р.И. Кадровая характеристика городской многопрофильной больницы. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2018; 23(3): 5–9.
 14. *Трудовые ресурсы*. Федеральная служба государственной статистики; 2020 [обновлено 15.03.2020; процитировано 22.03.2020]. URL: <https://www.gks.ru>

References

1. Boyarsky S.G. Concept of the Health Care Development in Russia: Problems of Staffing in Health Care Management and Public Health. *Meditsinskie Tekhnologii. Otsenka i Vyb. 2010; 2: 54–58* (In Russ., English abstract).
2. Dyachenko V.G., Dyachenko S.V., Prigornev V.B. Health workforce. Distorting mirror of statistics. *Vestnik Obshchestvennogo Zdorov'ya i Zdravookhraneniya Dal'nego Vostoka Rossii*. 2013; 4(13): 3 (In Russ., English abstract).
3. Komarov J.M. On Training of Medical Staff in Russian Federation. *Meditsina*. 2013; 1(3–3): 1–11 (In Russ.).
4. Schepin 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).
5. Kostin A.A., Ponomarenko B.T., Samsonov Yu.V. *State personnel policy in the field of healthcare. Scientific publication*. Moscow: Mezhdunarodnyi izdatel'skii tsentr «Etnosotsium»; 2015. 96 p. (In Russ.).
6. Otstavnikh D.V. Staffing problems in health care today. *Vestnik Obshchestvennogo Zdorov'ya i Zdravookhraneniya Dal'nego Vostoka Rossii*. 2012; 4(9): 5 (In Russ., English abstract).
7. Savinkina L.A., Shepelova T.S. Scarcity of health workers and its solutions. *Sovremennye Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2014; 6: 569 (In Russ., English abstract).
8. Schepin O.P., Korotkih R.V. The perspectives of development of health care of the Russian federation. *Problemy Sotsialnoi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny*. 2015; 23(6): 3–6 (In Russ., English abstract).
9. Zimina E.V. The system of continuous development of managers as a prerequisite for quality medical aid. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2010; 1: 52–57 (In Russ., English abstract).
10. Starodubov V.I., Mihaylova Yu.V., Leonov S.A. Human resources for health in the Russian Federation: a condition, problems and basic tendencies of development. *Sotsial'nye Aspekty Zdorov'ya Naseleniya*. 2010; 13(1): 2 (In Russ., English abstract).
11. Belyaev S.A. Problems of provision of the population with secondary medical personnel. *Karel'skij Nauchnyj Zhurnal*. 2018; 7(1): 91–94 (In Russ., English abstract).
12. Sadykov R.M., Migunova Y.V. The role of staffing of medical organizations in the context of Russian healthcare problems. *Izvestiya Ufimskogo Nauchnogo Centra RAN*. 2019; 3: 74–80.
13. Suslin S.A., Vavilov A.V., Ginnyatulina R.I. Personnel characteristics of the city multidisciplinary hospital. *Vestnik Ivanovskoy Medicinskoj Akademii*. 2018; 23(3): 5–9.
14. *Labor resources*. Federal'naya sluzhba gosudarstvennoi statistiki; 2020 [updated 15.01.2020; cited 22.03.2020]. URL: <https://www.gks.ru> (In Russ.).

Вклад авторов

Евдаков В.А.

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

Проведение исследования — проведение исследований, в частности, сбор данных, анализ и интерпретация полученных данных.

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

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

Мельников Ю.Ю.

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, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Смышляев А.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, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

Evdakov V.A.

Conceptualisation — concept statement; development of key tasks and objectives.

Conducting research — implementation of research including collection, analysis and interpretation of data.

Text preparation and editing — drafting and finalising of the manuscript.

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

Melnikov Yu.Yu.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Smyshlyaev A.V.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Сведения об авторах / Information about the authors

Евдаков Валерьян Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения научных основ оказания амбулаторной помощи федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации».

<https://orcid.org/0000-0002-5836-4427>

Valerian A. Evdakov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, Department of Scientific Bases of Outpatient Care, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-5836-4427>

Мельников Юрий Юрьевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения научных основ оказания амбулаторной помощи федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации».

<https://orcid.org/0000-0002-7393-6964>

Смышляев Алексей Викторович* — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения научных основ оказания амбулаторной помощи федерального государственного бюджетного учреждения «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Министерства здравоохранения Российской Федерации».

<https://orcid.org/0000-0003-3099-2517>

Контактная информация: e-mail alexeysmishlyaev@yandex.ru, тел.: +7 (495) 618-21-01;

ул. Добролюбова, д. 11, г. Москва, 127254, Россия.

Yuri Yu. Melnikov — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Scientific Bases of Outpatient Care, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0002-7393-6964>

Alexey V. Smyshlyaev* — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Scientific Bases of Outpatient Care, Federal Research Institute for Health Organization and Informatics of the Ministry of Health of the Russian Federation.

<https://orcid.org/0000-0003-3099-2517>

Contact information: e-mail alexeysmishlyaev@yandex.ru, tel.: +7 (495) 618-21-01;

Dobrolyubova str., 11, Moscow, 127254, Russia.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТЕТРАГИДРОПИРИДО[2,1-*b*][1,3,5]ТИАДИАЗИНА НА ЭФФЕКТЫ ЛЕВОДОПЫ В ТЕСТЕ ПОДВЕШИВАНИЯ ЗА ХВОСТ

Е. Ю. Бибик^{1,*}, И. А. Некраса¹, А. В. Деменко¹, К. А. Фролов^{1,2}, В. В. Доценко^{2,3},
С. Г. Кривоколыско^{1,2}, А. С. Старцева¹

¹ Государственное учреждение Луганской Народной Республики
«Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,
кв. 50-летия Обороны Луганска, д. 1а, г. Луганск, 91045, Украина

² Научно-исследовательская лаборатория «Химэкс»
государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования
«Луганский национальный университет им. Владимира Даля»,
кв. Молодежный, д. 20а, корп. 7, г. Луганск, 91034, Украина

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Кубанский государственный университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Ставропольская, д. 149, г. Краснодар, 350040, Россия

Аннотация

Цель. Провести оценку влияния отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост.

Материалы и методы. Отдельные производные тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина проявляют выраженную антидепрессантную и адаптогенную активность. Для исследования были отобраны вещества, показавшие наиболее выраженную антидепрессантную активность в тесте классического форсированного плавания по Порсольту. Для эксперимента нами было решено объединить две методики: оценка влияния соединений с антидепрессантной активностью на эффекты леводопы и тест подвешивания за хвост. В качестве препаратов сравнения выступали кофеин-бензоат натрия, амитриптилин и флуоксетин. Оценка влияния соединений на эффекты леводопы была нами выбрана для более детального анализа эффектов исследуемых веществ на дофаминергическую нейромедиаторную систему. Во время исследования фиксировались ректальная температура лабораторной крысы до и после подвешивания за хвост, суммарное время сохранения активности на протяжении 5 минут теста.

Результаты. Введение леводопы в дозировке 150 мг/кг приводит к снижению показателей ректальной температуры у крыс и уменьшению времени, в течение которого сохраняется физическая активность в тесте подвешивания за хвост. Леводопа в дозировке 500 мг/кг приводит к повышению температуры тела животных на 0,70 °С до и после теста и к более продолжительному сохранению их физической активности. У крыс наблюдается экзофтальм и полиурия.

Леводопа 150 мг/кг в сочетании с кофеин-бензоатом натрия не приводит к достоверному повышению температуры тела животного, пролонгирует сохранение физической активности во время теста на 69% в сравнении с контрольной группой. Амитриптилин в сочетании с леводопой 150 мг/кг вызывает у лабораторных крыс повышение температуры тела на 1,30 °С до теста и 1,85 °С после теста и пролонгирует сохранение физической активности. Леводопа 150 мг/кг и флуоксетин приводят к повышению температуры тела животных на 0,60 °С до и 0,55 °С после подвешивания за хвост. Общее время продолжительности активности демонстрирует тенденцию к увеличению.

TD-0348 проявляет антидепрессантную активность. В сравнении с контрольной группой время сохранения физической активности во время теста увеличивается на 32%. Повышение температуры тела животных на 1,15 °С до и 1,25 °С после теста указывает на активацию автономной нервной системы. Соединение TD-0470 в сочетании с леводопой 150 мг/кг демонстрирует увеличение ректальной температуры у лабораторных крыс на 0,4 °С до подвешивания за хвост и на 0,70 °С после теста. Физическая активность крыс пролонгируется в сравнении с группой леводопы 150 мг/кг. Соединение TD-0479 приводит к повышению температуры на 0,85 °С и 0,95 °С до и после теста, вызывает полиурию. Вещество TD-0164 не предоставляет достаточно данных о влиянии на обмен дофамина.

Заключение. Соединения TD-0348, TD-0470 и TD-0479 изменяют физиологические реакции, развивающиеся у лабораторных крыс в ответ на введение леводопы в дозе 150 мг/кг, и указывают на активацию автономной нервной системы (АНС). TD-0470 также обладает антидепрессантными свойствами. Результаты, полученные при введении вещества с лабораторным шифром TD-0164, не позволяют говорить о его влиянии на эффекты леводопы.

Ключевые слова: производные тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины, леводопы, подвешивание за хвост, амитриптилин, кофеин-бензоат натрия, флуоксетин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г., Старцева А.С. Особенности влияния отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазины на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 65–77. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77>

Поступила 26.03.2020

Принята после доработки 16.04.2020

Опубликована 29.06.2020

IMPACT OF TETRAHYDROPYRIDO[2,1-B][1,3,5]THIADIAZINES ON L-DOPA EFFECTS IN THE TAIL SUSPENSION TEST

Elena Yu. Bibik^{1,*}, Ivan A. Nekrasa¹, Andrey V. Demenko¹, Konstantin A. Frolov^{1,2}, Viktor V. Dotsenko^{2,3}, Sergey G. Krivokolysko^{1,2}, Alyona S. Startseva¹

¹Lugansk State Medical University,
50-letiya Oborony Luganska kv., 1a, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic, Ukraine

²ChemEx Laboratory, Vladimir Dahl Lugansk National University,
Molodezhnyy kv., 20a, korp. 7, Lugansk, 91034, Lugansk People's Republic, Ukraine

³Kuban State University,
Stavropolskaya str., 149, Krasnodar, 350040, Russia

Abstract

Aim. Evaluation of the impact of tetrahydropyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazine derivatives on L-DOPA effects in the tail suspension test.

Materials and methods. Some tetrahydropyrido[2,1-*b*][1,3,5]thiadiazines exhibit a pronounced antidepressant and adaptogenic activity. We selected compounds that demonstrated the most potent antidepressant effect in the Porsolt's forced swim test. We chose to combine two approaches in the study: estimation of the antidepressant drug impact on levodopa effects and the tail suspension test. Caffeine sodium benzoate, amitriptyline and fluoxetine were chosen as the reference compounds. Studies of the 1,3,5-thiadiazine effects on levodopa activity were

undertaken to ground detailed downstream analyses of associated responses in the dopaminergic neurotransmitter system. We measured the rectal temperature in laboratory rats prior to and after tail suspension and the total active time during 5 min in the test.

Results. Administration of levodopa at a dose of 150 mg/kg led to a reduction in rectal temperature and the total time of physical activity in rats in the tail suspension test. The dosage of 500 mg/kg led to a temperature increase of 0.7°C prior to and after the stress and a longer maintenance of physical activity. Rats exhibited exophthalmos and polyuria.

Levodopa at a 150 mg/kg dosage in combination with caffeine sodium benzoate did not cause a significant increase in the body temperature and prolonged physical activity by 69% in the test vs. the control group. Amitriptyline in combination with levodopa at a dose of 150 mg/kg triggered a temperature increase of 1.3°C prior to and 1.85°C after tail suspension, thus leading to a prolonged physical activity. Levodopa at a dose of 150 mg/kg in combination with fluoxetine led to elevation of the body temperature by 0.6°C prior to and 0.55°C after the stress. The total active time exhibited a declining trend.

The substance TD-0348 reveals an antidepressant activity. Physical active time increased by 32% in the test vs. the control group. Temperature elevation by 1.15°C prior to and 1.25°C after the stress suggests activation of the autonomic nervous system. TD-0470 in combination with levodopa (150 mg/kg) led to a rectal temperature elevation by 0.4°C prior to and 0.7°C after tail suspension. Physical activity was prolonged compared to the levodopa-treated group (150 mg/kg). TD-0479 led to a temperature elevation by 0.85°C prior to and 0.95°C after the stress and caused polyuria. Treatment with TD-0164 did not provide sufficient data to suggest an impact on dopamine metabolism.

Conclusions. The compounds TD-0348, TD-0470 and TD-0479 affect physiological processes in experimental rats in response to treatment with L-DOPA at a dose of 150 mg/kg, which suggests the autonomic nervous system (ANS) activation. TD-0470 exhibits antidepressant properties. Treatment with TD-0164 does not provide sufficient data to evaluate its dopamine-related effects.

Keywords: tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazines, levodopa, tail suspension test, amitriptyline, caffeine sodium benzoate, fluoxetine

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

For citation: Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G., Startseva A.S. Impact of Tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazines on L-DOPA Effects in the Tail Suspension Test. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(3): 65–77. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-65-77>

Submitted 26.03.2020

Revised 16.04.2020

Published 29.06.2020

Введение

В настоящее время депрессия является наиболее часто встречающимся психическим заболеванием, при котором снижается трудоспособность, возникает двигательная заторможенность, нарушение мышления, снижение настроения. Нередко депрессия сопровождается сниженной самооценкой, потерей жизненной мотивации, интереса к привычной деятельности [1].

По данным различных авторов, заболеваемость аффективными расстройствами составляет от 0,2 до 14,1% среди населения [2–4]. При этом женщины в 2 раза сильнее подвержены депрессии, чем мужчины [2]. К странам с наи-

большей распространенностью депрессивных расстройств относятся Венгрия, Исландия, Швеция, Украина, Россия. Китай лидирует по общему числу лиц с данным расстройством, где насчитывается более 54 миллионов больных.

Поиск новых фармакодинамических эффектов производных 1,3,5-тиадиазина продиктован высокой биологической активностью на фоне низкой их токсичности, выявлением противоспазматических, анальгетических, жаропонижающих и многих других видов активности [5, 6]. Отдельные соединения данной группы веществ показали высокую аналептическую активность на модели «тиопенталового наркоза». При этом их эффект превышал таковой у кофеин-бензоата

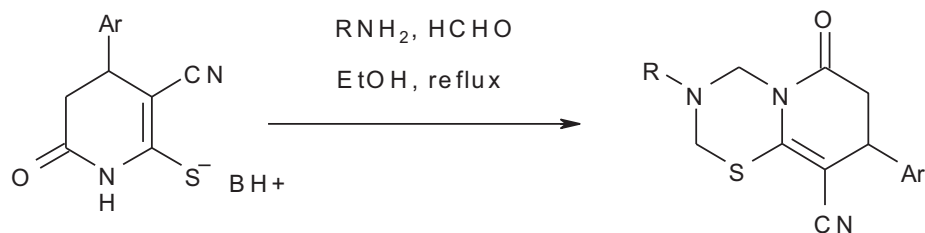


Рис. B = N-метилморфолин; Ar = 4-(2-ClC₆H₄CH₂O)C₆H₄, R = 2-EtOC₆H₄ (TD-0164); 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 2-Me-3-ClC₆H₃ (TD-0348); 2-MeOC₆H₄, 2-EtC₆H₄ (TD-0470); 4-MeOC₆H₄, cyclohexyl (TD-0479).
Fig. B = N-methylmorpholine; Ar = 4-(2-ClC₆H₄CH₂O)C₆H₄, R = 2-EtOC₆H₄ (TD-0164); 3,4-(MeO)₂C₆H₃, 2-Me-3-ClC₆H₃ (TD-0348); 2-MeOC₆H₄, 2-EtC₆H₄ (TD-0470); 4-MeOC₆H₄, cyclohexyl (TD-0479)

натрия в несколько раз [7]. Во время проведения оценки наличия антидепрессантного эффекта среди производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина на модели форсированного плавания по Порсолту были выявлены соединения, обладающие активностью, превосходящей таковую у amitriptилина на 132,6%. У соединений TD-0479 и TD-0348 была установлена наиболее выраженная антидепрессантная активность [5]. Скрининг данных соединений на предмет наличия адаптогенной активности показал высокие результаты, превосходившие таковые у титриазолина, тиоцетама, растительного адаптогена женьшеня [8]. Данные наблюдения послужили поводом для дальнейших, более детальных, исследований активности тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина.

Цель исследования: провести оценку влияния отдельных производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина на эффекты леводопы в тесте подвешивания за хвост.

Материалы и методы

Для исследования было отобрано 4 соединения с лабораторными шифрами TD-0164, TD-0348, TD-0470 и TD-0479 из группы 3-R-8-арил-6-оксо-3,4,7,8-тетрагидро-2Н,6Н-пиридо[2,1-b][1,3,5]тиадазин-9-карбонитрилов, синтезированных нами по некатализируемой реакции Манниха замещенных тетрагидропиридин-2-тиолатов N-метилморфолина с первичными аминами и избытком формальдегида (рис.) [9].

Данные вещества показали наиболее выраженную аналептическую активность в предшествующем исследовании на модели «тиопенталового наркоза» и теста поведенческого отчаяния [5, 7].

Оценка влияния соединений на эффекты леводопы была выбрана для более детального анализа эффектов исследуемых веществ, опосредованных дофаминергическим механизмом. Для экспериментального исследования были объединены две методики: оценка влияния со-

единений с антидепрессантной активностью на эффекты леводопы и тест подвешивания за хвост как критерий оценки двигательной активности.

По имеющимся литературным данным [10], при введении крысам леводопы в дозах 100–200 мг/кг внутрибрюшинно наблюдается гипотермия и уменьшение периода времени, в течение которого сохраняется физическая активность. В дозе 500 мг/кг леводопа вызывает возбуждение, агрессивность, усиление двигательной активности, повышение температуры тела. Введение леводопы сопровождается также рядом симптомов, свидетельствующих о возбуждении автономной нервной системы — пилоэрекции, увеличением саливации, гиперпноэ, экзофтальмом, увеличением мочеотделения и др. При введении антидепрессантов, влияющих на дофаминергическую нейромедиаторную систему, леводопа в дозах 100–200 мг/кг оказывает такое же действие, которое наблюдается при введении ее в дозе 500 мг/кг, т.е. отмечается усиление стимулирующего действия леводопы.

Тест подвешивания за хвост имеет общую теоретическую базу и поведенческий аспект с тестом вынужденного плавания. В тесте подвешивания крыс за хвост с помощью клейкой ленты животное прикрепляется к горизонтальному стержню так, чтобы оно не касалось мордочкой поверхности лабораторного стола. Сначала подвешенные животные активно двигаются, а затем все чаще становятся неподвижными, т.е. у грызунов отмечается иммобилизация. Антидепрессанты уменьшают продолжительность эпизодов неподвижности [11].

Исследование проводилось на 80 белых беспородных половозрелых крысах в возрасте 5 месяцев, обоих полов, массой 230–270 г, в весенне-летний период в сертифицированной фармакологической лаборатории государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский уни-

верситет им. Святителя Луки» (ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки»).

Все животные были распределены методом случайных чисел на 10 групп по 8 особей в каждой группе:

1-я группа животных получала перед проведением исследования дистиллированную воду;

2-я группа получала леводопу в дозировке 150 мг/кг;

3-я группа лабораторных крыс получала леводопу в дозировке 500 мг/кг;

4-й группе вводился психостимулятор кофеин-бензоат натрия в дозе 5 мг/кг;

5-й группе лабораторных животных вводился трициклический антидепрессант амитриптилин в дозировке 5 мг/кг;

6-я группа получала ингибитор обратного нейронального захвата серотонина флуоксетин в дозировке 5 мг/кг;

7–10-я группы получали исследуемые оригинальные производные тетрагидропиридо[2,1-*b*][1,3,5]тиадиазина TD-0164, TD-0470, TD-0348 и TD-0479 соответственно, каждое в дозировке 5 мг/кг.

Животные были взвешены для уточнения дозировки применяемых активных веществ. Сравнение веса животных в сформированных группах по указанной ниже методике показало отсутствие достоверных отличий между группами по данному признаку.

Все препараты сравнения и исследуемые вещества вводились лабораторным крысам в сочетании с леводопой в дозе 150 мг/кг. За 90 минут до проведения теста подвешивания за хвост препараты сравнения и исследуемые производные 1,3,5-тиадиазина вводились *per os* из расчета 5 мг/кг. За 60 минут до проведения теста подвешивания за хвост животные получали леводопу в дозе 150 мг/кг. Непосредственно перед тестом проводилось измерение ректальной температуры. После этого животное подвешивалось за хвост на 5 минут. По окончании теста измерение температуры повторялось.

Во время исследования фиксировались ректальная температура лабораторной крысы до и после подвешивания за хвост, суммарное время сохранения активности на протяжении 5 минут теста.

Статистический анализ полученных результатов производился в программе Statistica 12.0 (StatSoft, Inc., США). При анализе полученных

результатов наблюдалось отсутствие нормальности распределения. Достоверность отличий между группами оценивалась с использованием U-критерия Манна — Уитни. Отличия были статистически значимы при значении $p \leq 0,05$. В прилагаемых таблицах приведены срединные значения, величины, характеризующие нижний и верхний квартиль, а также достоверность отличий.

Результаты и обсуждение

Полученные нами результаты представили возможность оценить влияние исследуемых соединений на эффекты леводопы (табл. 1–3).

Лабораторные крысы контрольной группы демонстрируют повышение температуры тела на 0,35 °C после проведения теста подвешивания за хвост (табл. 2). Их средняя суммарная продолжительность сохранения активности составляет порядка 2 мин 1 с (табл. 3). У животных не наблюдаются признаки активации автономной нервной системы (АНС) в виде экзофтальма или полиурии.

Введение леводопы в дозировке 150 мг/кг приводит к снижению показателей ректальной температуры в сравнении с контрольной группой на 0,60 °C до и 0,55 °C после подвешивания за хвост (табл. 1 и 2), также вызывает уменьшение периода времени, на протяжении которого сохранялась физическая активность, на 15% в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

Леводопы в дозировке 500 мг/кг приводит как к повышению температуры тела животных на 0,85 °C до и 0,70 °C после подвешивания за хвост (табл. 1, 2), так и к увеличению периода времени, в течение которого сохранялась физическая активность, на 24% в сравнении с контрольной группой (табл. 3). У крыс наблюдается экзофтальм и полиурия.

Леводопы в дозе 150 мг/кг в сочетании с кофеин-бензоатом натрия 5 мг/кг не приводит к достоверному повышению или снижению температуры тела животного как до, так и после теста (табл. 1, 2). Лабораторные крысы демонстрируют выраженное увеличение периода времени, в течение которого сохранялась физическая активность, превосходя по аналогичному показателю контрольную группу на 69% (табл. 3). Таким образом, отмечается психостимулирующее действие кофеин-бензоата натрия без каких-либо признаков прямого или косвенного воздействия этого препарата на эффекты леводопы, оказывающей непосредственное влияние на дофаминергическую нейромедиаторную систему лабораторных крыс.

Таблица 1. Ректальная температура (°C) до подвешивания за хвост
Table 1. Rectal temperature prior to tail suspension, °C

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅	p ₆
Контроль	37,70	37,60	37,90	-	0,011	0,025	0,183	0,013	0,025
Леводопа в дозе 150 мг/кг	37,10	36,50	37,35	0,011	-	0,041	0,220	0,041	0,025
Леводопа в дозе 500 мг/кг	38,55	38,40	38,65	0,025	0,041	-	0,077	0,013	0,011
Кофеин + Леводопа в дозе 150 мг/кг	37,60	37,10	37,95	0,183	0,220	0,077	-	0,183	0,220
Амитриптилин + Леводопа в дозе 150 мг/кг	39,00	38,55	39,15	0,013	0,041	0,013	0,183	-	0,013
Флуоксетин + Леводопа в дозе 150 мг/кг	38,30	38,15	38,35	0,025	0,025	0,011	0,220	0,013	-
TD-0164 + Леводопа в дозе 150 мг/кг	37,85	37,70	38,05	0,183	0,011	0,011	0,183	0,025	0,011
TD-0470 + Леводопа в дозе 150 мг/кг	38,10	37,90	38,25	0,041	0,013	0,013	0,077	0,077	0,220
TD-0348 + Леводопа в дозе 150 мг/кг	38,85	38,70	38,90	0,041	0,013	0,130	0,013	0,723	0,013
TD-0479 + Леводопа в дозе 150 мг/кг	38,65	38,45	38,70	0,041	0,013	0,077	0,077	0,288	0,077

Примечание: p₁ — p-критерий в сравнении с контрольной группой; p₂ — p-критерий в сравнении с группой Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₃ — p-критерий в сравнении с группой Леводопа в дозе 500 мг/кг; p₄ — p-критерий в сравнении с группой Кофеин + Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₅ — p-критерий в сравнении с группой Амитриптилин + Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₆ — p-критерий в сравнении с группой Флуоксетин + Леводопа в дозе 150 мг/кг.

Note: p-values correspond to differences with: p₁ — the control group; p₂ — L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₃ — L-DOPA treatment, 500 mg/kg; p₄ — caffeine+L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₅ — amitriptyline+L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₆ — fluoxetine+L-DOPA treatment, 150 mg/kg.

Таблица 2. Ректальная температура (°C) после подвешивания за хвост
Table 2. Rectal temperature after tail suspension, °C

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅	p ₆
Контроль	38,05	37,90	38,30	-	0,013	0,023	0,077	0,041	0,023
Леводопа в дозе 150 мг/кг	37,50	37,30	37,60	0,013	-	0,023	0,683	0,023	0,013
Леводопа в дозе 500 мг/кг	38,75	38,60	38,90	0,023	0,023	-	0,288	0,041	0,023
Кофеин + Леводопа в дозе 150 мг/кг	38,85	38,60	39,10	0,077	0,683	0,288	-	0,683	0,288
Амитриптилин + Леводопа в дозе 150 мг/кг	39,90	39,70	39,95	0,041	0,023	0,041	0,683	-	0,011
Флуоксетин + Леводопа в дозе 150 мг/кг	38,60	38,40	38,80	0,023	0,013	0,023	0,288	0,011	-
TD-0164 + Леводопа в дозе 150 мг/кг	38,35	38,15	38,50	0,041	0,013	0,023	0,288	0,013	0,077
TD-0470 + Леводопа в дозе 150 мг/кг	38,75	38,65	38,85	0,041	0,013	0,683	0,723	0,013	0,288
TD-0348 + Леводопа в дозе 150 мг/кг	39,30	39,20	39,35	0,041	0,013	0,013	0,023	0,013	0,013
TD-0479 + Леводопа в дозе 150 мг/кг	38,90	38,90	39,10	0,041	0,013	0,130	0,288	0,013	0,077

Примечание: p₁ — p-критерий в сравнении с контрольной группой; p₂ — p-критерий в сравнении с группой Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₃ — p-критерий в сравнении с группой Леводопа в дозе 500 мг/кг; p₄ — p-критерий в сравнении с группой Кофеин + Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₅ — p-критерий в сравнении с группой Амитриптилин + Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₆ — p-критерий в сравнении с группой Флуоксетин + Леводопа в дозе 150 мг/кг.

Note: p-values correspond to differences with: p₁ — the control group; p₂ — L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₃ — L-DOPA treatment, 500 mg/kg; p₄ — caffeine+L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₅ — amitriptyline+L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₆ — fluoxetine+L-DOPA treatment, 150 mg/kg.

Таблица 3. Суммарная продолжительность физической активности (мин) на протяжении 5 мин теста подвешивания за хвост

Table 3. Total time of physical activity during 5 min of tail suspension, min

Группа	Медиана	Нижний квартиль	Верхний квартиль	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄	p ₅	p ₆
Контроль	02:03	01:59	02:04	-	0,041	0,023	0,077	0,013	0,023
Леводопа в дозе 150 мг/кг	01:45	01:35	01:56	0,041	-	0,013	0,077	0,041	0,013
Леводопа в дозе 500 мг/кг	02:31	02:25	02:38	0,023	0,013	-	0,723	0,013	0,023
Кофеин + Леводопа в дозе 150 мг/кг	03:30	03:14	03:50	0,077	0,077	0,723	-	0,449	0,723
Амитриптилин + Леводопа в дозе 150 мг/кг	03:25	02:54	03:41	0,013	0,041	0,013	0,023	-	0,023
Флуоксетин + Леводопа в дозе 150 мг/кг	02:07	01:41	02:30	0,023	0,013	0,023	0,723	0,449	-
TD-0164 + Леводопа в дозе 150 мг/кг	02:15	02:10	02:25	0,288	0,013	0,077	0,013	0,013	0,723
TD-0470 + Леводопа в дозе 150 мг/кг	01:52	01:50	02:08	0,449	0,723	0,013	0,013	0,013	0,723
TD-0348 + Леводопа в дозе 150 мг/кг	02:44	02:40	02:51	0,013	0,013	0,077	0,013	0,077	0,013
TD-0479 + Леводопа в дозе 150 мг/кг	01:54	01:49	02:20	0,723	0,723	0,077	0,013	0,013	0,449

Примечание: p₁ — p-критерий в сравнении с контрольной группой; p₂ — p-критерий в сравнении с группой Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₃ — p-критерий в сравнении с группой Леводопа в дозе 500 мг/кг; p₄ — p-критерий в сравнении с группой Кофеин + Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₅ — p-критерий в сравнении с группой Амитриптилин + Леводопа в дозе 150 мг/кг; p₆ — p-критерий в сравнении с группой Флуоксетин + Леводопа в дозе 150 мг/кг.

Note: p-values correspond to differences with: p₁ — the control group; p₂ — L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₃ — L-DOPA treatment, 500 mg/kg; p₄ — caffeine+L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₅ — amitriptyline+L-DOPA treatment, 150 mg/kg; p₆ — fluoxetine+L-DOPA treatment, 150 mg/kg.

Трициклический антидепрессант амитриптилин в дозе 5 мг/кг в сочетании с леводопой в дозе 150 мг/кг вызывает у лабораторных крыс достоверное повышение температуры тела на 1,30 °С до теста и на 1,85 °С после (табл. 1, 2). Зафиксировано увеличение периода времени, в течение которого сохранялась физическая активность, на 62% в сравнении с контрольной группой (табл. 3). У крыс присутствуют выраженные экзофтальм и полиурия. Амитриптилин, являясь неселективным ингибитором обратного нейронального захвата серотонина, в сочетании с леводопой в дозе 150 мг/кг вызывает нарушение функции автономной нервной системы более выраженное, чем леводопа в дозировке 500 мг/кг. Это свидетельствует о существенном влиянии антидепрессанта на эффекты леводопы, способной изменять активность дофаминергической нейромедиаторной системы.

Леводопа в дозе 150 мг/кг в сочетании с флуоксетином 5 мг/кг приводит к повышению показателей ректальной температуры у крыс на 0,60 °С до и 0,55 °С после подвешивания за хвост (табл. 1, 2), отмечается полиурия. Продолжительность сохранения активности у лабораторных крыс демонстрирует тенденцию к увеличению в сравнении с группой леводопы в дозе

150 мг/кг (табл. 3). Таким образом, можно говорить об активации АНС при введении флуоксетина в сочетании с леводопой в дозе 150 мг/кг.

TD-0348 в дозе 5 мг/кг в комбинации с леводопой в дозе 150 мг/кг вызывает как снижение показателей, определяющих состояние отчаяния, приводя к повышению показателей активности на 32% в сравнении с контрольной группой (табл. 3), так и активацию автономной нервной системы, что проявляется в виде повышения температуры тела на 1,15 °С до и 1,25 °С после теста (табл. 1, 2). Однако ни полиурия, ни экзофтальм у подопытных животных не наблюдаются. Можно говорить о том, что TD-0348 незначительно изменяет эффекты леводопы, при этом повышая физическую активность животных без побочных эффектов, свойственных амитриптилину.

Исследуемое соединение TD-0470 демонстрирует увеличение ректальной температуры у лабораторных крыс на 0,40 °С до подвешивания за хвост и на 0,70 °С после в сравнении с контрольной группой на фоне введения леводопы в дозе 150 мг/кг (табл. 1, 2). Введение исследуемого образца сопровождается тенденцией к росту суммарной продолжительности сохранения

активности в сравнении с группой леводопы в дозе 150 мг/кг (табл. 3), но не достигает показателей у контрольных животных и крыс, получавших леводопу в дозе 500 мг/кг. Таким образом, можно говорить о незначительном влиянии TD-0470 на эффекты леводопы и те физиологические реакции, которые развиваются в ответ на ее введение лабораторным крысам в дозировке 150 мг/кг.

TD-0479 в дозе 5 мг/кг в сочетании с леводопой в дозе 150 мг/кг приводит к повышению температуры на 0,85 °C и 0,95 °C до и после теста (табл. 1, 2) соответственно. У животных зарегистрирована полиурия. При этом исследуемое вещество демонстрирует тенденцию к некоторому увеличению периода времени, в течение которого сохранялась физическая активность лабораторных животных на протяжении 5 минут теста подвешивания за хвост (табл. 3). Исследуемое вещество TD-0479 влияет на активность АНС и изменяет характер физиологических реакций у лабораторных крыс после введения леводопы в дозировке 150 мг/кг, но не достигает показателей амитриптилина. Таким образом, TD-0479 способно оказывать сходные с амитриптилином эффекты, хотя и в несколько меньшей степени, при менее выраженных, но все-таки присутствующих побочных эффектах в виде полиурии.

Соединение TD-0164 при использовании вместе с леводопой в дозе 150 мг/кг приводит к росту показателей ректальной температуры до подвешивания за хвост и увеличение периода времени, в течение которого сохранялась физическая активность, в сравнении с контрольной группой (табл. 3). Наблюдается достоверное повышение температуры на 0,30 °C после теста в сравнении с контрольной группой (табл. 1, 2) и повышение выделения мочи. Таким образом, нельзя достоверно судить о влиянии данного исследуемого образца на эффекты леводопы. По всей видимости, наблюдаемые изменения показателей ректальной температуры и физической активности обусловлены эффектами TD-0164, не связанными с воздействием на автономную нервную систему и обмен дофамина в частности.

Среди всех исследуемых соединений наибольшее влияние на показатели ректальной температуры как до, так и после проведения 5-минутного теста подвешивания за хвост и продолжительность физической активности оказывает соединение с лабораторным шифром TD-0348. Следует отметить, что все показатели по этому веществу достоверны и не вызывают сомнений. Аналогичные свойства у соединений TD-0470 и TD-0479 также присутствуют, хотя и в несколько меньшей степени. При этом показатели темпе-

ратуры тела у лабораторных крыс, получавших эти вещества, изменяются достоверно, тогда как продолжительность периода сохранения физической активности демонстрирует только тенденцию к увеличению. Показатели ректальной температуры и физической активности у лабораторных крыс, получавших соединение TD-0164, не достигают уровня остальных исследуемых веществ. К тому же они демонстрируют всего лишь некоторую тенденцию к изменению в сравнении с группой животных, получавшей только леводопу в дозе 150 мг/кг.

Заключение

Исследуемое вещество TD-0348 увеличивает период физической активности в тесте подвешивания за хвост, что указывает на его антидепрессантные свойства. Оно способно изменять физиологические реакции, развивающиеся у лабораторных крыс в ответ на введение леводопы в дозе 150 мг/кг, приближая их показатели к таковым в группе леводопы в дозе 500 мг/кг, что может быть косвенным показателем активации дофаминергической системы.

Соединения TD-0470 и TD-0479 изменяют физиологические реакции, развивающиеся у лабораторных крыс в ответ на введение леводопы в дозе 150 мг/кг, и повышают активность АНС, что в сумме может быть косвенным показателем активации дофаминергической системы. Оба исследуемых вещества также обладают антидепрессантными свойствами.

Результаты, полученные при введении вещества с лабораторным шифром TD-0164, не позволяют говорить о его влиянии на эффекты леводопы или косвенное изменение активности АНС и дофаминергической системы мозга.

Соответствие принципам этики

Содержание и уход за животными осуществлялись в соответствии со статьей 11-й Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Международные рекомендации по проведению биомедицинских исследований с использованием животных», приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23 августа 2010 г. № 708 н «Об утверждении Правил лабораторной практики» и соблюдении норм Европейской конвенции по защите позвоночных животных, которые используются в экспериментальных и других научных целях. Проведение исследования одобрено комиссией по биоэтике государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Министерства здраво-

охранения Луганской Народной Республики (Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г), протокол № 35 от 11.02.2020 г.

Compliance with the principles of ethics

Animal care and keeping were carried out in accordance with Article 11 of the WMA Declaration of Helsinki, the CIOMS International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals, the order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation No. 708n "On Approval of the Laboratory Practice Rules" dated August 23, 2010, and in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate

Animals used as subjects for experimental and other scientific purposes. Research was approved by the Commission for Bioethics of Lugansk State Medical University, the Ministry of Health of the Lugansk People's Republic (50-letiya Oborony Luganska kv., 1g, Lugansk), protocol No. 35 dated 02.11.2020.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received for this research.

Список литературы

1. Молчанова И.В., Скворцов В.В., Индиченко М.А., Зотова А.В., Луговкина А.А. Депрессивные состояния. *Медицинская сестра*. 2018; 20(3): 51–56. DOI: 10.29296/25879979-2018-03-13
2. Герасимчук М.Ю. Хронобиологические аспекты депрессии. *Клиническая геронтология*. 2016; 22(3–4): 61–64.
3. Розанов В.А. Периферические биологические факторы и биомаркеры суицида. *Суицидология*. 2018; 9 (1(30)): 3–22.
4. Мазур А.А. Депрессия в практике семейного врача. *Семейная медицина*. 2012; 5: 057.
5. Бибик Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019; 18 (3): 21–28. DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28
6. Бибик Е.Ю., Ярошевская О.Г., Девдера А.В., Деменко А.В., Захаров В.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Поиск средств с противовоспалительной активностью среди производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина. *Химико-фармацевтический журнал*; 2017. 51 (8); 16–19.
7. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2, 1-b][1, 3, 5] thiadiazine derivatives. *Research result. Pharmacology and clinical pharmacology*. 2017; 3 (4): 20–25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
8. Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Ярошевская О.Г., Деменко А.В., Девдера А.В., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г. Поиск новых анальгетических средств в ряду производных тетрагидропиридо[2,1-б][1,3,5]тиадиазина. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация*. 2016; 5 (226): 135–140.
9. Доценко В.В., Фролов К.А., Чигорина Е.А., Хрусталева А.Н., Бибик Е.Ю., Кривоколыско С.Г. Новые возможности реакции Манниха в синтезе S,Se,N-содержащих гетероциклов. *Известия академии наук. Серия химическая*. 2019; 4: 691–707. DOI: 10.1007/s11172-019-2476-5
10. Луценко Р.В., Сидоренко А.Г., Бобирьев В.М. Вплив похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти на ефекти малих доз І-3,4-діоксифеніланіну. *Проблеми екології і медицини*. 2013; 17 (1–2): 74–77.
11. Гарибова Т. Л., Крайнева В. А., Воронина Т. А. Поведенческие экспериментальные модели депрессии. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2017; 3: 15–19.

References

1. Molchanova I.V., Skvortsov V.V., Indichenko M.A., Zotova A.V., Lugovkina A.A. Assessment of the readiness of nurses to use the human caring theory in practice. *Meditsinskaya Sestra*. 2018; 20 (3): 51–56 (In Russ., English abstract). DOI: 10.29296/25879979-2018-03-13
2. Gerasimchuk M.Yu. Depression: a focus on chronobiology. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2016; 22(3–4): 61–64 (In Russ., English abstract).
3. Rozanov V.A. Peripheral biological factors and biomarkers of suicide. *Suitsidologiya*. 2018; 9 (1(30)): 3–22 (In Russ., English abstract).
4. Mazur O. Depression in general practice. *Semeinaya Meditsina*. 2012; 5: 057 (In Russ., English abstract).
5. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Studying the adaptogenic activity of a series of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Bulletin of Siberian*

- Medicine. 2019; 18 (3): 21–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20538/1682-0363-2019-3-21–28
6. Bibik E.Yu., Yaroshevskaya O.G., Devdera A.V., Demenko A.V., Zakharov V.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Dotsenko V.V. Search for Anti-Inflammatory Agents in the Tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]-Thiadiazine Series. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017; 51 (8): 648–651. DOI: 10.1007/s11094-017-1669-1
 7. Bibik E.Yu., Saphonova A.A., Yeryomin A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of analeptic activity of tetrahydropyrido [2, 1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Research result. Pharmacology and clinical pharmacology*. 2017; 3 (4): 20–25. DOI: 10.18413/2313-8971-2017-3-4-20-25
 8. Bibik E.Yu., Frolov K.A., Yaroshevskaya O.G., Demenko A.V., Devdera A.V., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. The search for new analgesics in the series of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. *Nauchnye vedomosti. Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya Meditsina. Farmatsiya*. 2016; 5 (226): 135–140 (In Russ., English abstract).
 9. Dotsenko V.V., Frolov K.A., Khrustaleva A.N., Krivokolysko S.G., Bibik E.Yu., Chigorina E.A. New possibilities of the Mannich reaction in the synthesis of N-, S,N-, and Se,N-heterocycles. *Russian Chemical Bulletin*. 2019; 68 (4): 691–707. DOI: 10.1007/s11172-019-2476-5
 10. Lutsenko R.V., Sydorenko A.H., Bobryov V.M. An influence of an ether and amides of 2-oksoindolin 3-glycolic acid on the effects of small doses l-3,4-diok-sifenalanine. *Problemy Ekologii ta Medytyny*. 2013; 17 (1–2): 77–80.
 11. Garibova T.L., Kraineva V.A., Voronina T.A. Animal models of depression. *Farmakokinetika i Farmakodinamika*. 2017; 3: 15–19 (In Russ., English abstract).

Вклад авторов

Бибик 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 интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

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

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии; создание моделей.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов, лабораторных образцов, измерительных приборов, вычислительных ресурсов для анализа.

Некраса И.А.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение эксперимента, 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.

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии; создание моделей.

Деменко А.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 интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

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

Проведение статистического анализа — применение статистических, математических методов для анализа и синтеза данных исследования.

Фролов К.А.

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.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для анализа.

Доценко 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 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 материалов для анализа.

Кривоколыско С.Г.

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.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление материалов для анализа.

Старцева А.С.

Разработка концепции — развитие ключевых целей и задач.

Проведение исследования — проведение эксперимента.

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.

Author contributions

Bibik E.Yu.

Conceptualisation — statement and development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Development of methodology — development and design of methodology; model statement.

Resource support — provision of materials, laboratory samples, measuring equipment, computational resources for the purposes of research.

Nekrasa I.A.

Conceptualisation — statement and development of key tasks and objectives.

Conducting research — experimental work, data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Development of methodology — development and design of methodology; model statement.

Demenko A.V.

Conceptualisation — statement and development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Conducting statistical analysis — application of mathematical and statistical techniques for data analysis and synthesis.

Frolov K.A.

Conceptualisation — statement and development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Resource support — provision of data for analysis.

Dotsenko V.V.

Conceptualisation — statement and development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Resource support — provision of data for analysis.

Krivokolysko S.G.

Conceptualisation — statement and development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Resource support — provision of data for analysis.

Startseva A.S.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — experimental work.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Сведения об авторах / Information about the authors

Бибик Елена Юрьевна* — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>

Контактная информация: e-mail: helen_bibik@mail.ru; тел.: +380997113371;

кв. 50-летия Оборона Луганска, 1г, 91045, г. Луганск, Украина.

Некраса Иван Анатольевич — ассистент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0001-9980-126X>

Деменко Андрей Валерьевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической фармакологии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0002-0323-1686>

Фролов Константин Александрович — кандидат химических наук, доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; ведущий научный сотрудник кафедры химии и инновационных химических технологий научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Луганский национальный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Elena Yu. Bibik* — Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>

Contact information: e-mail: helen_bibik@mail.ru; tel.: +380997113371;

50-letiya Oborony Luganska kv., 1g, Lugansk, 91045, Lugansk People's Republic, Ukraine.

Ivan A. Nekrasa — Research Assistant, Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-9980-126X>

Andrey V. Demenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0323-1686>

Konstantin A. Frolov — Cand. Sci. (Chem.), Assoc. Prof., Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University; Leading Researcher, Department of Chemistry and Chemical Innovation Technologies, ChemEx Laboratory, Vladimir Dahl Lugansk National University.

<https://orcid.org/0000-0002-8045-7582>

Доценко Виктор Викторович — доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической химии и технологий федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Кубанский государственный университет»; ведущий научный сотрудник кафедры химии и инновационных химических технологий научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Луганский национальный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Кривоколыско Сергей Геннадиевич — доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки»; заведующий научно-исследовательской лаборатории «Химэкс» государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Луганский национальный университет имени Владимира Даля».

<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Старцева Алена Сергеевна — студентка VI курса I медицинского факультета по специальности «Лечебное дело» государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки».

<https://orcid.org/0000-0002-0564-9031>

Viktor V. Dotsenko — Dr. Sci. (Chem.), Prof., Head of the Department of Organic Chemistry and Technologies, Kuban State University; Leading Researcher, Department of Chemistry and Chemical Innovation Technologies, ChemEx Laboratory, Vladimir Dahl Lugansk National University.

<https://orcid.org/0000-0001-7163-0497>

Sergey G. Krivokolysko — Dr. Sci. (Chem.), Prof., Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University; Head of the ChemEx Laboratory, Vladimir Dahl Lugansk National University.

<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Alyona S. Startseva — Graduate Student (6th year, General Medicine), I Faculty of Medicine, Lugansk State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-0564-9031>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ФУЛЬВОВАЯ КИСЛОТА — БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА ИЛИ ЛЕКАРСТВО?

Н. С. Бендерский*, О. М. Куделина, Е. В. Ганцгорн, А. В. Сафроненко

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пер. Нахичеванский, д. 29, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия

Обзор посвящен одной из фундаментальных задач фармакологии, а именно — поиску и созданию новых лекарственных веществ, которые способны проявлять максимальное терапевтическое действие, при этом оказывая минимальные нежелательные реакции в организме. В последние годы во всем мире растет интерес к группе природных органических соединений на основе гумусовых веществ (ГВ), которые обладают широким спектром биологических свойств и активно применяются в животноводстве, сельском хозяйстве и ветеринарии. Опираясь на результаты химико-биологических исследований, можно предположить, что ГВ могут найти свое применение и в различных областях медицины.

Многочисленные исследования доказывают, что ГВ обладают кардиопротекторными, антиоксидантными, противоопухолевыми, антибактериальными, противовирусными, противогрибковыми, антиаллергическими, мембранотропными, гепатопротективными и противовоспалительными свойствами. Помимо этого, они могут стимулировать активность обменных процессов и оказывать влияние на специфическую и неспецифическую резистентность организма. При этом данные литературы указывают на то, что ГВ нетоксичны и не оказывают тератогенного, эмбриотоксического, мутагенного или канцерогенного воздействий.

Фульвовая кислота (ФК), будучи одним из представителей класса ГВ, относится к группе гумусовых кислот, а ее химические свойства и биологическая активность с точки зрения традиционной медицины являются предметом нашего теоретического исследования. Изучение биологических свойств ФК и создание на ее основе лекарственных препаратов является весьма актуальным и перспективным направлением в современной медицине.

Поиск публикаций осуществлялся по базам Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, eLIBRARY, PubMed и другим.

Ключевые слова: фульвовая кислота, гумусовые вещества, гумусовые кислоты, гуминовые вещества

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бендерский Н.С., Куделина О.М., Ганцгорн Е.В., Сафроненко А.В. Фульвовая кислота — биологически активная добавка или лекарство? *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 78–91. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-78-91>

Поступила 05.03.2020

Принята после доработки 02.04.2020

Опубликована 29.06.2020

FULVIC ACID: AN ACTIVE FOOD ADDITIVE OR MEDICATION?

Nikita S. Benderskiy*, Oksana M. Kudelina, Elena V. Gantsgorn,
Andrey V. Safronenko

Rostov State Medical University,
Nakhichevanskiy per., 29, Rostov-on-Don, 344022, Russia

This review article is devoted to the fundamental task of pharmacology, i.e. the research and discovery of novel medications that render the maximal therapeutic effect at the minimal side consequences to health. Over recent years, the world has witnessed a growing interest towards natural organic compounds on the basis of humic substances (HS), which are broadly applied in animal husbandry, agriculture and veterinary medicine due to a wide spectrum of biologically active properties. The results of chemical and biological trials demonstrate that HS have a great potential for various fields of medicine.

Numerous studies have demonstrated the cardioprotective, antioxidant, antitumour, antibacterial, antiviral, antifungal, antiallergic, membranotropic, hepatoprotective and anti-inflammatory properties of HS. In addition, these substances exhibit a stimulating effect on metabolism, thus enhancing specific and non-specific organismal resistance. Published evidence suggests no toxicity of HS and no inherent teratogenic, embryotoxic, mutagenic or carcinogenic properties.

Fulvic acid (FA) belongs to humic acids, a family of HS. In the present study, we review its chemical properties and biological activity from the standpoint of traditional medicine. Understanding biological properties of FA and its usage in novel drug design is a perspective avenue of research in contemporary medicine.

Published sources referenced in this review are indexed in Scopus, Web of Science, MedLine, the Cochrane Library, eLIBRARY, PubMed and other relevant databases.

Keywords: fulvic acid, humus substances, humic substances, humic acids

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

For citation: Benderskii N.S., Kudelina O.M., Gantsgorn E.V., Safronenko A.V. Fulvic Acid: an Active Food Additive or Medication? *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(3): 78–91. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-78-91>

Submitted 05.03.2020

Revised 02.04.2020

Published 29.06.2020

Фульвовая кислота: история открытия, химическая структура, физико-химические свойства, сведения о токсичности

Легкорастворимые органические соединения почвенного гумуса, обнаруженные в водах минеральных источников шведским химиком Й.Я. Берцелиусом в 1839 году, были названы креновыми (от *krene* — источник, фонтан) и апокреновыми (осадочно-ключевые) кислотами [1]. В 1919 году шведский ученый-химик С. Оден для обозначения легкорастворимых в воде органических соединений взамен терминов «креновые и апокреновые кислоты» ввел термин «фульвокислоты» (от *fulvus* — красно-желтый) [2]. Несмотря на то что исследование этих соединений началось в XX веке, стандартизированные методы их получения были освоены лишь в 2015 году. В 2017 году 53 производителя зая-

вили, что они производят данное вещество со степенью очистки $\geq 95\text{--}98\%$, но только три производителя подтвердили, что им удалось очистить фульвовую кислоту (ФК) от сопутствующих веществ (гуминовых и гиматомелановых кислот, их солей и примесей Fe и Cl), что делает ее пригодной для медицинских исследований (*in vitro* и *in vivo*). Однако следует отметить, что переработка и очистка ФК является достаточно дорогостоящим процессом, цена за 1 мг начинается от 59 \$ (долларов США).

Биологическая активность ФК во многом обусловлена ее физико-химическими свойствами. ФК со степенью очистки $\geq 95\%$ зарегистрирована в каталоге CAS (CAS Registry Number) (№ 479-66-3) как химическое вещество с молекулярной формулой $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{O}_8$ [3]. Стоит отметить,

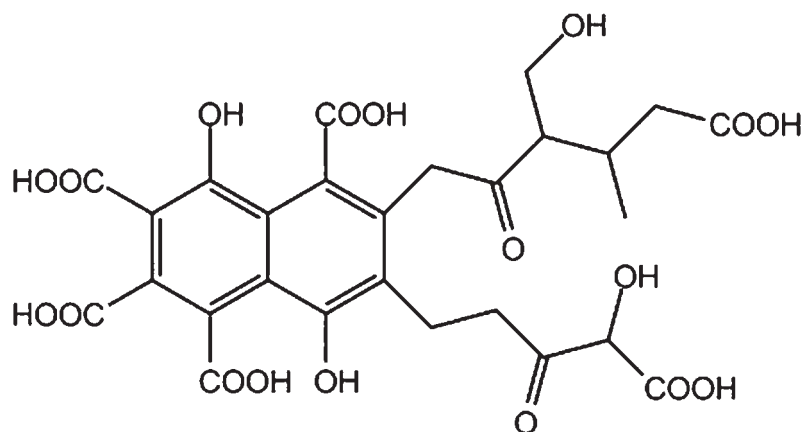


Рис. Структурная формула фульвово́й кислоты (479-66-3).

Fig. Structural formula of fulvic acid (479-66-3).

что молекулярная структура и различные физико-химические параметры ФК зависят как от сырья, так и от степени очистки.

ФК (систематическое название: 1Н, 3Н-Пирано [4,3-б] [1] бензопиран-9-карбоновая кислота, 4,10-дигидро-3,7,8-тригидрокси-3-метил-10-оксо-; молекулярный вес 308,24 г/моль) — вещество с высокой реакционной способностью [4], содержащее большое количество функциональных групп COOH. Является органическим кислотным редокс-полимером, который способен «обменивать» или переносить электроны со вступающими с ним в контакт молекулами и реакционными ионами (рис.) [5, 6].

Общая кислотность фульвокислот составляет 900–1400 мэкв/100 г, что значительно выше, чем таковой показатель у гуминовых кислот — 400–870 мэкв/100 г [6]. ФК представляет собой высокомолекулярную азотсодержащую органическую кислоту, имеющую в своем составе различные функциональные группы, включая ароматические кольца и фенольные гидроксильные, кетонкарбонильные, хинонкарбонильные, карбоксильные и алкоксильные группы, способные к химическим взаимодействиям.

Фракция, растворимая в воде, щелочах и кислотах, способная образовывать растворы, имеющие кислую реакцию, и концентрированные водные растворы. Является уникальным природным полиэлектролитом, обладает высокой комплексообразующей способностью с одно- и двухвалентными катионами. ФК образует водорастворимые соли с трехвалентными катионами, может выпадать в осадок или образовывать водорастворимые комплексные соединения.

Будучи хелирующим агентом, или хелатом (от лат. *chela* — клешня), ФК способна вступать в реакцию с ионами металлов путем образования

координатной связи с одним или несколькими атомами органического соединения. В окислительно-восстановительных реакциях ФК может выступать в качестве донора и акцептора электронов, что во многом определяет ее буферные свойства [7]. Между ГК и ФК установлено генетическое единство, они имеют сходное строение молекул, но различаются по содержанию ароматических и алифатических групп [8, 9]. ФК отличается от ГК более светлой окраской, меньшим содержанием углерода, большим содержанием кислородсодержащих функциональных групп, большей степенью окисленности и гидрофильности [10]. С позиций коллоидной химии раствор ФК представляет собой свободнодисперсную агрегативно-устойчивую систему, мало зависящую от концентрации, величины водородного показателя (рН) и ионной силы раствора. Д.С. Орлов считает, что в природе ФК возникает в результате кислотного и/или щелочного гидролиза органических веществ, входящих в состав биокосных тел, т.е. ФК представляет собой природный артефакт.

Исследования токсичности ФК, проведенные J.J. Gandy et al. (2012), показали безопасность данного вещества в дозе до 400 мг/кг массы тела, что соответствует 4 классу опасности [11].

Во многих странах мира, в том числе и Российской Федерации, производят пищевые добавки и биологически активные добавки (БАД), содержащие комплексы гуминовых, фульвовых и гиматомелановых кислот с витаминно-минеральными добавками (в виде коллоидных растворов, капсул, спрея, тоника и т.д.). Стоит отметить, что в настоящее время отношение специалистов к БАДам далеко не однозначно. Их эффективность сложно предсказать, так как по ним не проводится обязательных для лекарственных средств доклинических и клинических исследований. Доказанная токсикологическая безопас-

ность БАДа при его сомнительной эффективности и обоснованности применения — далеко не такое уж безобидное явление. Часто лечение БАДа приводит к осложнениям и летальным исходам, перед которыми медицина становится бессильной. При этом в медицинской практике критически важное значение имеет фактор упущенного времени при лечении сердечно-сосудистых, онкологических, иммунодефицитных, инфекционных и прочих заболеваний.

Современная наука рассматривает субстанцию ФК как экспериментальное средство для изучения ее биологической активности и фармакологических свойств для разработки лекарственных препаратов на ее основе. На сегодняшний день накоплена большая информативная база, позволяющая сделать определенные выводы относительно применения ФК в медицинской практике, но говорить о ней как о лекарственном веществе все же преждевременно.

Противовирусная, антибактериальная и противогрибковая активность

ФК способна проявлять антибактериальные и противогрибковые свойства, а также оказывать влияние на репликацию и связывание вирусов

с клетками хозяина, это подтверждается в работе J. Dekker et al. (2003) [12].

Вышеуказанное исследование проводилось в условиях *in vivo* на ряде известных патогенов с использованием 25,4% раствора ФК и 4,5% крема на основе ФК. Результаты этого анализа представлены в таблицах 1–4.

Приведенные данные подтверждают, что ФК проявляет некоторую степень бактерицидной и/или бактериостатической активности в отношении некоторых из тестируемых микроорганизмов даже в виде крема. Предотвращает связывание шести экспериментальных вирусных культур в дозе 1,87 и 3,75 мг/мл, тогда как репликация вируса подавляется при концентрациях от 0,468 и 3,75 мг/мл. Ограниченное ингибирование репликации вируса было отмечено при концентрации 0,103 мг/мл в случае ротавируса обезьян SA11.

Данная информация подтверждается работой С.Е. J. Van Rensburg et al. (2000), в которой исследовалось действие оксифульвоовой кислоты на рост патогенных микроорганизмов [13]. Оксифульвовую кислоту растворяли в воде до концентрации 240 г/л и далее разводили в сердечно-мозговом

Таблица 1. Антимикробная активность 25,4% раствора оксифульвоокислоты (J. Dekker, 2003)

Table 1. Antimicrobial activity of 25.4% oxifulvic acid solution (J. Dekker, 2003)

Микроорганизм	Разведение			
	1:2	1:10	1:20	1:40
<i>β-Hemolytic streptococcus</i>	-	-	-	+
<i>Streptococcus faecalis</i>	-	-	-	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-	-	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	-	-	-
<i>Candida spp.</i>	-	-	-	+
<i>Escherichia coli</i>	-	-	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	-	-	-	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-	+	+

Примечание: символ «+» обозначает рост, а символ «-» — отсутствие роста.

Note: growth is indicated with “+”, absence of growth — with “-”.

Таблица 2. Противомикробная активность 4,5% крема оксифульвоокислоты (J. Dekker, 2003)

Table 2. Antimicrobial activity of 4.5% oxifulvic acid cream (J. Dekker, 2003)

Микроорганизм	Разведение		
	1:2	1:10	1:20
<i>β-Hemolytic streptococcus</i>	-	+	+
<i>Streptococcus faecalis</i>	-	+	+
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-	+	+
<i>Candida spp.</i>	-	+	+
<i>Escherichia coli</i>	-	+	+
<i>Proteus mirabilis</i>	-	+	+
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	+	+

Примечание: символ «+» обозначает рост, а символ «-» — отсутствие роста.

Noce: growth is indicated with “+”, absence of growth — with “-”.

Таблица 3. Влияние оксифульвокислоты на связывание вирусов с клетками-хозяина (J. Dekker, 2003)
Table 3. Impact of oxifulvic acid on virus-host cell binding (J. Dekker, 2003)

Вирус	Самая низкая концентрация, при которой отмечалось 100% ингибирование вируса на 6-й или 7-й день после заражения (мг/мл)	Самая низкая концентрация, при которой отмечалось ограниченное вирусное ингибирование (мг/мл)
Вирус простого герпеса 1-го типа (HSV-1)	1,875	0,237
Аденовирус человека 2-го типа (Human adenovirus type 2)	3,75	0,937
Ротавирус обезьян SA 11	1,875	0,058
Полиовирус 1-го типа	1,875	0,468
Вирус Коксаки группа А 1-й тип	1,875	0,937
Вирус Коксаки группа В 9-й тип	1,875	1,875

Таблица 4. Влияние оксифульвокислоты на репликацию вирусов (J. Dekker, 2003)
Table 4. Impact of oxifulvic acid on viral replication (J. Dekker, 2003)

Вирус	Самая низкая концентрация, при которой отмечалось 100% ингибирование вируса на 6-й или 7-й день после заражения (мг/мл)	Самая низкая концентрация, при которой отмечалось ограниченное вирусное ингибирование (мг/мл)
Вирус простого герпеса 1-го типа (HSV-1)	1,875	0,937
Аденовирус человека 2-го типа (Human adenovirus type 2)	3,75	1,875
Ротавирус обезьян SA 11	3,75	0,234
Полиовирус 1-го типа	0,468	0,234
Вирус Коксаки группа А 1-й тип	1,875	0,937
Вирус Коксаки группа В 9-й тип	1,875	0,468

Таблица 5. Активность оксифульвокислоты против восьми микробных патогенов *in vitro* (C.E.J. Van Rensburg, 2000)
Table 5. In vitro activity of oxifulvic acid against eight microbial pathogens (C.E.J. Van Rensburg, 2000)

Микроорганизм (клинические изоляты)	Минимальная бактерицидная концентрация (г/л)
<i>Streptococcus faecalis</i> (ATCC 29212)	≤5
<i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 29213)	15
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (ATCC 27853)	10
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	15
<i>Streptococcus pyogenes</i>	10
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	≤5
<i>Proteus mirabilis</i>	15
<i>Candida albicans</i>	15

инфузионном бульоне. Результаты данного исследования представлены в таблице 5.

Как видно из представленных в таблице данных, все исследуемые микроорганизмы были чувствительны к ФК при ее концентрации 15 г/л, а *S. faecalis* и *K. pneumoniae* проявляли чувствительность к концентрации до 5 г/л (табл. 5).

В этих исследованиях также было продемонстрировано, что оксифульвовая кислота оказывала положительный эффект при местном лечении пиотравматического дерматита у животных, а также ингибировала контактную гиперчувствительность у мышей. При остром и/или субхроническом

применении 5,3% крема на основе оксифульвокислоты у экспериментальных животных не отмечалось токсического воздействия.

Также ФК способна проявлять свои бактерицидные и бактериостатические свойства как в режиме монотерапии, так и в режиме комбинированной терапии. Ряд исследований подтверждают ее эффективность при комбинированной терапии с колистином, меропенемом, оксациллином, гентамицином, флуконазолом и амфотерицином В [14–16]. Это говорит о том, что ФК обладает синергическим действием. Стоит отметить, что ФК в комбинации с флуконазолом и амфотерицином

В продемонстрировала высокую эффективность против устойчивых к данным препаратам *Candida spp.*

Результаты исследований позволяют предположить, что ФК обладает антибактериальными свойствами, а также оказывает влияние на репликацию и связывания вирусов с клетками хозяина. Она может быть эффективным и безопасным средством для лечения различных заболеваний бактериальной, вирусной и грибковой этиологии.

Иммуномодулирующие свойства

Иммунная система является неотъемлемой частью здоровья человека и очень сложным саморегулирующимся, самообучающимся и многоуровневым комплексом. Она обеспечивает защиту от генетически чужеродных веществ экзогенного и эндогенного происхождения.

Одной из наиболее интересных особенностей ФК является ее иммуномодулирующая способность. Она может оказывать как провоспалительный эффект, так и противовоспалительный, усиливает неспецифическую и специфическую резистентность иммунитета.

В исследовании И. Щепоткина и соавт. (2003) отмечено, что ФК может усиливать продукцию активных форм кислорода (АФК) и оксида азота (NO) в мышинных перитонеальных макрофагах, которые являются важной составляющей для уничтожения патогенов системой АФК-зависимого сигналинга, которая регулирует клеточные процессы (клеточное деление, дыхание и др.), а также бактерицидное действие, активирующее иммунные реакции лейкоцитов. Помимо этого, авторы указывают, что ФК может активировать изолированные макрофаги. Баланс между репродукцией АФК и уровнем антиоксидантной системы имеет большое значение в поддержании клеточного редокс-статуса, который играет важную роль в таких процессах, как синтез ДНК, экспрессия генов, ферментативная активность [17].

Данная информация подтверждается работой R.G.P.T. Jayasooriya et al. (2016), в которой оценивалась иммуномодулирующая способность ФК, а именно продукция NO в клетках RAW 264.7. В ходе исследования было отмечено, что ФК повышала экспрессию белка и мРНК индуцибельной NO-синтазы, усиливала ДНК-связывающую активность ядерного транскрипционного фактора NF-κB. Предполагается, что ФК индуцирует активность NF-κB в целях активации синтеза мРНК индуцибельной NO-синтазы и NO в клетках RAW 264.7 [18].

Провоспалительный эффект

Ряд исследований указывает на то, что ФК способна ускорять заживление язвенных дефектов и ран вследствие усиления процессов пролиферации фибробластов и активации тканевой гиалуронидазы [19].

Местное применение ФК также оказывает тормозящее действие на синтез интерлейкинов и простагландинов. R. Sabi et al. (2012) описывают, что местное применение этого вещества на раневую поверхность, инфицированную золотистым стафилококком, может уменьшить ее размеры, останавливая, таким образом, прогрессирование инфекции. Помимо этого, наблюдалось уменьшение размера ран, инфицированных резистентными к антибиотикам патогенами [20].

Данная информация подтверждается исследованием Y. Zhao et al. (2015), в котором оценивалась эффективность заживления ранений, инфицированных метициллин резистентным золотистым стафилококком и синегнойной палочкой. Результаты показали, что на третий день после заражения повышенная регуляция провоспалительного цитокина интерлейкина-6 (IL-6) была значительно ослаблена, а на 6-й и 10-й дни на обеих моделях, обработанных ФК, наблюдалось ускоренное заживление ран. Исходя из этого, можно предположить, что ФК обладает бимодальным эффектом, который не только подавляет иммунную систему, но и стимулирует ее [21].

Противовоспалительные и антиаллергические свойства

Аллергия и астма, наряду с другими нарушениями, могут быть связаны с гиперреактивностью клеток иммунной системы. Исследования указывают, что ФК может выступать как противовоспалительное средство, способное уменьшать высвобождение провоспалительных медиаторов из клеток.

Исследование, проведенное P. Yamada et al. (2007), показало, что ФК уменьшает высвобождение гистамина и β-гексозаминидазы в IgE-сенситизированных тучных и базофильных клетках. Также при введении ее в дозе 200 мкг/мл снижается экспрессия фактора некроза опухоли альфа (TNF-α) после воздействия липополисахарида в дифференцированных моноцитах человека (U937). Также она снижает секрецию циклооксигеназы II и простагландина E₂ после стимуляции гомоцистеина в первичных моноцитах человека [22].

Данная информация подтверждается исследованием H. Motojima et al. (2011), в котором

изучалось влияние ФК на аллергическую реакцию немедленного типа и ее возможные механизмы действия в базофильных клетках KU812 после активации их фторбормиристатацетатом (20 нмоль/л^{-1}), а также кальциевым ионофором A23187 (1 мкмоль/л^{-1}). Ингибирующее действие ФК на дегрануляцию в ионофор-стимулированных базофильных клетках KU812 оценивали с помощью анализа высвобождения гистамина. Было выяснено, что она значительно снижала высвобождение гистамина в клетках KU812 при концентрациях $0,1\text{--}10,0 \text{ мкг/мл}^{-1}$. Для выяснения механизмов подавления дегрануляции клеток после ее применения был проведен анализ ДНК-микрочипов с целью определения генов, которые дифференциально экспрессируются в ответ на ФК в ионофор-стимулированных клетках KU812. В итоге было получено, что из 201 гена в ДНК-чипе, предварительно обработанных ФК в течение 15 минут, обнаружено: 28 генов с повышенной экспрессией; 173 гена с пониженной; в 71 гене было обнаружено более чем 2-кратное изменение экспрессии; 16 генов (BMP2, BMP6, IL13, FLT3, GBP3, CCL11, INHBC, IL12RB1, L13RA1, ITGAM, ITGA2/CD49b, MAPK8, MS4A2, IRF8, SELL и TNFRSF6/Fas) были значительно подавлены. В результате было выявлено, что ФК влияет на экспрессию генов, которые были вовлечены в трансдукцию сигнала, взаимодействие цитокин-цитоклинового рецептора, иммунный ответ, молекулы клеточной адгезии и ответ рецептора β -субъединицы IgE [23].

Таким образом, полученные результаты доказывают, что ФК может быть полезна при лечении или профилактике аллергических заболеваний и оказывать противовоспалительный эффект.

Антиоксидантные свойства и влияние на свободно-радикальное окисление

В здоровом организме процесс свободнорадикального окисления (СРО) находится под строгим контролем многокомпонентной антиоксидантной системы, которая превращает радикалы в малоактивные соединения. В условиях патологии процессы свободнорадикального окисления могут приобретать неконтролируемый, цепной характер. При этом неконтролируемые свободнорадикальные реакции и избыточное накопление свободных радикалов могут привести к повреждению здоровых клеток.

ФК, являясь природным антиоксидантом, реагирует с обоими отрицательно и положительно заряженными неспаренными электронами и нейтрализует свободные радикалы, а также принимает участие в окислительно-восстановительных реакциях с переходными металлами.

Ряд исследований указывают на то, что ФК оказывает эффект на СРО.

Исследование, проведенное Y. Gao et al. (2017), подтверждает антиоксидантные способности ФК. В течение 60 дней проводилось исследование по кормлению вьюна (начальный вес $6,2 \pm 0,1 \text{ г}$) для определения влияния пищевых добавок на основе ФК на пищеварительную активность кишечника, антиоксидантную активность, активность ферментов и состав микрофлоры вьюна. В ходе данной работы наблюдалось увеличение экспрессии каталазы, супероксиддисмутазы и восстановленного глутатиона, а также снижение маркеров перекисного окисления липидов [24].

Данная информация нашла свое подтверждение в исследовании T.S. Shikalgar et al. (2018), где также было отмечено снижение маркеров перекисного окисления липидов и повышение уровня восстановленного глутатиона, каталазы и супероксиддисмутазы [25].

N.C. Rodríguez et al. (2011) обнаружили, что ФК способна изолировать супероксидные радикалы и другие АФК за пределами клетки [26]. Внутри клетки ФК может расщеплять цепи переноса электронов в митохондриях печени, что связано со снижением продукции АФК [27].

Также данные свойства подтверждаются работой S.K. Bhattacharya (1995), в которой оценивалось влияние ФК на стрептозотоцин-индуцированный сахарный диабет 2-го типа. В ходе эксперимента было выяснено, что ФК ослабляла гипергликемический эффект, вызванный стрептозотоцином и повышала активность супероксиддисмутазы. Полученные данные свидетельствуют о том, что она препятствовала свободнорадикальному повреждению β -клеток поджелудочной железы за счет повышения активности супероксиддисмутазы [28]. Данные результаты позволяют предположить, что ФК уменьшает прогрессирование сахарного диабета и помогает в его лечении.

Кардиопротекторные свойства

В исследованиях T.S. Shikalgar, N.S. Naikwade (2018) рассматривалась кардиопротекторная активность ФК при изопrenalиновой кардиотоксичности. В данном исследовании крысы линии Wistar были разделены на пять групп: чистая, контрольная, с применением ФК в дозе 100, 200 и 300 мг/кг. Изопrenalин 85 мг/кг вводили на 29-й и 30-й день в период исследования всем, кроме контрольной группы. ФК вводилась соответствующим группам 1 раз ежедневно в течение 30 дней, в последний день исследования животных анестезировали для регистрации ЭКГ и АД

Таблица 6. Степень поглощения микроэлементов при воздействии ФК на различные отделы кишечника (K. Willis, 2015)

Table 6. Impact of FA on micronutrient absorption rate in different segments of the intestine (K. Willis, 2015)

Отдел	Кальций	Магний	Железо (II)	Цинк
Двенадцатиперстная кишка	↑ 22%	↑ 22%	↑ 51%	↑ 105%
Тощая кишка	↑ 32%	↑ 18%	↑ 129%	↑ 408%
Подвздошная кишка	↑ 104%	↑ 6%	↑ 179%	↑ 541%
Ободочная кишка	↑ 84%	↑ 16%	↑ 1%	↑ 360%

(путем канюлирования сонной артерии), собирали кровь из сонной артерии и оценивали АСТ, ЛДГ и МВ-креатинкиназу. Изопреналин вызывает повреждение сердца, что проявляется изменением сывороточных сердечных маркеров, антиоксидантных маркеров, ЭКГ и гемодинамики. Эти изменения были предотвращены благодаря применению ФК в дозе 300 мг/кг. По итогам исследования был сделан вывод, что применение ФК в течение 4 недель защищает сердце от кардиотоксичности в результате введения изопреналина [25].

Регенерация тканей

Ионы ФК активно влияют на способности клеток к здоровому росту, регенерации и делению. Регенерация клеток дермы улучшает чистоту и упругость кожных покровов. Восстановление костной ткани препятствует развитию остеопороза и способствует укреплению скелета. Сокращается период реабилитации после операционных вмешательств и длительных хронических заболеваний [29, 30].

Данный эффект подтверждается работой W. Schlickewei et al. (1998), в которой рассматривалась эффективность применения ФК при трансплантации костного материала. В исследовании использовался метод пропитывания низкомолекулярной ФК костного имплантата. После данной процедуры костный имплантат приобретал остеокондуктивные свойства и становился «направляющей линией» для отложения новой костной ткани. Выполненная трансплантация без ФК не дала видимых признаков регенерации в течение эксперимента [31].

Транспортные и детоксикационные свойства

ФК, имея низкий молекулярный вес и малый молекулярный размер, обладает высокой комплексообразующей способностью. Благодаря своим структурным особенностям она проявляет как хелатные, так и адъювантные свойства (от лат. *adjuvant* — помогающий, поддерживающий). Это вещество способно не только переносить макро- и микроэлементы сквозь клеточную мембрану, но также может повышать биодоступность

некоторых лекарственных веществ. Данное свойство позволяет ей реализовать потенциал всех питательных веществ, которые мы потребляем. Адъювантные и хелатные свойства ФК позволяют ввести в организм человека необходимые микро- и микроэлементы в активной (ионной) форме [32, 33].

Исследования с применением ФК на модели вывернутого кишечника крысы показали увеличение абсорбции кальция (в диапазоне от 22 до 140%), магния (от 6 до 22%), железа (II) (от 1 до 178%) и цинка (от 105 до 541%) в зависимости от кишечного отдела (табл. 6). Исходя из результатов исследования K. Willis (2015) [34], можно сказать о том, что ФК оказывает положительный эффект на организмы с дефицитом микроэлементов.

Помимо улучшения абсорбции микроэлементов, ФК опосредует доставку лекарственных веществ. Исследование на модели «вывернутого мешка» крысы с применением противосудорожного препарата карбамазепина (КБЗ) показало, что при введении комплекса КБЗ + ФК (1:2) абсорбция через «вывороченный мешок» увеличивалась вместе с концентрацией КБЗ в плазме крови [35].

Важно отметить, что ФК может не только транспортировать питательные и лекарственные вещества, но и связать обнаруженные ионы тяжелых металлов и следовать с ними по системам вывода токсинов из организма в течение того времени, сколько занимает процесс распада хелата. Выведение ионов тяжелых металлов из организма под действием хелатирующих лигандов называется хелатотерапией.

Антипролиферативные и противоопухолевые свойства

Рак является одной из ведущих причин смерти во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), смертность от онкологических заболеваний занимает второе место после заболеваний сердечно-сосудистой системы. Ряд исследований указывает на то, что ФК может проявлять противоопухолевые и антипролиферативные свойства.

В исследовании S.K. Aydin et al. (2017) оценивалось влияние ФК на различные раковые клетки. В течение 48 и 72 часов клетки (Нер3В, НТ29 и РС3) обрабатывали различными концентрациями ФК, пролиферацию оценивали с помощью МТТ-теста. В ходе исследования было выяснено, что она ингибировала пролиферацию всех используемых клеточных линий. Также было обнаружено, что клетки Нер3В оказывали наибольшую чувствительность для 48-часового применения при $IC_{50} = 1,58\text{--}2,43$ мкг/мл. Стоит отметить, что на фоне ее применения также значительно повышалась регуляция апоптотических генов на уровне мРНК по сравнению с необработанной контрольной группой [36, 37]. Схожий эффект наблюдался и в работе R.G.P.T. Jayasooriya et al. (2016) В ходе исследования также отмечалось, что ФК усиливала гибель различных раковых клеток, таких как Нер3В, LNCaP и HL60, и индуцировала апоптоз клеток фибросаркомы MCA-102 [18].

Данная информация подтверждается работой K. Pant et al. (2015), в которой оценивались противоопухолевые и антипролиферативные свойства ФК. В ходе эксперимента клетки Huh7 обрабатывали различными концентрациями ФК (10–1000 мкг/мл) в течение 24 часов. Результаты оценивали с помощью МТТ-анализа и Tunel-анализа. МТТ-анализ продемонстрировал дозозависимое ингибирование пролиферации клеток. В концентрации 1000 мкг/мл ФК ингибировала пролиферацию на 73,23%, а в концентрации 500 и 200 мкг/мл — на 56,4 и 45,36% соответственно. Продукция NO также продемонстрировала дозозависимый эффект. При концентрации 1000 мкг/мл наблюдалось увеличение продукции на 45,59%, а при концентрации 500 и 100 мкг/мл — на 26,17 и 24,04%

соответственно. Также с помощью Tunel-анализа было обнаружено усиление апоптоза и увеличение повреждения ДНК с увеличением концентрации ФК [38].

Выводы

Учитывая многогранность химических, физиологических и биохимических эффектов фульвой кислоты, можно резюмировать, что она обладает выраженным адъювантным действием; антивирусной, антибактериальной, иммуномодулирующей и антиоксидантной активностью; проявляет про- и противовоспалительный, противоаллергический, обменно-трофический эффекты; обладает кардиопротекторными, детоксикационными, антипролиферативными и противоопухолевыми свойствами; оказывает влияние на свободнорадикальные реакции, является органическим электролитом и повышает активность супероксиддисмутазы.

Исследование гуминовых веществ и их составляющих, в частности фульвой кислоты, представляет собой перспективное направление современной медицины, что, возможно, позволит на основе экологически чистых органических веществ воссоздать такой класс лекарственных средств, как биогенные стимуляторы сочетанного действия.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received for this research.

Список литературы

1. Hänninen K. Historical and current progress in understanding the origin and structure of humic substances. *Chemistry and Ecology*. 2010; 26(2): 1–11. DOI: 10.1080/02757540.2010.494158
2. Zherebtsov S., Ismagilov Z. Effect of the alkylation of brown coal and peat on the composition and properties of humic acids isolated from them. *Solid Fuel Chemistry*. 2012; 46(6): 339–351. DOI: 10.3103/s0361521912060146
3. *Fulvic acid*. United States Environmental Protection Agency; 2020 [процитировано 15.01.2020]. Доступно: https://iaspub.epa.gov/sor_internet/registry/substreg/searchandretrieve/advancedsearch/external-Search.do?p_type=CASNO&p_value=479-66-3
4. Попов В.И., Зеленков В.Н., Теплякова Т.В. Биологическая активность и биохимия гуминовых веществ. Часть 2. Медико-биологический аспект (обзор литературы). *Вестник Российской академии естественных наук*. 2016;16(5): 9–15.
5. Попов А.И., Зеленков В.Н., Теплякова Т.В. Биологическая активность и биохимия гуминовых веществ. Часть 1. Биохимический аспект (обзор литературы). *Вестник Российской академии естественных наук*. 2016; 16(1): 11–18.
6. Boguta P., Sokołowska Z. Interactions of humic acids with metals. *Acta Agroph. Monographiae*. 2013; 2: 1–113.
7. Xi B., Tang Z., Jiang J., Tan W., Huang C., Yuan W., Xia X. Responses of the electron transfer capacity of soil humic substances to agricultural land-use types. *RSC Adv*. 2018; 8(57): 32588–32596. DOI: 10.1039/c8ra04278k
8. Schellekens J., Buurman P., Kalbitz K., Zomer A.V., Vidal-Torrado P., Cerli C., Comans R.N. Molecular

- Features of Humic Acids and Fulvic Acids from Contrasting Environments. *Environ. Sci. Technol.* 2017; 51(3): 1330–1339. DOI: 10.1021/acs.est.6b03925
9. Eshwar M., Srilatha M., Rekha K.B., Sharma S.K. Characterization of Humic Substances by Functional Groups and Spectroscopic Methods. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 2017; 6(10): 1768–1774. DOI: 10.20546/ijcmas.2017.610.213
10. Klučáková M. Size and Charge Evaluation of Standard Humic and Fulvic Acids as Crucial Factors to Determine Their Environmental Behavior and Impact. *Front Chem.* 2018; 6: 235. DOI: 10.3389/fchem.2018.00235
11. Gandy J.J., Meeding J.P., Snyman J.R., van Rensburg C.E.J. Phase 1 clinical study of the acute and subacute safety and proof-of-concept efficacy of carbohydrate-derived fulvic acid. *Clin. Pharmacol.* 2012; 4: 7–11. DOI: 10.2147/CPAA.S25784
12. *Fulvic acid and its use in the treatment of various conditions*. WIPO Patentscope; 2003 [обновлено 27.05.2003; процитировано 15.01.2020]. Доступно: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US39913094>
13. van Rensburg C.E., van Straten A., Dekker J. An in vitro investigation of the antimicrobial activity of oxifulvic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 46(5): 853. DOI: 10.1093/jac/46.5.853
14. *Fulvic acid in combination with fluconazole or amphotericin b for the treatment of fungal infections*. WIPO Patentscope; 2012 [обновлено 02.02.2012; процитировано 15.01.2020]. URL: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US73482353>
15. *Fulvic acid and antibiotic combination*. WIPO Patentscope; 2011 [обновлено 25.08.2011; процитировано 15.01.2020]. Доступно: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US73333719>
16. *Fulvic acid and antibiotic combination for the inhibition or treatment of multi-drug resistant bacteria*. WIPO Patentscope; 2015 [обновлено 29.01.2015; процитировано 15.01.2020]. Доступно: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US130253547>
17. Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I., Ah S.Y., Woo S.B., Jeong C.S., Klubachuk O.N., Kwon B.S. Characterization and biological activities of humic substances from mumie. *J. Agric. Food. Chem.* 2003; 51(18): 5245–5254. DOI: 10.1021/jf021101e
18. Jayasooriya R.G.P.T., Dilshara M.G., Kang C.H., Lee S., Choi Y.H., Jeong Y.K., Kim G.Y. Fulvic acid promotes extracellular anti-cancer mediators from RAW 264.7 cells, causing to cancer cell death in vitro. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 36: 241–248. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.029
19. Kinoshita H., Kinoshita M., Takahashi A., Yuasa S., Fukuda K. Effect of fulvic acid on ultraviolet induced skin aging: The effect of fulvic acid on fibroblasts and matrix metalloproteinase. *Nishinippon Journal of Dermatology.* 2012; 74(4): 427–431. DOI: 10.2336/nishinipponhifu.74.427
20. Sabi R., Vrey P., van Rensburg C.E. Carbohydrate-derived fulvic acid (CHD-FA) inhibits carrageenan-induced inflammation and enhances wound healing: efficacy and toxicity study in rats. *Drug. Dev. Res.* 2011; 73(1): 18–23. DOI: 10.1002/ddr.20445
21. Zhao Y., Paderu P., Delmas G., Dolgov E., Lee M.H., Senter M., et al. Carbohydrate-derived fulvic acid is a highly promising topical agent to enhance healing of wounds infected with drug-resistant pathogens. *J. Trauma. Acute. Care. Surg.* 2015; 79 (4 Suppl 2): S121–S129. DOI: 10.1097/TA.0000000000000737
22. Winkler J., Ghosh S. Therapeutic potential of fulvic acid in chronic inflammatory diseases and diabetes. *J. Diabetes. Res.* 2018; 2018: 5391014. DOI: 10.1155/2018/5391014
23. Motojima H., O Villareal M., Han J., Isoda H. Microarray analysis of immediate-type allergy in KU812 cells in response to fulvic acid. *Cytotechnology.* 2011; 63(2): 181–190. DOI: 10.1007/s10616-010-9333-6
24. Gao Y., He J., He Z., Li Z., Zhao B., Mu Y., et al. Effects of fulvic acid on growth performance and intestinal health of juvenile loach *Paramisgurnus dabryanus* (Sauvage). *Fish. Shellfish. Immunol.* 2017; 62: 47–56. DOI: 10.1016/j.fsi.2017.01.008
25. Shikalgar T.S., Naikwade N.S. Evaluation of cardioprotective activity of fulvic acid against isoproterenol induced oxidative damage in rat myocardium. *International Research Journal of Pharmacy.* 2018; 9(1): 71–80. DOI: 10.7897/2230-8407.09111
26. Rodríguez N.C., Urrutia E.C., Gertrudis B.H., Chaverri J.P., Mejía G.B. Antioxidant activity of fulvic acid: A living matter-derived bioactive compound. *Journal of Food Agriculture and Environment.* 2011; 9(3): 123–127.
27. Vašková J., Veliká B., Pilátová M., Kron I., Vaško L. Effects of humic acids in vitro. *In Vitro Cellular & Developmental biology. Animal.* 2011; 47(5–6): 376–382. DOI: 10.1007/s11626-011-9405-8
28. Bhavsar S.K., Thaker A.M., Malik J.K. Chapter 51 — *Shilajit*. In: Gupta R.C. editor. *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity*. Academic Press/Elsevier. 2016: 707–716. DOI: 10.1016/B978-0-12-802147-7.00051-6
29. Ермагамбет Б.Т., Кухар Е.В., Нургалиев Н.У., Касенова Ж.М., Зикирина А.М. Эффективное применение гуминовых препаратов (на основе гуматов) в животноводстве и ветеринарии. *Достижения науки и образования.* 2016; 10–11: 16–19.
30. Aslantürk Ö.S., Çelik T.A., Sönmez Y.M. Investigation of Antioxidant and In Vitro Wound Healing Activity of Fulvic Acid. *Journal of the Institute of Science and Technology.* 2019; 9(3): 1316–1326. DOI: 10.21597/jist.509971
31. Schepetkin I.A., Xie G., Jutila M.A., Quinn M.T. Complement-fixing activity of fulvic acid from Shilajit and other natural sources. *Phytother Res.* 2009; 23(3): 373–384. DOI: 10.1002/ptr.2635

32. Аввакумова Н.П., Кривопалова М.А., Фомин И.В., Жданова А.В. Некоторые особенности функционально-группового состава гумусовых кислот пелоидов. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2010; 11: 24–28.
33. Кривопалова М.А., Аввакумова Н.П., Жданова А.В. Гумусовые кислоты пелоидов как перспективные адсорбционные средства. *Национальная Ассоциация Ученых*. 2015; 9–4(14): 56–57.
34. Szabó J., Vucskits A.V., Berta E., Andrásosfzsky E., Bersényi A., Hullár I. Effect of fulvic and humic acids on iron and manganese homeostasis in rats. *Acta. Vet. Hung.* 2017; 65(1): 66–80. DOI: 10.1556/004.2017.007
35. Mirza M.A., Ahmad N., Agarwal S.P., Mahmood D., Anwer M.K., Iqbal Z. Comparative evaluation of humic substances in oral drug delivery. *Results Pharma. Sci.* 2011; 1(1): 16–26. DOI: 10.1016/j.rinphs.2011.06.001
36. Huang W.S., Yang J.T., Lu C.C., Chang S.F., Chen C.N., Su Y.P., Lee K.C. Fulvic Acid Attenuates Resistin-Induced Adhesion of HCT-116 Colorectal Cancer Cells to Endothelial Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(12): 29370–29382. DOI: 10.3390/ijms161226174
37. Jayasooriya R.G.P.T., Dilshara M.G., Kang C.H., Lee S., Choi Y.H., Jeong Y.K., Kim G.Y. Fulvic acid promotes extracellular anti-cancer mediators from RAW 264.7 cells, causing to cancer cell death in vitro. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 36: 241–248. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.029
38. Pant K., Gupta A., Gupta P., Ashraf A., Yadav A., Venugopal S. Anti-proliferative and anticancer properties of fulvic acid on hepatic cancer cells. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2015; 5: S2. DOI: 10.1016/j.jceh.2015.07.005

References

1. Hänninen K. Historical and current progress in understanding the origin and structure of humic substances. *Chemistry and Ecology*. 2010; 26(2): 1–11. DOI: 10.1080/02757540.2010.494158
2. Zharebtsov S., Ismagilov Z. Effect of the alkylation of brown coal and peat on the composition and properties of humic acids isolated from them. *Solid Fuel Chemistry*. 2012; 46(6): 339–351. DOI: 10.3103/s0361521912060146
3. *Fulvic acid*. United States Environmental Protection Agency; [cited 15.01.2020]. Available mode: https://iaspub.epa.gov/sor_internet/registry/substreg/searchandretrieve/advancedsearch/externalSearch.do?p_type=CASNO&p_value=479-66-3
4. Popov A.I., Zelenkov V.N., Teplyakova T.V. Biological activity and biochemistry of humic substances. Part 2. Medico-biological aspect (a review). *The journal "Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences"*. 2016; 16(5): 9–15 (In Russ., English abstract).
5. Popov A.I., Zelenkov V.N., Teplyakova T.V. Biological activity and biochemistry of humic substances. Part 1. Biochemical aspect (a review). *The journal "Bulletin of the Russian Academy of Natural Sciences"*. 2016; 16(1): 11–18 (In Russ., English abstract).
6. Boguta P., Sokolowska Z. Interactions of humic acids with metals. *Acta Agroph. Monographiae*. 2013; 2: 1–113.
7. Xi B., Tang Z., Jiang J., Tan W., Huang C., Yuan W., Xia X. Responses of the electron transfer capacity of soil humic substances to agricultural land-use types. *RSC Adv.* 2018; 8(57): 32588–32596. DOI: 10.1039/c8ra04278k
8. Schellekens J., Buurman P., Kalbitz K., Zomer A.V., Vidal-Torrado P., Cerli C., Comans R.N. Molecular Features of Humic Acids and Fulvic Acids from Contaminated Environments. *Environ. Sci. Technol.* 2017; 51(3): 1330–1339. DOI: 10.1021/acs.est.6b03925
9. Eshwar M., Srilatha M., Rekha K.B., Sharma S.K. Characterization of Humic Substances by Functional Groups and Spectroscopic Methods. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 2017; 6(10): 1768–1774. DOI: 10.20546/ijcmas.2017.610.213
10. Klučáková M. Size and Charge Evaluation of Standard Humic and Fulvic Acids as Crucial Factors to Determine Their Environmental Behavior and Impact. *Front Chem.* 2018; 6: 235. DOI: 10.3389/fchem.2018.00235
11. Gandy J.J., Meeding J.P., Snyman J.R., van Rensburg C.E.J. Phase 1 clinical study of the acute and sub-acute safety and proof-of-concept efficacy of carbohydrate-derived fulvic acid. *Clin. Pharmacol.* 2012; 4: 7–11. DOI: 10.2147/CPAA.S25784
12. *Fulvic acid and its use in the treatment of various conditions*. WIPO Patentscope; 2003 [updated 27.05.2003; cited 15.01.2020]. Available mode: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US39913094>
13. van Rensburg C.E., van Straten A., Dekker J. An in vitro investigation of the antimicrobial activity of oxifulvic acid. *J. Antimicrob. Chemother.* 2000; 46(5): 853. DOI: 10.1093/jac/46.5.853
14. *Fulvic acid in combination with fluconazole or amphotericin b for the treatment of fungal infections*. WIPO Patentscope; 2012 [updated 02.02.2012; cited 15.01.2020]. Available mode: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US73482353>
15. *Fulvic acid and antibiotic combination*. WIPO Patentscope; 2011 [updated 25.08.2011; cited 15.01.2020]. Available mode: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US73333719>
16. *Fulvic acid and antibiotic combination for the inhibition or treatment of multi-drug resistant bacteria*.

- WIPO Patentscope; 2015 [updated 29.01.2015; cited 15.01.2020]. Available mode: <https://patentscope.wipo.int/search/ru/detail.jsf?docId=US130253547>
17. Schepetkin I.A., Khlebnikov A.I., Ah S.Y., Woo S.B., Jeong C.S., Klubachuk O.N., Kwon B.S. Characterization and biological activities of humic substances from mumie. *J. Agric. Food. Chem.* 2003; 51(18): 5245–5254. DOI: 10.1021/jf021101e
18. Jayasooriya R.G.P.T., Dilshara M.G., Kang C.H., Lee S., Choi Y.H., Jeong Y.K., Kim G.Y. Fulvic acid promotes extracellular anti-cancer mediators from RAW 264.7 cells, causing to cancer cell death in vitro. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 36: 241–248. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.029
19. Kinoshita, H., Kinoshita, M., Takahashi, A., Yuasa, S., Fukuda, K. Effect of fulvic acid on ultraviolet induced skin aging: The effect of fulvic acid on fibroblasts and matrix metalloproteinase. *Nishinihon Journal of Dermatology.* 2012; 74(4): 427–431. DOI: 10.2336/nishinihonhifu.74.427
20. Sabi R., Vrey P., van Rensburg C.E. Carbohydrate-derived fulvic acid (CHD-FA) inhibits carrageenan-induced inflammation and enhances wound healing: efficacy and toxicity study in rats. *Drug. Dev. Res.* 2011; 73(1): 18–23. DOI: 10.1002/ddr.20445
21. Zhao Y., Paderu P., Delmas G., Dolgov E., Lee M.H., Senter M., et al. Carbohydrate-derived fulvic acid is a highly promising topical agent to enhance healing of wounds infected with drug-resistant pathogens. *J. Trauma. Acute. Care. Surg.* 2015; 79 (4 Suppl 2): S121–S129. DOI: 10.1097/TA.0000000000000737
22. Winkler J., Ghosh S. Therapeutic potential of fulvic acid in chronic inflammatory diseases and diabetes. *J. Diabetes. Res.* 2018; 2018: 5391014. DOI: 10.1155/2018/5391014
23. Motojima H., O Villareal M., Han J., Isoda H. Microarray analysis of immediate-type allergy in KU812 cells in response to fulvic acid. *Cytotechnology.* 2011; 63(2): 181–190. DOI: 10.1007/s10616-010-9333-6
24. Gao Y., He J., He Z., Li Z., Zhao B., Mu Y., et al. Effects of fulvic acid on growth performance and intestinal health of juvenile loach *Paramisgurnus dabryanus* (Sauvage). *Fish. Shellfish. Immunol.* 2017; 62: 47–56. DOI: 10.1016/j.fsi.2017.01.008
25. Shikalgar T.S., Naikwade N.S. Evaluation of cardioprotective activity of fulvic acid against isoproterenol induced oxidative damage in rat myocardium. *International Research Journal of Pharmacy.* 2018; 9(1): 71–80. DOI: 10.7897/2230-8407.09111
26. Rodríguez N.C., Urrutia E.C., Gertrudis B.H., Chaverri J.P., Mejía G.B. Antioxidant activity of fulvic acid: A living matter-derived bioactive compound. *Journal of Food Agriculture and Environment.* 2011; 9(3): 123–127.
27. Vašková J., Veliká B., Pilátová M., Kron I., Vaško L. Effects of humic acids in vitro. *In Vitro Cellular & Developmental biology. Animal.* 2011; 47(5–6): 376–382. DOI: 10.1007/s11626-011-9405-8
28. Bhavsar S.K., Thaker A.M., Malik J.K. Chapter 51 — *Shilajit*. In: Gupta R.C. editor. *Nutraceuticals: Efficacy, Safety and Toxicity.* Academic Press/Elsevier. 2016: 707–716. DOI: 10.1016/B978-0-12-802147-7.00051-6
29. Ermagambet B.T., Kukhar E.V., Nurgaliev N.U., Kase-nova Zh.M., Zikirina A.M. Effective use of humic preparations (based on humates) in animal husbandry and veterinary medicine. *Dostizheniya Nauki i Obrazovaniya.* 2016; 10–11: 16–19 (In Russ.)
30. Aslantürk Ö.S., Çelik T.A., Sönmez Y.M. Investigation of Antioxidant and In vitro Wound Healing Activity of Fulvic Acid. *Journal of the Institute of Science and Technology.* 2019; 9(3): 1316–1326. DOI: 10.21597/jst.509971
31. Schepetkin I.A., Xie G., Jutila M.A., Quinn M.T. Complement-fixing activity of fulvic acid from Shilajit and other natural sources. *Phytother Res.* 2009; 23(3): 373–384. DOI: 10.1002/ptr.2635
32. Avvakumova N.P., Krivopalova M.A., Fomin I.V., Zhdanova A.V. Some features of functional group structure of humus acids of peloids. *Voprosy Biologicheskoi, Meditsinskoi i Farmatsevticheskoi Khimii.* 2010; 11: 24–28 (In Russ., English abstract).
33. Krivopalova M.A., Avvakumova N.P., Zhdanova A.V. Humus acids of peloids as perspective adsorptive means. *Natsional'naya Assotsiatsiya Uchenykh.* 2015; 9-4(14): 56–57. *Natsional'naya Assotsiatsiya Uchenykh.* 2015; 9-4(14): 56–57 (In Russ., English abstract).
34. Szabó J., Vucskits A.V., Berta E., Andrásófszky E., Bersényi A., Hullár I. Effect of fulvic and humic acids on iron and manganese homeostasis in rats. *Acta. Vet. Hung.* 2017; 65(1): 66–80. DOI: 10.1556/004.2017.007
35. Mirza M.A., Ahmad N., Agarwal S.P., Mahmood D., Anwer M.K., Iqbal Z. Comparative evaluation of humic substances in oral drug delivery. *Results Pharma. Sci.* 2011; 1(1): 16–26. DOI: 10.1016/j.rinphs.2011.06.001
36. Huang W.S., Yang J.T., Lu C.C., Chang S.F., Chen C.N., Su Y.P., Lee K.C. Fulvic Acid Attenuates Resistin-Induced Adhesion of HCT-116 Colorectal Cancer Cells to Endothelial Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16(12): 29370–29382. DOI: 10.3390/ijms161226174
37. Jayasooriya R.G.P.T., Dilshara M.G., Kang C.H., Lee S., Choi Y.H., Jeong Y.K., Kim G.Y. Fulvic acid promotes extracellular anti-cancer mediators from RAW 264.7 cells, causing to cancer cell death in vitro. *Int. Immunopharmacol.* 2016; 36: 241–248. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.04.029
38. Pant K., Gupta A., Gupta P., Ashraf A., Yadav A., Venugopal S. Anti-proliferative and anticancer properties of fulvic acid on hepatic cancer cells. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology.* 2015; 5: S2. DOI: 10.1016/j.jceh.2015.07.005

Вклад авторов

Бендерский Н.С.

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

Проведение исследования — сбор и анализ 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, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Куделина О.М.

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 замечания 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.

Ганцгорн Е.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; участие в научном дизайне.

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

Сафроненко А.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, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Author contributions

Benderskiy N.S.

Conceptualisation — concept formulation; statement of key tasks and objectives.

Conducting research — data collection and analysis.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Kudelina O.M.

Conceptualisation — statement of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Gantsgorn E.V.

Conceptualisation — statement of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Safronenko A.V.

Conceptualisation — statement of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Сведения об авторах / Information about the authors

Бендерский Никита Сергеевич* — студент 4-го курса лечебно-профилактического факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7636-1684>

Контактная информация: e-mail: cornance@yandex.ru; тел.: +7 (928) 102-77-07;

ул. Седова, д. 43, г. Ростов-на-Дону, 344022, Россия.

Куделина Оксана Михайловна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-3889-345X>

Ганцгорн Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>

Сафроненко Андрей Владимирович — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>

Nikita S. Benderskiy* — Graduate Student (4th year), Faculty of Preventive Medicine, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0002-7636-1684>

Contact information: e-mail: cornance@yandex.ru; tel.: +7 (928) 102-77-07;

Sedova str., 43, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

Oksana M. Kudelina — Cand. Sci. (Med.), Research Assistant, Department of General and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-3889-345X>

Elena V. Gantsgorn — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-0627-8372>

Andrey V. Safronenko — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of General and Clinical Pharmacology, Rostov State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0003-4625-6186>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПОЧКИ КАК ОРГАН-МИШЕНЬ В КАРДИООНКОЛОГИИ

З. Д. Михайлова¹, Д. В. Пивоваров^{1,*}, А. Р. Пивоварова²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Министерства здравоохранения Нижегородской области, ул. Чернышевского, д. 22, г. Нижний Новгород, 603000, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Коммунаров, д. 281, г. Ижевск, 426034, Россия

Аннотация

В данном обзоре рассматривается проблема поражения почек у пациентов с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями. В настоящее время на фоне роста сердечно-сосудистой и онкологической патологии происходит увеличение количества больных с коморбидным и/или полиморбидным нарушением функции почек. Поражения почек при сердечно-сосудистых заболеваниях можно представить в виде различных типов кардиоренального синдрома. По данным литературы, взаимоотношения сердечно-сосудистой и почечной патологии имеют многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. С одной стороны, почки могут выступать в роли органа-мишени, с другой — активно вмешиваться в развитие сердечно-сосудистых патологических процессов. Кроме того, отмечено, что при развитии острого повреждения почек и/или хронической болезни почек происходит ухудшение прогноза основного заболевания и увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. В настоящее время в практике кардиологов и онкологов встречаются пациенты, имеющие сочетание сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. У существенной части больных со злокачественным новообразованием может развиваться почечная патология как вследствие опухолевой инфильтрации или воздействия метаболитов опухоли, так и опосредованно через нефротоксическое действие противоопухолевой химио- и/или лучевой терапии. Множество исследований показывают, что острое повреждение почек и/или хроническая болезнь почек являются независимыми факторами тяжести течения онкологических заболеваний и увеличения смертности. В последние десятилетия для диагностики острого повреждения почек используется уровень сывороточного креатинина, который имеет существенные недостатки (зависимость от ряда почечных и внепочечных факторов, повышение в крови только через 48–72 ч после воздействия триггерного фактора). В связи с этим продолжается поиск новых биомаркеров для диагностики повреждения почек. Одним из таких маркеров является KIM-1 (kidney injury molecule, молекула почечного повреждения).

Ключевые слова: кардиоонкология, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, паранеопластические синдромы, маркеры повреждения почек

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Михайлова З.Д., Пивоваров Д.В., Пивоварова А.Р. Почки как орган-мишень в кардиоонкологии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 92–104. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-92-104>

Поступила 12.03.2020

Принята после доработки 20.04.2020

Опубликована 29.06.2020

KIDNEY AS A TARGET ORGAN IN CARDIAC ONCOLOGY

Zinaida D. Mikhailova¹, Dmitrii V. Pivovarov^{1,*}, Al'mira R. Pivovarova²

¹City Clinical Hospital No. 38

Chernyshevskogo str., 22, Nizhny Novgorod, 603000, Russia

²Izhevsk State Medical Academy,

Kommunarov str., 281, Izhevsk, 426034, Russia

Abstract

The review addresses the problem of kidney lesions in patients with cardiovascular and oncological diseases. In the context of the current spread of cardiovascular and oncological pathologies, a growing number of patients reveal comorbid and/or polymorbid renal dysfunctions. In confluence with cardiovascular disorders, kidney lesions are manifested in various types of the cardiorenal syndrome. In current knowledge, the heart and kidneys are highly interdependent and interact across several interfaces in a complex feedback system. The kidneys can both play a target role and back-influence cardiac functions and pathology. Evidently, the development of acute kidney lesions and / or chronic renal dysfunctions worsens the prognosis of the primary disease and elevates risks of developing acute cardiovascular disorders. Combined cardiovascular and oncological pathologies are nowadays more common. Numerous patients with malignant neoplasms develop renal pathologies due to tumour infiltration or exposure to tumour metabolites, as well as indirectly through the nephrotoxic effect of antitumour chemotherapy and/or radiation therapy. Many studies show that acute kidney lesions and/or chronic renal disorders contribute independently to the severity of cancer and mortality rate. In recent decades, the level of serum creatinine is used as a marker of acute kidney damage, which although harbours inherent weaknesses of being responsive to a spectrum of renal and extra-renal factors and having a delay of 48–72 h of elevation in the blood after exposure to the triggering factor. In this respect, the development of novel kidney-specific lesion biomarkers continues. Among such candidate agents is the kidney injury molecule KIM-1.

Keywords: cardiooncology, acute kidney lesion, chronic kidney disease, paraneoplastic syndrome, kidney lesion marker

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

For citation: Mikhailova Z.D., Pivovarov D.V., Pivovarova A.R. Kidney as a Target Organ in Cardiac Oncology. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(3): 92–104. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-92-104>

Submitted 12.03.2020

Revised 20.04.2020

Published 29.06.2020

В настоящее время сердечно-сосудистые и онкологические заболевания являются одной из главных проблем медицины вследствие высокой заболеваемости и смертности [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, от этой патологии в мире ежегодно умирает 17,9 и 9,6 миллиона человек соответственно [3, 4]. Ожидается, что в ближайшее время в ряде развитых стран онкологические заболевания выйдут на лидирующие позиции по уровню смертности [2].

В настоящее время в России на фоне роста первичной онкологической заболеваемости (2005 г. — 329,5, 2015 г. — 402,6, 2018 г. — 425,5 на 100 тыс. населения) наблюдается увеличение общей выживаемости данной груп-

пы пациентов вследствие ранней диагностики и появления новых методов лечения [5, 6]. Однако агрессивная противоопухолевая терапия вследствие кардиотоксичности приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [7]. По данным ряда исследований, при онкологическом процессе наблюдается гиперкоагуляция, что приводит к увеличению риска тромбоза в 4–7 раз по сравнению с пациентами без онкологического заболевания [8]. В связи с этим в первые 6 месяцев после выявления онкологического заболевания относительный риск (ОР) развития ишемической болезни сердца составляет 1,7 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,66–1,75; $p < 0,05$) [9].

В 2008 году С. Ronco et al. были выделены пять типов кардиоренального синдрома: острый и хронический кардиоренальный синдром, острый и хронический ренокардиальный синдром, а также вторичный кардиоренальный синдром [10]. В основе механизмов развития всех типов кардиоренального синдрома могут быть задействованы гемодинамические нарушения, нейроэндокринные механизмы (ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симпатoadrenalовая система), окислительный стресс, воспаление, анемия, а также воздействие лекарственных препаратов [11, 12]. В настоящее время продолжает активно изучаться проблема острого и хронического кардиоренального синдрома. Тесные кардиоренальные связи могут быть отражением общности факторов риска и патогенетических механизмов поражений сердечно-сосудистой системы и почек. Взаимоотношения сердечно-сосудистой и почечной патологии имеют многогранный характер и выстраиваются по типу обратной связи. С одной стороны, почки могут выступать в роли органа-мишени при действии различных факторов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, с другой — активно вмешиваться в развитие системных, в том числе сердечно-сосудистых патологических процессов, тем самым замыкая порочный круг [13].

Ряд исследований показывают, что увеличение сывороточного креатинина, а также снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [14]. Так, по данным американского регистра USRDS, у пациентов с нетерминальными стадиями хронической болезни почек (ХБП) (СКФ 15–60 мл/мин/1,73 м²) чаще диагностировали атеросклеротическую болезнь сердца (42,5% против 16,5%) и инфаркт миокарда (10% против 2%) по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек ($p < 0,05$) [15].

Также у больных с сопутствующей ХБП при развитии острого коронарного синдрома (ОКС) происходит ухудшение прогноза и увеличение риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [16]. Так, в группе пациентов с ХБП ранняя постинфарктная стенокардия наблюдалась у 45,5%, в группе без ХБП — у 3,5% ($p = 0,0001$), при этом риск развития данной патологии при снижении СКФ менее 59 мл/мин/1,73 м² увеличивался в 14 раз (ОР 13,9; 95% ДИ 4,23–45,65, $p = 0,001$), что приводило к увеличению госпитальной летальности ($p = 0,001$) [17].

ОКС часто сопровождается развитием острого повреждения почек (ОПП). У пациентов с ОКС частота ОПП может достигать до 30% [18]. В ис-

следовании было показано, что развитие ОПП ассоциировалось с увеличением госпитальной летальности у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, возрастая с увеличением стадии ОПП: при 1-й стадии госпитальная летальность составила 26,2%, 2-й стадии — 42,9%, 3-й стадии — 100% [19]. Кроме этого, было доказано, что ХБП является независимым фактором риска развития ОПП [20]. Несмотря на достигнутые успехи в лечении пациентов с ОКС за счет активного использования реперфузионной терапии, в том числе чрескожного коронарного вмешательства, актуальным остается вопрос оценки риска повреждения почек, в частности контраст-индуцированной нефропатии (КИН), при развитии которой ухудшается ближайший и отдаленный прогноз основного заболевания [21]. Так, в исследованиях ОР госпитальной летальности при развитии КИН составил 2,61 (95% ДИ 1,033–6,592; $p = 0,042$) [22], а ОР смерти от сердечно-сосудистых осложнений в течение 6 месяцев наблюдения — 2,667 (95% ДИ 1,133–6,277; $p = 0,025$). Согласно другим данным, летальность у пациентов с инфарктом миокарда с подъемами сегмента ST и КИН достигала 24%, в то время как у пациентов без КИН — 3,4% ($p = 0,001$) [23].

В настоящее время в практике кардиологов и онкологов встречаются пациенты, имеющие сочетание сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Так, у 1,9–4,2% онкологических пациентов в различные сроки от постановки диагноза развивается ОКС [24]. У существенной части больных со злокачественным новообразованием может развиваться почечная патология как вследствие опухолевой инфильтрации или воздействия метаболитов опухоли, так и опосредованно через нефротоксическое действие противоопухолевой химио- и/или лучевой терапии [25]. По данным аутопсии, нефропатии при солидных опухолях обнаруживаются в 34–50% случаев, а при некоторых злокачественных гематологических заболеваниях — в 69–90% [26].

Поражение почек может быть вызвано механическим воздействием опухоли или ее метастазов в виде прорастания почечной паренхимы и чашечно-лоханочной системы солидными новообразованиями или интерстициальной инфильтрации при различных видах лимфом, а также обструкцией мочевых путей или сдавлением почечных сосудов [25]. В России в общей структуре злокачественных новообразований поражение почек составляет 3,9%. [5]. В европейских странах этот показатель равен 3,5% [27]. Метастатическое поражение почек является нередким

явлением и может диагностироваться в 7–20% случаев злокачественных опухолей внепочечной локализации [28]. По данным исследования, инфильтративное поражение почек наблюдалось у 3% пациентов с неходжкинской лимфомой, у 1,2% с множественной миеломой и у 4,9% — с лейкозом [29].

К другой группе нефропатий относят поражение почек, индуцированные противоопухолевой терапией. Химиотерапевтические препараты часто приводят к развитию ОПП, но также могут способствовать развитию ХБП [30]. Основными механизмами данной группы нефропатий являются: прямое нефротоксическое воздействие препаратов, развитие иммунных реакций (клеточных или гуморальных), изменение почечной гемодинамики с нарушением гормональной регуляции, а также развитие мочекишечной нефропатии (синдром лизиса опухоли) [31]. Различные лекарственные препараты могут вызывать повреждение того или иного отдела нефрона. Так, при воздействии препаратов интерферона, адриамицина, бисфосфонатов происходит преимущественно поражение гломерулярного аппарата с частым развитием паранеопластических синдромов. Назначение цисплатина, метотрексата, ифосфамида может привести к развитию тубулоинтерстициальных поражений, как острых, так и хронических. Кроме этого, на фоне полихимиотерапии нередким осложнением являются тубулопатии: синдром Фанкони (цисплатин, ифосфамид, иматиниб), сольтеряющая почка с развитием тяжелой гипонатриемии (цисплатин, 5-азациитидин), нефрогенный несахарный диабет (ифосфамид, пеметрексед), синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (циклофосфамид, винкристин), нарушение реабсорбции магния с развитием выраженной гипомагниемии (цисплатин, цетуксимаб, панитумумаб). При назначении бевацизумаба, гемцитабина, митомицина у пациентов возможно поражение сосудистой системы нефрона с развитием тромботической микроангиопатии [32]. Помимо этого, тромботическая микроангиопатия может быть следствием приема препаратов тиенопиридиновой группы (клопидогрел, прасугрел), которая чаще проявляется микроангиопатической гемолитической анемией, тромбоцитопенией, а также различными полиорганными поражениями, в том числе и ОПП [33]. Кроме цитостатических лекарственных средств к развитию нефропатии у онкологических больных могут привести различные виды лекарственной терапии (антибактериальные, противогрибковые, противовирусные препараты, иммуноглобулины, рентгеноконтрастные вещества, нестероидные противовоспалительные препараты, антикоагу-

лянты, ингибиторы протонной помпы, диуретики и др.) [34]. Данные препараты могут способствовать развитию гломерулопатий, острому и/или хроническому тубулоинтерстициальному нефриту, что в конечном счете может привести к развитию ОПП и/или ХБП [35].

По данным исследования, после проведения лучевой терапии на область желудка поражение почек диагностировали у 46% пациентов в течение 8–19 лет [36]. Однако истинная частота выявления радиационной нефропатии снижена вследствие воздействия нескольких факторов, способных привести к повреждению почек, а также длительного латентного течения [37]. Клиническая картина чаще всего проявляется через 6–12 месяцев после воздействия триггерного фактора [38]. Частота развития радиационного нефрита выше при лучевой терапии на область ниже диафрагмы [39]. Для развития радиационной нефропатии пороговая доза должна превышать 23 Гр в течение 4 недель на обе почки, причем если суммарная площадь облучения меньше 30%, то развитие почечного повреждения маловероятно [38]. Воздействие радиации может приводить к развитию гломерулопатий, острому и/или хроническому тубулоинтерстициальному нефриту, а также к тромботической микроангиопатии [37]. ОПП, вызванное лучевой терапией, в 5–20% случаев в дальнейшем трансформируется в ХБП с ренин-зависимой артериальной гипертензией [25].

Одним из видов поражения почек при онкологических заболеваниях являются паранеопластические нефропатии, не связанные напрямую с механическим воздействием опухоли или противоопухолевой терапией, а развивающиеся вследствие продукции раковыми клетками различных опухолевых антигенов, факторов роста, цитокинов. Данная патология чаще всего проявляется картиной нефротического синдрома в дебюте онкологического заболевания задолго (месяцы и даже годы) до появления локальной симптоматики опухоли. По результатам различных исследований, развитие нефротического синдрома наблюдается в 10 раз чаще у пациентов с онкологическими заболеваниями, чем в общей популяции, особенно у лиц пожилого и старческого возраста [40]. Паранеопластические нефропатии диагностируются у 2–15% больных со злокачественными новообразованиями, и, кроме того, эти нефропатии могут быть первым проявлением онкологического заболевания (у 20–45% пациентов) [41]. Развитие паранеопластических синдромов, в том числе нефритических масок рака, является прогностически неблагоприятным фактором [42].

В настоящее время к паранеопластическим нефропатиям относят гломерулопатии, амилоидоз и тубулопатии [40]. При солидных опухолях чаще всего диагностируется мембранозный гломерулонефрит (34%) и болезнь минимальных изменений (24%) [41]. При лимфопролиферативных заболеваниях наиболее частыми видами паранеопластических нефропатий являются болезнь минимальных изменений (42%) и АА-амилоидоз (37%) [25, 43]. У пациентов с множественной миеломой чаще диагностируют AL-амилоидоз (25%), криоглобулинемию (23%), болезнь отложения легких цепей (9%), тромботическую микроангиопатию (3,7%) [42].

При онкологических заболеваниях частым проявлением нефропатии являются различные электролитные нарушения. Гипонатриемия — наиболее распространенное электролитное расстройство. Чаще всего она является следствием потери жидкости при рвоте и диарее на фоне проводимого лечения, а также может быть проявлением неадекватной продукции антидиуретического гормона (синдром Шварца — Бартера) [44]. Кроме этого, у пациентов может диагностироваться гипокалиемия, которая чаще возникает в результате желудочно-кишечных или почечных потерь на фоне лекарственной терапии, а также может быть следствием развития паранеопластического синдрома в виде эктопической секреции гормона — адренокортикотропина [45]. Также у онкологических больных может регистрироваться гиперкальциемия. Данное нарушение наиболее часто опосредовано секретиремым пептидом, связанным с паратиреоидным гормоном, а также избыточной продукцией кальцитриола или остеолитом вследствие инвазивного опухолевого роста [46]. У больных при онкологическом заболевании нередко диагностируется гипофосфатемия и гиперфосфатурия, клинически проявляющаяся прогрессирующей мышечной слабостью, что часто расценивается как аггравация в случае не определения уровня фосфора в крови и моче. Эта патология чаще развивается при дисфункции проксимальных канальцев вследствие синдрома Фанкони [46, 47].

Множество исследований показывают, что ОПП и ХБП являются независимыми факторами тяжести течения онкологических заболеваний, ухудшая прогноз и увеличивая смертность [48, 49]. По данным авторов, у пациентов со злокачественным новообразованием госпитальная летальность при развитии ОПП составила 44,3%, у больных без ОПП — 25,4% ($p < 0,0001$) [48]. В другом исследовании развитие ОПП было связано с более низким 6-месячным уровнем полной ремиссии (39,4% против 68,3%, $p < 0,01$) и более

высоким уровнем летальности (47,4% против 30,2%, $p < 0,01$). [50]. Кроме того, у пациентов с ХБП на фоне онкологического заболевания при снижении СКФ на каждые 10 мл/мин/1,73 м² наблюдалось увеличение летальности на 18% ($p < 0,001$) [49].

В настоящее время происходит увеличение числа пациентов с коморбидным и/или полиморбидным нарушением функции почек [51]. По данным литературы, во всем мире насчитывается около 850 млн пациентов, у которых было диагностировано ОПП и/или ХБП с развитием терминальной почечной недостаточности и проведением заместительной почечной терапии [52].

Наследственные и врожденные заболевания почек диагностируют у 22–35% лиц с ХБП, в их числе гипоплазия, дисплазия, агенезия почек, кистозные заболевания [53].

Кроме этого, существует множество причин приобретенных заболеваний почек, среди которых ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, онкологические, аутоиммунные и ревматологические заболевания, прием лекарственных препаратов, в том числе КИН, что в итоге может привести к ОПП и/или ХБП [14, 51].

По данным различных исследований, заболеваемость ОПП в общей популяции составляет 140–2880 случаев на 1 млн населения в год [51]. В проведенном исследовании ОПП развивалось у 2,1% пациентов, госпитализированных в терапевтические или хирургические стационары, а госпитальная летальность у данной группы пациентов составила 41,86% [54].

Распространенность ХБП в общей популяции составляет 13,4% [55]. Одной из проблем современной медицины, в том числе отечественной, является увеличение количества больных с терминальной почечной недостаточностью. Так, в России, по данным Регистра Российского диализного общества, число пациентов, получающих различные виды заместительной почечной терапии в 2015 году, составило 44 136, причем ежегодный прирост больных данной группы составляет 11,6% [56].

При полиморбидности могут поражаться различные анатомические структуры почек (клубочки, канальцы и интерстиций, сосуды) [25]. Поэтому важно не только диагностировать ОПП и/или ХБП и их тяжесть; вызвавшую их причину (преренальное, ренальное, постренальное); но и установить уровень поражения [25], а также выбрать оптимальный лабораторный маркер и/или инструментальный метод исследования [51].

На протяжении последних десятилетий для диагностики ОПП в качестве маркера используется уровень сывороточного креатинина. Однако его концентрация зависит от ряда почечных и внепочечных факторов. Кроме того, уровень сывороточного креатинина повышается через длительное время после воздействия повреждающего фактора (48–72 ч), что затрудняет раннюю диагностику ОПП. В связи с этим представляется возможным поиск новых биомаркеров для диагностики повреждения почек (NGAL, NAG, IL-18, Cystatin-C, L-FABP и др.) [57]. Одним из таких маркеров является KIM-1 (kidney injury molecule, молекула почечного повреждения) — трансмембранный гликопротеин, молекулы которого в физиологических условиях не определяются в почечной ткани, но экспрессируются на высоком уровне при воздействии различных повреждающих факторов, действующих на почку (ишемия, цитостатические препараты, рентгеноконтрастные вещества). В клинических исследованиях KIM-1 выступил в роли значимого маркера для диагностики острого канальцевого некроза, являясь чувствительным предиктором относительного риска летальности и необходимости проведения заместительной почечной терапии, в том числе и после кардиохирургических вмешательств [51]. Кроме того, данный маркер был эффективен в диагностике повреждения почек при КИН, ХБП, а также явился ранним предиктором острого отторжения почечного трансплантата [58–60]. Результаты полученных исследований показывают, что на данный момент не нако-

плено достаточно данных для использования KIM-1 в рутинной клинической практике. В связи с этим необходимо проведение дальнейших исследований по изучению данного маркера, в том числе и у больных с сочетанием кардиоваскулярной патологии и онкологического заболевания [59].

Заключение

Пациенты с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями имеют повышенный риск развития ОПП и/или ХБП, при которых ухудшается ближайший и отдаленный прогноз и увеличивается смертность.

В связи с этим клиницистам необходимо уделять пристальное внимание возможности развития повреждения почек у данной группы пациентов. Для этого необходима ранняя диагностика как ОПП, так и ХБП (в первую очередь у лиц с факторами риска) с целью назначения квалифицированного лечения и своевременной профилактики. В этой связи необходимо дальнейшее изучение новых биомаркеров повреждения почек у пациентов с онкологическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями, протекающих как изолированно, так и сочетано.

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received for this research.

Литература

1. Кардиология: национальное руководство. Шляхто Е.В., редактор. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. 800 с.
2. Абузарова Г.Р. Боль в онкологии: грани проблемы. *Медицинский Совет*. 2018; 10: 97–100. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-97-100
3. Mortality, Cardiovascular Wu Y., Wang W., Liu T., Zhang D. Association of grip strength with risk of all-cause mortality, cardiovascular diseases, and cancer in community-dwelling populations: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017; 18(6): 551.e17–551.e35. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.03.011
4. Koene R.J., Prizment A.E., Blaes A., Konety S.H. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016; 133(11): 1104–1114. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406
5. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петров Г.В., редакторы. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019. 236 с.
6. Буданова Д.А., Беленков Ю.Н., Соколова И.Я., Антюфеева О.Н., Ершов В.И., Ильгисонис И.С., Гадаев И.Ю. Оценка роли дисфункции эндотелия в развитии кардиотоксического действия цитостатиков у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. *Кардиология*. 2019; 59(4): 64–66. DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10251
7. Strongman H., Gadd S., Matthews A., Mansfield K.E., Stanway S., Lyon A.R., et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet*. 2019; 394(10203): 1041–1054. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31674-5
8. Плохова Е.В., Дундуа Д.П. Проблема тромбоза у пациентов со злокачественными заболеваниями. *Кардиология*. 2018; 58(9S): 19–28. DOI: 10.18087/cardio.2523

9. Iannaccone M., D'Ascenzo F., Vadalà P., Wilton S.B., Noussan P., Colombo F., et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur. Heart. J. Acute. Cardiovasc. Care.* 2018; 7(7): 631–638. DOI: 10.1177/2048872617706501
10. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(19): 1527–1539. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
11. Wettersten N., Maisel A.S., Cruz D.N. Toward precision medicine in the cardiorenal syndrome. *Adv. Chronic. Kidney. Dis.* 2018; 25(5): 418–424. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.08.017
12. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы). *Архивъ внутренней медицины.* 2019; 9(1): 5–22. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
13. Ronco C., Bellasi A., Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: an overview. *Advances in Chronic Kidney Disease.* 2018; 25(5): 382–390. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.08.004
14. Sarnak M.J., Amann K., Bangalore S., Cavalcante J.L., Charytan D.M., Craig J.C., et al; Conference Participants. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74(14): 1823–1838. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017
15. Collins A.J., Foley R.N., Gilbertson D.T., Chen S.C. United States renal data system public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney. Int. Suppl.* 2015; 5(1): 2–7. DOI: 10.1038/kisup.2015.2
16. Mok Y., Ballew S.H., Sang Y., Grams M.E., Coresh J., Evans M., et al. Albuminuria as a Predictor of Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Heart. Assoc.* 2019; 8(8): e010546. DOI: 10.1161/JAHA.118.010546
17. Хасанов Н.Р., Белкорей О.С., Дьякова Э.Н. Факторы прогноза и отдаленные результаты выживаемости пациентов с инфарктом миокарда, осложненным ранней постинфарктной стенокардией и сниженной функцией почек. *Российский кардиологический журнал.* 2016; 3: 66–69. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-3-66-69
18. Marenzi G., Cosentino N., Bartorelli A.L. Acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes. *Heart.* 2015; 101(22): 1778–1785. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307773
19. Вакульчик К.А., Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Шалаев С.В. Острое повреждение почек у пациентов острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST на ЭКГ. *Евразийский кардиологический журнал.* 2017; 3: 42–43.
20. Базылев В.В., Горностаев А.А., Щегольков А.А., Булыгин А.В. Распространенность, факторы риска и исходы острого повреждения почек в раннем послеоперационном периоде у пациентов с хронической болезнью почек после коронарного шунтирования. *Нефрология.* 2018; 22(4): 96–101. DOI: 1561-6274-2018-22-4-96-101
21. Tsai T.T., Patel U.D., Chang T.I., Kennedy K.F., Masoudi F.A., Matheny M.E., et al. Validated contemporary risk model of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the national cardiovascular data registry Cath-PCI registry. *J. Am. Heart. Assoc.* 2014; 3(6): e001380. DOI: 10.1161/JAHA.114.001380
22. Межонов Е.М., Вялкина Ю.А., Вакульчик К.А., Шалаев С.В. Острое повреждение почек, индуцированное контрастным веществом, у больных инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST после чрескожного коронарного вмешательства. *Кардиология.* 2018; 58(8): 5–11. DOI: 10.18087/cardio.2018.8.10157
23. Matějka J., Varvařovský I., Rozsival V., Herman A., Bláha K., Večeřa J., et al. Heart failure is the strongest predictor of acute kidney injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Kardiol. Pol.* 2016; 74(1): 18–24. DOI: 10.5603/kp.a2015.0115
24. Лубянтикова Е.С., Дупляков Д.В. острый коронарный синдром у пациентов со злокачественными новообразованиями. *Российский кардиологический журнал.* 2017; 3: 140–144. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-140-144
25. Колина И.Б., Бобкова И.Н. Поражение почек при злокачественных образованиях. *Клиницист.* 2014; 8(2): 7–16. DOI: 10.17650/1818-8338-2014-2-7-16
26. Klein U., Dalla-Favera R. New insights into the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Cancer. Biol.* 2010; 20(6): 377–383. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.10.012
27. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur. J. Cancer.* 2018; 103: 356–387. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005
28. Agnello F., Albano D., Micci G., Buono G.D., Agrusa A., Salvaggio G., et al. CT and MR imaging of cystic renal lesions. *Insights. Imaging.* 2020; 11(1): 5. DOI: 10.1186/s13244-019-0826-3
29. Bach A.G., Behrmann C., Holzhausen H.J., Katzer M., Arnold D., Spielmann R.P., Surov A. Prevalence and patterns of renal involvement in imaging of malignant lymphoproliferative diseases. *Acta Radiol.* 2012; 53(3): 343–348. DOI: 10.1258/ar.2011.110523
30. Бурнашева Е.В., Шатохин Ю.В., Снежко И.В., Мазуга А.А. Поражение почек при противоопухолевой терапии. *Нефрология.* 2018; 22(5): 17–24. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24

31. Арапова О.И., Родионов В.В., Шутов А.М. Проблема ранней диагностики острого повреждения почек у онкологических больных. *Ульяновский медицинско-биологический журнал*. 2014; 1: 24–30.
32. Громова Е. Г., Бирюкова Л.С., Джумабаева Б.Т., Курмуков И.А. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2017; 7: 540–552. DOI: 10.18027/2224–5057–2017–7–3s2–540–552
33. Jacob S., Dunn B.L., Qureshi Z.P., Bandarenko N., Kwaan H.C., Pandey D.K., et al. Ticlopidine-, Clopidogrel-, and Prasugrel-Associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the southern network on adverse reactions (SONAR). *Semin. Thromb. Hemost.* 2012; 38(8): 845–853. DOI: 10.1055/s-0032-1328894
34. Barnett L.M.A., Cummings B.S. Nephrotoxicity and renal pathophysiology: A contemporary perspective. *Toxicol. Sci.* 2018; 164(2): 379–390. DOI: 10.1093/toxsci/kfy159
35. Николаев А.Ю. Ермоленко В.М. Лекарственное острое повреждение почек у больных хронической болезнью почек. *Нефрология и диализ*. 2015; 17(1): 29–33.
36. Michalski J.M., Gay H., Jackson A., Tucker S.L., Deasy J.O. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76 (3 Suppl): S123–129. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.078
37. Kala J. Radiation-induced kidney injury. *Journal of Onco-Nephrology*. 2019; 3(3): 160–167. DOI: 10.1177/2399369319865271
38. Wilhelm-Leen E., Montez-Rath M.E., Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28(2): 653–659. DOI: 10.1681/ASN.2016010021
39. Baradaran-Ghahfarokhi M. Radiation-induced kidney injury. *J. Ren. Inj. Prev.* 2012; 1(2): 49–50. DOI: 10.12861/jrip.2012.17
40. Ikuero S.O., Ojewuyi O.O., Omisanjo O.A., Abolarinwa A.A., Bioku M.J., Doherty A.F. Paraneoplastic syndromes and oncological outcomes in renal cancer. *Niger. J. Clin. Pract.* 2019; 22(9): 1271–1275. DOI: 10.4103/njcp.njcp_35_19
41. Джумабаева Б.Т., Бирюкова Л.С. Новые аспекты патофизиологии и патоморфологии поражений почек при злокачественных опухолях. *Клиническая онкогематология*. 2015; 8(4): 390–396.
42. Vos J.M., Gustine J., Rennke H.G., Hunter Z., Manning R.J., Dubeau T.E., et al. Renal Disease related to waldenström macroglobulinaemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br. J. Haematol.* 2016; 175(4): 623–630. DOI: 10.1111/bjh.14279
43. Motwani S.S., Herlitz L., Monga D., Jhaveri K.D., Lam A.Q., American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-related kidney disease: glomerular diseases associated with paraproteinemias. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11(12): 2260–2272. DOI: 10.2215/CJN.02980316
44. Garces A.H.I., Ang J.E., Ameratunga M., Chénard-Poirier M., Dolling D., Diamantis N., et al. A study of 1088 consecutive cases of electrolyte abnormalities in oncology phase I trials. *Eur. J. Cancer.* 2018; 104: 32–38. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.08.019
45. Oronsky B., Caroen S., Oronsky A., Dobalian V.E., Oronsky N., Lybeck M., et al. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. *Cancer. Chemother. Pharmacol.* 2017; 80: 895–907. DOI: 10.1007/s00280-017-3392-8
46. O'Donnell E.K., Raje N.S. Myeloma bone disease: pathogenesis and treatment. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2017; 15: 285–295.
47. Foreman J.W. Fanconi Syndrome. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2019; 66(1): 159–167. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.09.002
48. Darmon M., Vincent F., Canet E., Mokart D., Pène F., Kouatchet A., et al. Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: results of a multicentre cohort study from the groupe de recherche en réanimation respiratoire en onco-hématologie. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30(12): 2006–2013. DOI: 10.1093/ndt/gfv372
49. Iff S., Craig J.C., Turner R., Chapman J.R., Wang J.J., Mitchell P., Wong G. Reduced estimated GFR and cancer mortality. *Am. J. Kidney. Dis.* 2014; 63(1): 23–30. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.07.008
50. Canet E., Zafrani L., Lambert J., Thieblemont C., Galicier L., Schnell D., et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS One*. 2013; 8(2): e55870. DOI: 10.1371/journal.pone.0055870
51. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. Часть I. Нефрология. 2020; 24(1): 67–95. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
52. Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., Rosenberg M., Jha V., Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney. Int.* 2019; 96(5): 1048–1050. DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.012
53. Гарманова Т.Н. Генетические причины врожденных заболеваний почек и верхних мочевыводящих путей. Обзор литературы. Экспериментальная и клиническая урология. 2016; 2: 118–124.
54. Goswami S., Pahwa N., Vohra R., Raju B.M. Clinical spectrum of hospital acquired acute kidney injury: A prospective study from Central India. *Saudi. J. Kidney. Dis. Transpl.* 2018; 29(4): 946–955. DOI: 10.4103/1319-2442.239650
55. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S., Hobbs F.D. Global

- Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016; 11(7): e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765
56. Томилина Н.А. Андрусев А.М. Перегудова Н.Г. Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российской диализного общества, Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017; 19(S): 1–95. DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4Suppl-1-95
 57. Oh D.J. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Ren. Fail.* 2020; 42(1):154–165. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1721300
 58. Li W., Yu Y., He H., Chen J., Zhang D. Urinary kidney injury molecule-1 as an early indicator to predict contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *Biomed. Rep.* 2015; 3(4): 509–512. DOI: 10.3892/br.2015.449
 59. Кузьмин О.Б., Жежа В.В., Белянин В.В., Бучнева Н.В., Ландарь Л.Н., Сердюк С.В. Диагностическая и прогностическая ценность биомаркеров повреждения почечных канальцев NGAL, KIM-1, L-FABP у пациентов с хронической болезнью почек. *Нефрология*. 2017; 21(2): 24–32. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-24-32
 60. Nikolov G., Boncheva M., Gruev T., Trajkovska K.T., Kostovska I. Urinary biomarkers for follow-up of renal transplantation — Where we are! *J. IMAB*. 2016; 22(2): 1139–1148. DOI: 10.5272/jimab.2016222.1139

References

1. *Cardiology: national leadership*. Shlyakhto E.V., editor. Moscow: GEOTAR-Media; 2015. 800 p. (In Russ.).
2. Abuzarova G.R. Cancer pain: facets of a problem. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2018; 10: 97–100 (In Russ., English abstract). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-97-100
3. Mortality, Cardiovascular Wu Y., Wang W., Liu T., Zhang D. Association of grip strength with risk of all-cause mortality, cardiovascular diseases, and cancer in community-dwelling populations: A meta-analysis of prospective cohort studies. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017; 18(6): 551.e17–551.e35. DOI: 10.1016/j.jamda.2017.03.011
4. Koene R.J., Prizment A.E., Blaes A., Konety S.H. Shared risk factors in cardiovascular disease and cancer. *Circulation*. 2016; 133(11): 1104–1114. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406
5. *The state of cancer care the population of Russia in 2018*. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrov G.V., editors. Moscow: MNIOL im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii; 2019. 236 p. (In Russ.).
6. Budanova D.A., Belenkov Y.N., Sokolova I.Y., Antyufeeva O.N., Ershov V.I., Ilgisonis I.S., Gadaev I.Y. The Role of Endothelial Dysfunction in the Development of Cardiotoxic Action of Cytostatics in Patients with Lymphoproliferative Diseases. *Kardiologiya*. 2019; 59(4): 64–66 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18087/cardio.2019.4.10251
7. Strongman H., Gadd S., Matthews A., Mansfield K.E., Stanway S., Lyon A.R., et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet*. 2019; 394(10203): 1041–1054. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31674-5
8. Plokhova E.V., Dundua D.P. Thrombosis in patients with malignancy. *Kardiologiya*. 2018; 58(9S): 19–28 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18087/cardio.2523
9. Iannaccone M., D'Ascenzo F., Vadalà P., Wilton S.B., Noussan P., Colombo F., et al. Prevalence and outcome of patients with cancer and acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: a BleeMACS substudy. *Eur. Heart. J. Acute. Cardiovasc. Care*. 2018; 7(7): 631–638. DOI: 10.1177/2048872617706501
10. Ronco C., Haapio M., House A.A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 52(19): 1527–1539. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.07.051
11. Wettersten N., Maisel A.S., Cruz D.N. Toward precision medicine in the cardiorenal syndrome. *Adv. Chronic. Kidney. Dis.* 2018; 25(5): 418–424. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.08.017
12. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019; 9(1): 5–22 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22
13. Ronco C., Bellasi A., Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: an overview. *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2018; 25(5): 382–390. DOI: 10.1053/j.ackd.2018.08.004
14. Sarnak M.J., Amann K., Bangalore S., Cavalcante J.L., Charytan D.M., Craig J.C., et al.; Conference Participants. Chronic Kidney Disease and Coronary Artery Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2019; 74(14): 1823–1838. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1017
15. Collins A.J., Foley R.N., Gilbertson D.T., Chen S.C. United States renal data system public health surveillance of chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney. Int. Suppl.* 2015; 5(1): 2–7. DOI: 10.1038/kisup.2015.2
16. Mok Y., Ballew S.H., Sang Y., Grams M.E., Coresh J., Evans M., et al. Albuminuria as a Predictor of Cardio-

- vascular Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *J. Am. Heart. Assoc.* 2019; 8(8):e010546. DOI: 10.1161/JAHA.118.010546
17. Khasanov N.R., Belkorey O.S., Dyakova E.N. Prognostic factors and longterm survival of myocardial infarction patients, complicated by early recurrent angina and renal function decrease. *Russian Journal of Cardiology.* 2016; 3: 66–69 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2016-3-66-69
18. Marenzi G., Cosentino N., Bartorelli A.L. Acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes. *Heart.* 2015; 101(22): 1778–1785. DOI: 10.1136/heartjnl-2015-307773
19. Vakulchik K.A., Mezhonov E.M., Vyalkina Yu.A., Shalaev S.V. Acute kidney damage in patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation on ECG. *Eurasian heart journal.* 2017; 3: 42–43 (In Russ.).
20. Bazylev V.V., Gornostaev A.A., Schegol'kov A.A., Bulygin A.V. Frequency risk factors and outcomes acute kidney injury in the early period in patients with chronic kidney disease after cabg surgery. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018; 22(4): 96–101 (In Russ., English abstract). DOI: 1561-6274-2018-22-4-96-101
21. Tsai T.T., Patel U.D., Chang T.I., Kennedy K.F., Masoudi F.A., Matheny M.E., et al. Validated contemporary risk model of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the national cardiovascular data registry Cath-PCI registry. *J. Am. Heart. Assoc.* 2014; 3(6): e001380. DOI: 10.1161/JAHA.114.001380
22. Mezhonov E.M., Vyalkina Y.A., Vakulchik K.A., Shalaev S.V. Contrast-Induced Acute Renal Injury After Percutaneous Coronary Intervention in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Kardiologiia.* 2018; 58(8): 5–11 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18087/cardio.2018.8.10157
23. Matějka J., Varvařovský I., Rozsival V., Herman A., Bláha K., Večeřa J., et al. Heart failure is the strongest predictor of acute kidney injury in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Kardiol. Pol.* 2016; 74(1): 18–24. DOI: 10.5603/kp.a2015.0115
24. Luboyatnikova E.S., Duplyakov D.V. Acute coronary syndrome in malignancy patients. *Russian Journal of Cardiology.* 2017; (3): 140–144 (In Russ., English abstract). DOI: 10.15829/1560-4071-2017-3-140-144
25. Kolina I.B., Bobkova I.N. Renal damage with malignant neoplasms. *The Clinician.* 2014; 8(2): 7–16 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17650/1818-8338-2014-2-7-16
26. Klein U., Dalla-Favera R. New insights into the pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. *Semin. Cancer. Biol.* 2010; 20(6): 377–383. DOI: 10.1016/j.semcancer.2010.10.012
27. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G., Bettio M., et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur. J. Cancer.* 2018; 103: 356–387. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.07.005
28. Agnello F., Albano D., Micci G., Buono G.D., Agrusa A., Salvaggio G., et al. CT and MR imaging of cystic renal lesions. *Insights. Imaging.* 2020; 11(1): 5. DOI: 10.1186/s13244-019-0826-3
29. Bach A.G., Behrmann C., Holzhausen H.J., Katzer M., Arnold D., Spielmann R.P., Surov A. Prevalence and patterns of renal involvement in imaging of malignant lymphoproliferative diseases. *Acta Radiol.* 2012; 53(3): 343–348. DOI: 10.1258/ar.2011.110523
30. Burnasheva E.V., Shatokhin Y.V., Snezhko I.V., Matsuga A.A. Kidney injury in cancer therapy. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018; 22(5): 17–24 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-5-17-24
31. Арапова О.И., Родионов В.В., Шутов А.М. Проблема ранней диагностики острого повреждения почек у онкологических больных. *Ульяновский медико-биологический журнал.* 2014; 1: 24–30.
32. Arapova O.I., Rodionov V.V., Shutov A.M. The problem of early diagnosis of acute kidney injury in cancer patients. *Ul'yanovskii Mediko-Biologicheskii Zhurnal.* 2014; 1: 24–30 (In Russ., English abstract).
33. Gromova E.G., Biryukova L.S., Dzhumabaeva B.T., Kurmukov I.A. Practical recommendations for the correction of nephrotoxicity of anticancer drugs. *Zlo-kachestvennye Opukholi: Prakticheskie Rekomendatsii RUSSCO #3s2.* 2017; 7: 540–552 (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-540-552
34. Jacob S., Dunn B.L., Qureshi Z.P., Bandarenko N., Kwaan H.C., Pandey D.K., et al. Ticlopidine-, Clopidogrel-, and Prasugrel-Associated thrombotic thrombocytopenic purpura: a 20-year review from the southern network on adverse reactions (SONAR). *Semin. Thromb. Hemost.* 2012; 38(8): 845–853. DOI: 10.1055/s-0032-1328894
35. Barnett L.M.A., Cummings B.S. Nephrotoxicity and renal pathophysiology: A contemporary perspective. *Toxicol. Sci.* 2018; 164(2): 379–390. DOI: 10.1093/toxsci/kfy159
36. Nikolaev A.Yu., Ermolenko V.M. Drug-induced acute kidney injury in patients with chronic kidney disease. *Nefrologiya i Dializ.* 2015; 17(1): 29–33 (In Russ., English abstract).
37. Michalski J.M., Gay H., Jackson A., Tucker S.L., Deasy J.O. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 76 (3 Suppl): S123–129. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.078
38. Kala J. Radiation-induced kidney injury. *Journal of Onco-Nephrology.* 2019; 3(3): 160–167. DOI: 10.1177/2399369319865271
39. Wilhelm-Leen E., Montez-Rath M.E., Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017; 28(2):653–659. DOI: 10.1681/ASN.2016010021

40. Baradaran-Ghahfarokhi M. Radiation-induced kidney injury. *J. Ren. Inj. Prev.* 2012; 1(2): 49–50. DOI: 10.12861/jrip.2012.17
41. Ikuerowo S.O., Ojewuyi O.O., Omisanjo O.A., Abo-larinwa A.A., Bioku M.J., Doherty A.F. Paraneoplastic syndromes and oncological outcomes in renal cancer. *Niger. J. Clin. Pract.* 2019; 22(9): 1271–1275. DOI: 10.4103/njcp.njcp_35_19
42. Dzhumabaeva B.T., Biryukova L.S. New aspects of pathophysiology and pathomorphology of renal lesions in malignant tumors. *Klinicheskaya Onkogematologiya.* 2015; 8(4): 390–396 (In Russ., English abstract).
43. Vos J.M., Gustine J., Rennke H.G., Hunter Z., Manning R.J., Dubeau T.E., et al. Renal Disease related to waldenström macroglobulinaemia: incidence, pathology and clinical outcomes. *Br. J. Haematol.* 2016; 175(4): 623–630. DOI: 10.1111/bjh.14279
44. Motwani S.S., Herlitz L., Monga D., Jhaveri K.D., Lam A.Q., American Society of Nephrology Onco-Nephrology Forum. Paraprotein-related kidney disease: glomerular diseases associated with paraproteinemias. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2016; 11(12): 2260–2272. DOI: 10.2215/CJN.02980316
45. Garces A.H.I., Ang J.E., Ameratunga M., Chénard-Poirier M., Dolling D., Diamantis N., et al. A study of 1088 consecutive cases of electrolyte abnormalities in oncology phase I trials. *Eur. J. Cancer.* 2018; 104: 32–38. DOI: 10.1016/j.ejca.2018.08.019
46. Oronsky B., Caroén S., Oronsky A., Dobalian V.E., Oronsky N., Lybeck M., et al. Electrolyte disorders with platinum-based chemotherapy: mechanisms, manifestations and management. *Cancer. Chemother. Pharmacol.* 2017; 80: 895–907. DOI: 10.1007/s00280-017-3392-8
47. O'Donnell E.K., Raje N.S. Myeloma bone disease: pathogenesis and treatment. *Clin. Adv. Hematol. Oncol.* 2017; 15: 285–295.
48. Foreman J.W. Fanconi Syndrome. *Pediatr. Clin. North. Am.* 2019; 66(1): 159–167. DOI: 10.1016/j.pcl.2018.09.002
49. Darmon M., Vincent F., Canet E., Mokart D., Pène F., Kouatchet A., et al. Acute kidney injury in critically ill patients with haematological malignancies: results of a multicentre cohort study from the groupe de recherche en réanimation respiratoire en onco-hématologie. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30(12): 2006–2013. DOI: 10.1093/ndt/gfv372
50. Iff S., Craig J.C., Turner R., Chapman J.R., Wang J.J., Mitchell P., Wong G. Reduced estimated GFR and cancer mortality. *Am. J. Kidney. Dis.* 2014; 63(1): 23–30. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.07.008
51. Canet E., Zafrani L., Lambert J., Thieblemont C., Galicier L., Schnell D., et al. Acute kidney injury in patients with newly diagnosed high-grade hematological malignancies: impact on remission and survival. *PLoS One.* 2013; 8(2): e55870. DOI: 10.1371/journal.pone.0055870
52. Smirnov A.V., Rumyantsev A.S. Acute kidney disease. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2020; 24(1): 67–95 (In Russ., English abstract). DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
53. Jager K.J., Kovesdy C., Langham R., Rosenberg M., Jha V., Zoccali C. A single number for advocacy and communication-worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases. *Kidney. Int.* 2019; 96(5): 1048–1050. DOI: 10.1016/j.kint.2019.07.012
54. Garmanova T.N. Genetic causes of congenital diseases of the upper urinary tract. Literature review. *Ekspериментal'naya i Klinicheskaya Urologiya.* 2016; 2: 118–124 (In Russ., English abstract).
55. Goswami S., Pahwa N., Vohra R., Raju B.M. Clinical spectrum of hospital acquired acute kidney injury: A prospective study from Central India. *Saudi. J. Kidney. Dis. Transpl.* 2018; 29(4): 946–955. DOI: 10.4103/1319-2442.239650
56. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L., Hirst J.A., O'Callaghan C.A., Lasserson D.S., Hobbs F.D. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease — A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016; 11(7): e0158765. DOI: 10.1371/journal.pone.0158765
57. Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for End Stage Renal Disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists “Russian Dialysis Society”, Part 1. *Nephrology and Dialysis.* 2017; 19(S): 1–95 (In Russ.). DOI: 10.28996/1680-4422-2017-4Suppl-1-95
58. Oh D.J. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Ren. Fail.* 2020; 42(1): 154–165. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1721300
59. Li W., Yu Y., He H., Chen J., Zhang D. Urinary kidney injury molecule-1 as an early indicator to predict contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *Biomed. Rep.* 2015; 3(4): 509–512. DOI: 10.3892/br.2015.449
60. Kuzmin O.B., Zhezha V.V., Belaynin V.V., Buchneva N.V., Landar L.N., Serdyuk S.V. Diagnostic and prognostic value of renal tubular injury biomarkers NGAL, KIM-1, L-FABP in chronic kidney disease patients. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2017; 21(2): 24–32. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-2-24-32
61. Nikolov G., Boncheva M., Gruev T., Trajkovska K.T., Kostovska I. Urinary biomarkers for follow-up of renal transplantation — Where we are! *J. IMAB.* 2016; 22(2): 1139–1148. DOI: 10.5272/jimab.2016222.1139

Вклад авторов

Михайлова З. Д.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и 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 замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; подготовка работы к публикации.

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

Пивоваров Д. В.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и 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 замечания интеллектуального содержания; участие в научном дизайне; подготовка работы к публикации.

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

Пивоварова А. Р.

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 и ее окончательный вариант.

Author contributions

Mikhailova Z.D.

Conceptualisation — concept statement; development of key tasks and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of results.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; preparing the manuscript for publication.

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

Pivovarov D.V.

Conceptualisation — concept statement; development of key tasks and objectives.

Conducting research — data collection, analysis and interpretation of results.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout; preparing the manuscript for publication.

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

Pivovarov A.R.

Conceptualisation — statement and development of key tasks and objectives.

Conducting research — analysis and interpretation of results.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment.

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

Сведения об авторах / Information about the authors

Михайлова Зинаида Дмитриевна — доктор медицинских наук, доцент; консультант государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода».

<https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>

Пивоваров Дмитрий Викторович* — врач-терапевт государственного бюджетного учреждения здравоохранения Нижегородской области «Городская клиническая больница № 38 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода».

<https://orcid.org/0000-0002-6642-1364>

Контактная информация: e-mail: pivovarov121094@yandex.ru; тел.: +7 (999) 121-78-66;

ул. Чернышевского, д. 22, г. Нижний Новгород, 603000, Россия.

Пивоварова Альмира Рамильевна — студентка 6-го курса лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-1997-9621>

Zinaida D. Mikhailova — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Consulting Physician, City Clinical Hospital No. 38, Nizhny Novgorod.

<https://orcid.org/0000-0002-0926-6038>

Dmitrii V. Pivovarov* — Physician, City Clinical Hospital No. 38, Nizhny Novgorod.

<https://orcid.org/0000-0002-6642-1364>

Contact information: e-mail: pivovarov121094@yandex.ru; tel.: 7 (999) 121-78-66;

Chernyshevskogo str., 22, Nizhny Novgorod, 603000, Russia.

Al'mira R. Pivovarova — Graduate Student (6th year), Department of General Medicine, Izhevsk State Medical Academy.

<https://orcid.org/0000-0002-1997-9621>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ЛЕЧЕНИЕ ЛОКОРЕГИОНАРНОГО РЕЦИДИВА МЕЛАНОМЫ КОЖИ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

О. Н. Ганусевич¹, Т. Н. Нестерович^{2,*}, И. В. Федоркевич¹, А. С. Яковенко¹

¹ Учреждение «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»,
ул. Медицинская, д. 2, г. Гомель, 246012, Республика Беларусь

² Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет»,
ул. Ланге, д. 5, г. Гомель, 246000, Республика Беларусь

Аннотация

Цель: продемонстрировать интересный клинический случай лечения пациентки с внутрикожными метастазами меланомы.

Материалы и методы. Пациентке с внутрикожными метастазами меланомы было проведено комбинированное лечение, сочетающее фотодинамическую терапию (ФДТ) и иммунотерапию (внутрикожное введение иммунопрепарата в метастатические очаги).

Результаты. В статье приведено описание клинического случая лечения пациентки с локорегионарным рецидивом меланомы кожи (МК) левой голени. Учитывая распространенность патологического субстрата, наличие сопутствующей патологии, было принято решение об использовании двух методов лечения пациентки, сочетающих локальное воздействие и системный эффект: ФДТ и внутрикожное введение интерферона в метастатические очаги. Благодаря такому лечению удалось достичь стабилизации опухолевого процесса.

Заключение. Комбинированное лечение локорегионарного рецидива МК с применением ФДТ и внутриметастатических инъекций иммунопрепаратов возможно применять как альтернативу хирургическому вмешательству у соматически ослабленных пациентов при большой площади поражения внутрикожными метастазами, что позволит добиться стабилизации опухолевого процесса. В тех случаях, когда площадь локорегионарного внутрикожного рецидива у соматически компенсированных пациентов не позволяет провести оперативное лечение, предложенная нами методика может стать единственным возможным методом лечения.

Ключевые слова: меланома, внутрикожные метастазы, фотодинамическая терапия, иммунотерапия

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ганусевич О.Н., Нестерович Т.Н., Федоркевич И.В., Яковенко А.С. Лечение локорегионарного рецидива меланомы кожи (клинический случай). *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 105–112. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-105-112>

Поступила 30.03.2020

Принята после доработки 10.04.2020

Опубликована 29.06.2020

TREATMENT OF A LOCOREGIONAL RECURRENCE OF SKIN MELANOMA (A CLINICAL CASE)

Olga N. Ganusevich¹, Tatyana N. Nesterovich^{2,*}, Igor V. Fedorkevich¹, Aleksei S. Yakovenko¹

¹Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary,
Meditsinskaya str., 2, Gomel, 246012, Republic of Belarus

²Gomel State Medical University,
Lange str., 5, Gomel, 246000, Republic of Belarus

Abstract

Aim. To demonstrate an interesting clinical case of treating a patient with intradermal melanoma metastases.

Materials and methods. A patient with intradermal melanoma metastases was given a combined treatment including photodynamic therapy (PDT) and immunotherapy (intradermal administration of an immunological preparation into metastatic foci).

Results. A clinical case of a patient with a locoregional recurrence of skin melanoma (SM) of the left lower leg was described. Given the prevalence of the pathological substrate and the presence of concomitant pathologies, two treatment methods were selected – PDT and intradermal administration of interferon into metastatic foci. These methods provided both the local and systemic effect. As a result, the stabilisation of the tumour process was achieved.

Conclusion. Combined treatment of locoregional recurrences of skin melanoma using PDT and intrametastatic injections of immunopreparations can be used as an alternative to surgical intervention in somatically weakened patients with a large area of intradermal metastases, which will allow the tumour process to be stabilised. In cases where the area of locoregional intradermal recurrences in somatically compensated patients does not permit surgical treatment, the proposed technique may be the only possible treatment method.

Keywords: melanoma, intradermal metastases, photodynamic therapy, immunotherapy

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

For citation: Ganusevich O.N., Nesterovich T.N., Fedorkevich I.V., Yakovenko A.S. Treatment of Locoregional Recurrences of Skin Melanoma (a Clinical Case). *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(3): 105–112. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-105-112>

Submitted 30.03.2020

Revised 10.04.2020

Published 29.06.2020

Введение

Меланома кожи (МК) является третьей по частоте причиной внутрикожных метастазов после рака молочной железы и легкого. Внутрикожные метастазы относятся к локорегиональному рецидиву и могут регистрироваться в 2–18% случаев [1, 2].

Реализация данного метастазирования происходит как лимфогенным, так и гематогенным путем. Традиционно их подразделяют на два вида: сателлиты и транзитные метастазы, которые считаются локорегиональным рецидивом МК. Сателлиты расположены на расстоянии менее 2 см от основного очага, а транзитные ме-

тастазы располагаются в коже или подкожной клетчатке более чем в 2 см от первичной опухоли, но не далее уровня регионарных лимфатических узлов [2, 3].

Внутрикожные метастазы могут быть единичными или множественными, располагаться вблизи первичного очага или вдали от него. Как правило, представляют собой внутри- или подкожные узлы, окраска, величина и консистенция которых может быть различной. Проблема, с которой сталкивается врач-онколог при лечении пациентов с внутрикожными метастазами, — это наличие множественного характера поражения [3, 4]. В таких случаях применение хирургического

лечения зачастую оказывается невозможным. Использование же лучевой или химиотерапии малоэффективно. Показатели отдаленной выживаемости у этой категории больных не превышают 30%. Этим можно объяснить все больший интерес в применении фотодинамической терапии (ФДТ) в лечении пациентов с внутрикожными метастазами меланомы [3, 5]. Кроме того, в отличие от других злокачественных опухолей, МК способна демонстрировать склонность индуцировать иммунный ответ. В ткани меланомы часто присутствует лимфоцитарная инфильтрация, некоторые меланомы экспрессируют специфические антигены [6]. МК можно считать иммунотерapeutic опухолью и этим объяснить применение иммунотерапии в лечении данной нозологии.

Цель исследования: продемонстрировать интересный клинический случай лечения пациентки с внутрикожными метастазами меланомы.

Материалы и методы

Пациентке с внутрикожными метастазами меланомы было проведено комбинированное лечение, сочетающее ФДТ и иммунотерапию (внутрикожное введение иммунопрепарата в метастатические очаги).

Результаты и обсуждение

Приводим описание клинического случая.

Пациентка, 1944 года рождения, поступила в онкологическое отделение общей онкологии и реабилитации Гомельского областного клинического онкологического диспансера с диагнозом МК средней трети левой голени T4b N0 M0 IIC стадии. Из сопутствующей патологии у пациентки ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, имплантация искусственного водителя ритма в 2007 году, недостаточность аортального клапана I степени, трикуспидального клапана II степени, недостаточность кровообращения 2 А.

25.10.2016 г. пациентке было выполнено оперативное вмешательство в объеме радикального электрохирургического иссечения опухоли кожи средней трети левой голени. Гистологическое заключение (№ 76359–61 от 31.10.2016 г.): узловатая меланома с изъязвлением, 3-й уровень инвазии, толщина опухоли 25 мм, умеренное отложение пигмента, лимфоплазмозитарная инфильтрация по периферии опухоли выражена умеренно.

В апреле 2018 г. у пациентки диагностирован метастаз в области послеоперационного рубца. Других метастазов по данным инструментальных методов обследования не выявлено. Было выполнено оперативное вмешательство в объеме иссечения послеоперационного рубца с метастатическим очагом.

Спустя 2 месяца, в июне 2018 г., у пациентки диагностировано дальнейшее прогрессирование меланомы в виде локорегионарного рецидива, представлено на рисунке 1.

При осмотре: на коже задней поверхности левой голени, в нижней и средней трети, имеется бугристость кожных покровов в виде сливающихся друг с другом опухолевых узлов красно-багрового цвета с цианотичными вкраплениями, образующими опухолевый инфильтрат, приподнятый над окружающей кожей до 0,5–0,8 см в высоту, длиной 10–11 см и занимающий 1/3 окружности голени. По периферии от описанного инфильтрата имеются также одиночные метастатические очаги до 0,3–0,5 см в диаметре красно-синего цвета. Выше инфильтрата имеется окрепший послеоперационный рубец длиной до 12 см. Кожа и мягкие ткани верхней трети голени, коленного сустава, бедра без признаков опухолевого поражения. Паховые лимфоузлы не увеличены (овальной формы, мягко-эластичной консистенции, до 1,5–1,7 см). По результатам цитологического исследования из опухолевых узелков — клетки меланомы. Других метастатических очагов не было выявлено.

Учитывая местно-распространенный локализованный патологический субстрат, наличие сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у пациентки, принято решение об использовании двух методов, сочетающих локальное воздействие и системный эффект: ФДТ и внутрикожное введение интерферона в метастатические очаги. ФДТ выполнялась под спинномозговой анестезией, учитывая необходимость воздействия несколькими полями.

В первый день проводился сеанс ФДТ с препаратом тринатриевой солью хлорина E₆ из расчета 2 мг/кг. Поля облучения при первом сеансе ФДТ представлены на рисунке 2.

На следующий день после ФДТ проводилась внутриметастатическая иммунотерапия. Применяли интерферон альфа-2b в суммарной дозе от 9 до 18 миллионов ЕД. В день введения иммунопрепарата у пациентки отмечалась гипертермия до 38,0–38,5 °С. Других побочных эффектов зарегистрировано не было. Доза препарата определялась площадью патологического процесса. При уменьшении зоны поражения доза уменьшалась.

Всего было выполнено 3 сеанса такого комбинированного лечения в период с июня по ноябрь 2018 года. Интервалы между сеансами зависели от времени, необходимого для эпителизации зон некрозов (зоны некрозов и эпителизации представлены на рисунке 3).



*Рис. 1. Локорегионарный рецидив меланомы кожи в июне 2018 г.
Fig. 1. A locoregional recurrence of skin melanoma in June 2018.*



*Рис. 2. Поля облучения первого сеанса ФДТ.
Fig. 2. Irradiation fields during the first PDT session.*



*Рис. 3. Вид рецидива с зонами некрозов и эпителизации.
Fig. 3. The locoregional recurrence with the zones of necrosis and epithelisation.*

Для терапии воспаления в зоне воздействия ФДТ применялось местное противовоспалительное лечение.

В декабре 2018 и марте 2019 года у пациентки отмечено появление двух метастатических очагов в мягких тканях голени в зоне послеоперационного рубца размерами до 5–8 мм. Было выполнено их иссечение.

В июле 2019 года пациентке выполнено ФДТ сохраняющихся внутрикожных диссеминатов.

По данным инструментальных методов обследования (компьютерная томография, ультразвуковое исследование) у пациентки не выявлено данных за прогрессирование опухолевого процесса по состоянию на февраль 2020 года.

Благодаря комбинированному воздействию на зону локорегионарного рецидива удалось достичь стабилизации опухолевого процесса, что можно считать удовлетворительным результатом.

Заключение

В последние десятилетия активно изучается применение ФДТ в лечении пациентов с МК. В основе метода лежит способность фотосенсибилизаторов в сочетании со световым облучением определенной длины волны вызывать деструкцию опухолевой ткани. Положительные результаты получены при лечении рака кожи, внутрикожных метастазов меланомы, рака молочной железы. В качестве фотосенсибилизаторов применяются различные препараты, в нашей практике мы применяли тринатриевую соль хлорина E_6 , которая избирательно накапливается в злокачественных опухолях и при локальном воздействии монохроматического света с длиной волны 666 нм обеспечивает фотосенсибилизирующий эффект, приводящий к повреждению опухолевой ткани. Препарат быстро выводится из организма: спустя 24 часа после внутривенного введения в крови обнаруживаются следовые количества фотосенсибилизатора [3, 7].

Внутриметастатическая иммунотерапия имеет преимущества по сравнению с системной, поскольку позволяет доставлять более высокую дозу препарата, тем самым повышая эффективность и снижая токсичность лечения. При введении препарата предпочтительно вводить через одно место инъекции, направляя иглу в разные стороны. Это позволяет предотвратить

вытекание препарата через дополнительные проколы во время инъекции [4, 8, 9]. Наиболее частым побочным эффектом (85%) при применении внутриметастатической иммунотерапии являются гриппоподобные симптомы (гипертермия). Для лечения пациентки мы решили комбинировать два метода лечения, учитывая объем поражения, возраст и сопутствующую патологию. Из побочных эффектов в описанном нами случае отмечалась гипертермия в день введения иммунопрепарата. Развивающиеся после ФДТ очаги некроза не требуют особого лечения, а только предотвращения инфицирования ран.

Выводы

Комбинированное лечение локорегионарного рецидива МК с применением ФДТ и внутриметастатических инъекций иммунопрепаратов возможно применять как альтернативу хирургическому вмешательству. Это допустимо у соматически ослабленных пациентов при большой площади поражения внутрикожными метастазами и позволяет добиться стабилизации опухолевого процесса. В тех случаях, когда площадь локорегионарного внутрикожного рецидива у соматически компенсированных пациентов не позволяет провести оперативное лечение, предложенная нами методика может стать единственным возможным методом лечения.

Соответствие принципам этики

Соответствие принципам этики Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая и фотоматериалов (дата подписания 26.07.2018 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 participate in the study and to publish the clinical case and photomaterials (signed 26.07.2018).

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

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

Литература

1. Михеева О.Ю., Титов К.С., Серяков А.П., Ламоткин И.А., Драпун С.В. Метастатическое поражение кожи при меланоме. *Злокачественные опухоли*. 2016; (3): 37–43. DOI: 10.18027/2224-5057-2016-3-37-43
2. Филоненко Е.В., Серова Л.Г., Урлова А.Н. Фотодинамическая терапия больных с внутрикожными метастазами меланомы. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2015; 4(2): 22–25. DOI: 10.24931/2413-9432-2015-4-2-22-25
3. Закурдыева И.Г., Каплан М.А., Капинус В.Н., Боргуль О.В. Фотодинамическая терапия в комбинированном лечении транзитных метастазов меланомы в кожу и мягкие ткани. *Радиация и риск (Бюллетень Национального радиационно-эпидемиологического регистра)*. 2013; 22(2): 77–83.
4. Sloot S., Rashid O.M., Zager J.S. Intraleisional therapy for metastatic melanoma. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2014; 15(18): 2629–2639. DOI: 10.1517/14656566.2014.967682
5. Naidoo C., Kruger C.A., Abrahamse H. Photodynamic therapy for metastatic melanoma treatment: a review. *Technol. Cancer. Res. Treat.* 2018; 17: 1533033818791795. DOI: 10.1177/1533033818791795
6. Анохина Е.М., Новик А.В., Проценко С.А., Балдуева И.А., Семиглазова Т.Ю., Семенова А.И. и др. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. *Вопросы онкологии*. 2018; 64(3): 388–393.
7. Шейко Е.А., Сустретов В.А., Шихлярова А.И. Фотодинамическая терапия в онкологии кожи (обзор литературы). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 10(4): 658–665.
8. Faries M.B. Intraleisional immunotherapy for metastatic melanoma: the oldest and newest treatment in oncology. *Crit. Rev. Oncog.* 2016; 21(1–2): 65–73. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2016017124
9. Agarwala S.S. Intraleisional therapy for advanced melanoma: promise and limitation. *Curr. Opin. Oncol.* 2015 Mar; 27(2): 151–156. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000158

References

1. Mikheeva O.Y., Titov K.S., Seryakov A.P., Lamotkin I.A., Drapun S.V. Melanoma skin metastasis. *Malignant Tumours*. 2016; (3): 37–43 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18027/2224-5057-2016-3-37-43
2. Filonenko E.V., Serova L.G., Urlova A.N. Photodynamic therapy in patients with skin metastases of melanoma. *Photodynamic Therapy And Photodyagnosis*. 2015; 4(2): 22–25 (In Russ., English abstract). DOI: 10.24931/2413-9432-2015-4-2-22-25
3. Zakurdyeva I.G., Kaplan M.A., Kapinus V.N., Borgul O.V. Efficacy of photodynamic therapy in combined treatment of in-transit melanoma metastases in skin and soft tissues. *Radiatsiya I Risk (Byulleten' Natsional'nogo Radiatsionno-Epidemiologicheskogo Registra)*. 2013; 22(2): 77–83 (In Russ., English abstract).
4. Sloot S., Rashid O.M., Zager J.S. Intraleisional therapy for metastatic melanoma. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2014; 15(18): 2629–2639. DOI: 10.1517/14656566.2014.967682
5. Naidoo C., Kruger C.A., Abrahamse H. Photodynamic therapy for metastatic melanoma treatment: a review. *Technol. Cancer. Res. Treat.* 2018; 17: 1533033818791795. DOI: 10.1177/1533033818791795
6. Anokhina E.M., Novik A.V., Protsenko S.A., Baldueva I.A., Semiglazova T.Yu., Semenova A.I., et al. Ipilimumab in patients with disseminated melanoma: the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology Expanded Access Program experience. *Voprosy Onkologii*. 2018; 64(3): 388–393 (In Russ., English abstract).
7. Sheiko E.A., Sustretov V.A., Shihlyarova A.I. Photodynamic skin therapy in oncology (literature review). *Mezhdunarodnyi Zhurnal Prikladnykh i Fundamental'nykh Issledovaniy*. 2015; 10(4): 658–665 (In Russ., English abstract).
8. Faries M.B. Intraleisional immunotherapy for metastatic melanoma: the oldest and newest treatment in oncology. *Crit. Rev. Oncog.* 2016; 21(1–2): 65–73. DOI: 10.1615/CritRevOncog.2016017124
9. Agarwala S.S. Intraleisional therapy for advanced melanoma: promise and limitation. *Curr. Opin. Oncol.* 2015 Mar; 27(2): 151–156. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000158

Вклад авторов

Ганусевич О.Н.

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

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

Подготовка и редактирование текста — составление черновика рукописи, 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.

Нестерович Т.Н.

Разработка концепции — формулировка и развитие ключевых целей и задач.

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

Подготовка и редактирование текста — критический пересмотр с внесением ценного замечания интеллектуального содержания, подготовка, создание опубликованной работы.

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

Федоркевич И.В.

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

Проведение исследования — проведение исследований, сбор данных.

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

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

Яковенко А.С.

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

Проведение исследования — проведение исследований, сбор данных.

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

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

Author contributions

Ganusevich O.N.

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

Conducting research — conducting research, data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript, 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.

Nesterovich T.N.

Conceptualisation — formulation and development of key goals and objectives.

Conducting research — conducting research, data collection, analysis and interpretation.

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

Fedorkevich I.V.

Conceptualisation — concept formulation; formulation and 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, 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 A.S.

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

Conducting research — conducting research, data collection.

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.

Сведения об авторах / Information about the authors

Ганусевич Ольга Николаевна — врач-онколог-хирург онкологического отделения общей онкологии и реабилитации учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0003-2202-2254>

Нестерович Татьяна Николаевна* — ассистент кафедры онкологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0001-5692-1042>

Контактная информация: e-mail: nesterovichtanya10@gmail.com; тел. 810-375-0232-49-11-54;

ул. Медицинская, д. 2, г. Гомель, 246012, Республика Беларусь.

Федоркевич Игорь Владимирович — врач-онколог-хирург, заведующий онкологическим отделением общей онкологии и реабилитации учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0002-7695-8042>

Яковенко Алексей Сергеевич — врач-онколог-хирург онкологического отделения общей онкологии и реабилитации учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», Республика Беларусь.

<https://orcid.org/0000-0003-3596-2667>

Olga N. Ganusevich — Surgical Oncologist, Oncology Department of General Oncology and Rehabilitation, Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0003-2202-2254>

Tatyana N. Nesterovich* — Research Assistant, Oncology Department, Gomel State Medical University, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0001-5692-1042>

Contact information: e-mail: nesterovichtanya10@gmail.com; tel. 810-375-0232-49-11-54;

Meditinskaya str., 2, Gomel, 246012, Republic of Belarus.

Igor V. Fedorkevich — Surgical Oncologist, Departmental Head, Oncology Department of General Oncology and Rehabilitation, Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0002-7695-8042>

Aleksei S. Yakovenko — Surgical Oncologist, Oncology Department of General Oncology and Rehabilitation, Gomel Regional Clinical Oncology Dispensary, Republic of Belarus.

<https://orcid.org/0000-0003-3596-2667>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ С ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ, ОСЛОЖНИВШЕЙСЯ СВЕРХХРАНИЕМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ РАЗРЫВОМ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК, В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ЦЕНТРЕ ТРЕТЬЕГО УРОВНЯ

Н. В. Мингалева¹, Т. Б. Макухина^{1,2,*}, Е. С. Лебеденко^{1,2}, Т. А. Аникина²,
М. Д. Котлева², Р. А. Бана², К. В. Гончаренко², Т. Б. Золотова²

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
«Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края,
ул. Красных партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия

Аннотация

Цель. Изучить возможности длительного пролонгирования беременности при сверххранении преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) у пациентки с вращением плаценты и эффективность мультидисциплинарного подхода при наличии сочетанной акушерской патологии в стационаре третьего уровня.

Результаты. Представлен клинический случай преждевременного разрыва плодных оболочек в сроке 22⁺⁶ недели беременности у пациентки с двумя рубцами на матке после кесаревых сечений и вращением плаценты. В перинатальном центре третьего уровня беременность пролонгирована до срока 36⁺³ недель. Длительность периода от ПРПО до родоразрешения составила 96 дней. В условиях временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий выполнено плановое донное кесарево сечение, метропластика. Кровопотеря составила 75 мл/кг. Гистологически подтверждена *placenta increta*, без хориоамнионита. Пациентка находилась в отделении реанимации двое суток, на восьмые сутки выписана домой. Оценка новорожденного по шкале Апгар 6/6 баллов. В течение 2 суток новорожденному проводилась респираторная поддержка в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ); диагностирована врожденная пневмония и гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы (ЦНС) 1 ст.; переведен на второй этап выхаживания.

Заключение. Мультидисциплинарный подход, использование высоких технологий в условиях перинатального центра третьего уровня позволяют снизить перинатальные потери, оказать высококвалифицированную помощь пациенткам с повышенным риском массивной кровопотери с возможностью выполнения органосохраняющего объема операции при родоразрешении и полноценной реабилитацией в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек, вращение плаценты, перинатальный центр третьего уровня

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мингалева Н.В., Макухина Т.Б., Лебеденко Е.С., Аникина Т.А., Котлева М.Д., Бана Р.А., Гончаренко К.В., Золотова Т.Б. Ведение беременности с вращением

плаценты, осложнившейся сверхранным преждевременным разрывом плодных оболочек, в перинатальном центре третьего уровня. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 113–124. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-113-124>

Поступила 29.03.2020

Принята после доработки 08.04.2020

Опубликована 29.06.2020

MANAGEMENT OF GESTATION WITH ABNORMAL INVASIVE PLACENTA COMPLICATED BY AN EXTRA-PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES IN A TERTIARY PERINATAL CENTRE

Nataliya V. Mingaleva¹, Tatiana B. Makukhina^{1,2,*}, Elena S. Lebedenko^{1,2}, Tat'yana A. Anikina², Marina D. Kotleva², Rasul A. Bana², Kristina V. Goncharenko², Tamara B. Zolotova²

¹Kuban State Medical University,
Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

²Regional Clinic Hospital No. 2,
Krasnykh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

Abstract

Aim. Assessment of methods for prolonging gestation after an extra-preterm premature rupture of membranes (PROM) in a patient with abnormal invasive placenta and the efficacy of a multidisciplinary approach for treatment of a combined obstetric pathology in a tertiary perinatal centre.

Results. A clinical case is reported of PROM at 22⁺⁶ weeks' gestation in a patient with two caesarean scars on the uterus and abnormal invasive placenta. In a tertiary perinatal centre, pregnancy was prolonged to 36⁺³ weeks' term. The period between PROM and delivery was 96 days. A planned caesarean section and metroplasty were performed in the setting of temporary balloon occlusion of common iliac arteries. Blood loss was 75 mL/kg. *Placenta increta* without chorioamnionitis was confirmed histologically. The patient stayed in the intensive care unit for two days and was discharged home on the 8th day. The newborn was assigned the Apgar score of 6/6. For two days, ventilatory support was rendered in a neonatal intensive care unit. The newborn was diagnosed with congenital pneumonia, the first-degree hypoxic-ischemic damage of the central nervous system and transferred to the second phase of nursing.

Conclusions. A multidisciplinary approach and high technology facilities in the setting of a tertiary perinatal centre allow to reduce perinatal losses and provide high-quality care to patients with an increased risk of massive blood loss with the capacity to manage organ-preserving operative delivery with full rehabilitation in the postoperative period.

Keywords: premature rupture of membranes, abnormal invasive placenta, tertiary perinatal centre

Conflict of interest: authors declared no conflict of interest.

For citation: Mingaleva N.V., Makukhina T.B., Lebedenko E.S., Anikina T.A., Kotleva M.D., Bana R.A., Goncharenko K.V., Zolotova T.B. Management of Gestation with Abnormal Invasive Placenta Complicated by an Extra-preterm Premature Rupture of Membranes in a Tertiary Perinatal Centre. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(3): 113–124. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-113-124>

Submitted 29.03.2020

Revised 08.04.2020

Published 29.06.2020

Введение

Современный период характеризуется беспрецедентным снижением рождаемости и превышением естественной убыли населения над рождаемостью [1]. Такая демографическая ситуация диктует необходимость максимальной концентрации организационных, материальных, интеллектуальных ресурсов для снижения перинатальных потерь.

Преждевременные роды, особенно ранние и очень ранние, прогнозируемы в отношении мертворождения в 8–13 раз чаще, чем роды при доношенной беременности [2]. Число случаев ранней неонатальной смертности при недоношенности может составлять 60–70%. У половины недоношенных новорожденных выявляются тяжелые неврологические заболевания, нарушения зрения, слуха серьезные респираторные расстройства [2]. В рамках трехуровневой системы организации службы родовспоможения в Краснодарском крае можно выделить Перинатальный центр в структуре государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ № 2»), относящийся к учреждению высшего уровня, где принимают беременных с самой тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологией [3]. Мультидисциплинарный подход позволяет завершить беременность рождением детей при сочетанной патологии с высоким риском перинатальных потерь. Эффективность действующей модели иллюстрируют представленный клинический случай.

Цель: изучить возможности длительного prolongирования беременности при сверххранении преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) у пациентки с вращением плаценты и эффективность мультидисциплинарного подхода при наличии сочетанной акушерской патологии в стационаре третьей группы.

Результаты и обсуждение

Пациентка У., 39 лет. Текущая беременность — седьмая. Ранее: 2002 г. — роды срочные на 40-й неделе без осложнений (вес = 3150,0); 2009 г. — кесарево сечение (КС) на 34-й неделе в связи с родовым излитием околоплодных вод, двойня (1-й — вес = 1950,0, умер через 2,5 месяца в связи с врожденным пороком сердца; 2-й — вес = 1900,0, жив); 2014 г. — КС на 39-й неделе без осложнений (вес = 4150,0); 3 искусственных аборта (2002, 2010, 2017 гг.) без осложнений. Инфекционный, аллергологический, гемотрансфузионный, онкологический, тромботический анамнез (личный, семейный) не отягощены.

Течение беременности

В сроке 5 недель обнаружена локализация плодного яйца в области рубца после КС — от прерывания беременности отказалась; две госпитализации по поводу угрожающего выкидыша: в 5–6 недель и в 16–17 недель беременности. Принимала дюфастон по назначению гинеколога с 5-й до 18-й недели, утрожестан с 16 недель беременности. 19.09.2019 г. в сроке 22⁺⁶ недели госпитализирована в связи с ПРПО в Краевой перинатальный центр государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Детская краевая клиническая больница» Министерства здравоохранения Краснодарского края (Перинатальный центр ГБУЗ «ДККБ») — от прерывания беременности отказалась. Выполнена профилактика респираторного дистресс-синдрома (дексаметазон курсовой дозой 24 мг внутримышечно). Посев из цервикального канала — обильный рост *Enterococcus faecalis*, проведен курс антибактериальной терапии (ампициллина-сульбактам 4,5 г/сут внутривенно № 7); токолиз нифедипином в течение 2 дней (после информированного согласия пациентки).

В связи с проведением плановых профилактических и санитарно-противоэпидемических мероприятий в Перинатальном центре ГБУЗ «ДККБ» с 10.10.2019 г. переведена в ГБУЗ «ККБ № 2» г. Краснодара.

Осмотр в стационаре ГБУЗ «ККБ № 2»: кристаллы околоплодных вод в отделяемом влагалища не обнаружены, в крови отсутствуют маркеры системной воспалительной реакции (повышение уровня лейкоцитов, С-реактивного белка, прокальцитониновый тест). Предполагаемая масса плода — 0,600 кг. Срок беременности — 25⁺³ недель. По данным ультразвукового исследования (УЗИ): предлежание плаценты, вращение плаценты.

Принято решение проводить выжидательную тактику ведения беременности в стационаре согласно Клиническому протоколу 2013 г. [4].

Наблюдение в стационаре включало:

- мониторинг каждые 4 часа с отметкой в истории болезни: температуры тела, частоты сердечных сокращений (ЧСС) пациентки, артериального давления (АД) пациентки, ЧСС плода, тонуса матки, наличия схваток, выделений из половых путей, смены подкладных, высоты дна матки, окружности живота и санитарной обработки палаты;

- общеклинические исследования: общий анализ крови (ОАК) — не реже 1 раза в 2 дня, общий анализ мочи (ОАМ) — ежедневно, определение

С-реактивного белка (СРБ) — не реже 1 раза в 10 дней, коагулограмма — не реже 1 раза в 10 дней, тест с прокальцитонином — однократно при поступлении;

- посевы на флору из цервикального канала № 4 и мочи № 2;

- мониторинг состояния плода: ультразвуковая оценка индекса амниотической жидкости (ИАЖ) и доплерометрия маточно-плацентарно-плодового кровотока (ДМ) — не реже 1 раза в 3 дня, фетометрия — каждые 2 недели, магнитно-резонансная томография на сроке 30–31 неделя беременности.

Данные мониторинга беременности в стационаре

СРБ, лейкоциты и лейкоформула крови в течение всего времени наблюдения до родов — в норме.

В посеве из цервикального канала при поступлении получен обильный рост *Escherichia coli*, в последующих трех посевах из цервикального канала и двух посевах мочи — роста аэробных и факультативно анаэробных микроорганизмов не выявлено, посев на стрептококк группы В при поступлении — отрицательный.

ИАЖ — от 8,5 до 10 см, с 16.12.2019 г. (35⁺³ недель) отмечено нарастание маловодия (ИАЖ = 5 см), в связи с чем назначен ежедневный контроль ИАЖ. ДМ (норма), МРТ заключение: *placenta percreta*.

Проведена консультация эндокринолога, диагностирован гестационный сахарный диабет, назначена диетотерапия с контролем гликемии.

Терапия

С учетом данных посева из цервикального канала при поступлении проведен повторный курс антибактериальной терапии ампициллина сульбактамом 3,0 г/сут внутривенно 10 дней, далее — наблюдение, компрессионный трикотаж, препараты железа.

Срок/Метод родоразрешения

Плановое родоразрешение выполнено под регионарной длительной эпидуральной анестезией (ДЭА) 23.12.2019 г. в сроке 36⁺³ недель в рентген-операционной с привлечением рентген-хирурга, врача-трансфузиолога, врача-неонатолога. Интраоперационно выполнена временная окклюзия (баллонная вазодилатация) обеих общих подвздошных артерий доступом через правую и левую общие бедренные артерии. Общее время окклюзии составило 40 минут. При донном КС извлечен мальчик весом 3100,0 с оценкой по шкале Апгар 6/6 баллов с признаками недоно-

шенности (низкое пупочное кольцо, выраженная исчерченность ладоней и стоп, обильная смазка). Далее выполнена метропластика. Дополнительный гемостаз плацентарной площадки. Перевязка восходящих ветвей маточных артерий. Управляемая баллонная тампонада матки. Хирургическая стерилизация. Кровопотеря составила 5000 мл (75 мл/кг). Возмещение кровопотери с использованием аппарата Cell-Saver: сбор из операционной раны 3500 мл аутокрови, отмывание аутоэритроцитов 6000 мл физиологического раствора хлорида натрия и реинфузия 1500 мл аутоэритроцитов. Дополнительно: трансфузия донорских компонентов крови (свежезамороженной плазмы (СЗП) 1060 мл, эритроцитсодержащих сред — 1422 мл). Общий объем инфузии составил: кристаллоидов — 6000 мл, коллоидов — 2500 мл. Переведена в отделение анестезиологии и реанимации (АРО).

Исход для матери

После двух суток наблюдения в отделении реанимации (АРО), где проводилась антибактериальная терапия в лечебном режиме (эртапенем), профилактика венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО), симптоматическая, антианемическая терапия, переведена в физиологическое отделение. На третьи сутки при отсутствии признаков гематометры по данным УЗИ малого таза (М-эхо полости матки = 8×8×9 мм), в связи с нарастанием уровня СРБ (до 148 мг/л), выполнена вакуум-аспирация содержимого матки. Выписана на восьмые сутки после родов 31.12.2019 г. При выписке рекомендован эноксапарин натрия 40 мг подкожно 1 раз в сутки 6 недель после родов, препараты железа.

Заключительный диагноз: «Беременность 36 недель Предлежание плаценты. Приращение плаценты. Два рубца на матке после двух КС. ПРПО. Длительный безводный период (19.09–23.12.2019 г. — 96 дней). Гестационный сахарный диабет. Хронический пиелонефрит, ремиссия. Нижнесрединная лапаротомия с обходом пупка слева. Донное КС. Временная окклюзия (баллонная дилатация) общих подвздошных артерий. Метропластика. Перевязка восходящих ветвей маточных артерий. Хирургическая стерилизация по Мадленеру. Управляемая баллонная тампонада матки. Дренаж брюшной полости. Послеродовая субинволюция матки. Вакуум-аспирация содержимого полости матки на третьи сутки после родоразрешения».

Протоколы гистологического исследования:

Фрагмент миометрия (№ 115378-81 от 31.12.2019 г.) — *placenta increta* (врастание терминальных ворсин на 0,5 см).

Плацента (№ 115382-87 от 31.12.2019 г.) — хроническая плацентарная недостаточность 2-й степени, кровоизлияния и повышенное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве с наличием очагов гиповаскуляризации, афункциональных зон сближения ворсин, с очагами ишемических инфарктов и вращением терминальных ворсин в миометрий на 0,5 см.

Исход для плода

При рождении состояние тяжелое за счет дыхательных расстройств, потребовавших респираторной поддержки, неврологической симптоматики в виде синдрома угнетения ЦНС на фоне недоношенности и внутриутробной гипотрофии. Проводилась СРАР-терапия (Continuous Positive Airway Pressure) двое суток, далее — самостоятельное дыхание. Частичное парентеральное питание (дотация белка, жира).

Данные нейросонографии: транзиторная дилатация боковых желудочков, перивентрикулярная ишемия.

Эхокардиография (первые сутки): Функционирующее овальное окно. Открытый артериальный проток.

Осмотр невролога: гипоксически-ишемическое поражение ЦНС 1 ст.

Посев на микрофлору из зева роста аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов не дал.

Рентгенография легких: правосторонняя пневмония.

Заключительный диагноз новорожденного: «Врожденная пневмония, тяжелое течение. Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС 1 ст. Недоношенность 36 недель. Синдром новорожденного от матери с гестационным сахарным диабетом. Неонатальная желтуха».

На восьмые сутки ребенок переведен на второй этап выхаживания в отделение патологии новорожденных детей (с инфекционной патологией) филиала Перинатального центра (ОПН ФПЦ). При переводе состояние ребенка тяжелое за счет умеренных дыхательных расстройств, неврологической симптоматики в виде угнетения. Мышечный тонус снижен, рефлексы вызываются с истощением, преобладает общее угнетение ЦНС.

Уникальность представленного случая заключается прежде всего в длительности успешного пролонгирования беременности при ПРПО в сроке сверххранения преждевременных родов. Согласно Протоколу The American College of

Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2013 г. [5] ПРПО в сроках 14–24 недели беременности рассматривается как осложнение, возникшее до периода жизнеспособности плода, в этом случае рекомендуется прерывание беременности; как альтернативный вариант у стабильных пациенток — консервативная тактика. При консервативном подходе риск внутриутробной гибели плода составляет 31%. Согласно отечественному Протоколу 2013 г. [4], хотя после 22 недель плод и считается жизнеспособным, но прогноз до достижения срока 24 недель также неблагоприятен. По данным ACOG [5] частота сверххраненного ПРПО составляет 4:1000 беременностей, из них до 75% прерывается в ближайшие 2 недели. Склеивание плодных оболочек с последующим накоплением околоплодных вод встречается с частотой от 2,8 до 13%. При пролонгировании беременности в 38% случаев развивается хориоамнионит, в 11% — эндометрит и в 1% — сепсис [5]. Весьма опасно для пациенток с ПРПО присоединение интеркуррентной инфекции, поскольку беременность (особенно второй и третий триместры) является фактором риска тяжелого течения вирусных инфекций и развития осложнений, сопровождающихся высокой летальностью [6].

Позиция относительно целесообразности токолиза при ПРПО неоднозначна. Согласно отечественному Протоколу 2013 г. [4] и данным ACOG 2016 г. [7] кратковременный токолиз возможен на период профилактики респираторного дистресс-синдрома. Британский протокол 2019 г. [8] более категоричен. Опираясь на исследования виз базы Cochrane, Протокол отмечает, что токолиз при ПРПО не улучшает перинатальные исходы, но повышает риск хориоамнионита, низкой оценки по шкале Апгар, необходимости респираторной поддержки новорожденных, в связи с чем не должен применяться (уровень доказательности 1++, степень рекомендаций А).

В литературе опубликовано значительное количество работ, посвященных отсроченному родоразрешению при ПРПО. В работе И. В. Курносенко [9] анализировались 44 случая преждевременных родов при ПРПО, перинатальная смертность составила 29,5%, а максимальная длительность безводного периода — 42 суток. Е. Baser [10] изучил 206 случаев ПРПО с последующей консервативной тактикой в разных сроках беременности. Автор установил, что максимальные сроки пролонгирования беременности имели место, если ПРПО происходил между 24⁺⁰ и 28⁺⁶⁻⁷ неделями и составляли 24,5 ± 18,9 дня. Однако в данной работе предложение плаценты являлось критерием исключения из анализа. D. Drassinower [11] представил анализ

1596 случаев, из которых у 206 пациенток беременность пролонгировалась не менее чем на 4 недели, но ни в одном случае более 59 дней.

Вопрос об оптимальной тактике ведения при ПРПО в сроках до 24 недель беременности включительно остается спорным. В Протоколе «Преждевременные роды» (ПР) [4] отмечено, что выбор тактики должен быть оформлен в виде информированного согласия пациентки, с учетом возможных противопоказаний к пролонгированию беременности. Указывается на нецелесообразность пролонгировать такую беременность свыше 28 недель ввиду высокого риска тяжелых инфекционных неонатальных осложнений. Протокол ACOG [5] предусматривает амбулаторное наблюдение в сроках до жизнеспособности плода и указывает на ограниченность доказательной базы относительно целесообразности применения антибиотиков и кортикостероидов у данных пациенток.

Большинство работ сфокусировано на изучении рисков инфекционных осложнений. В работе E. Baser [10] хориоамнионит развился в 17% наблюдений при средней длительности безводного периода $15,1 \pm 13,8$ дня. По данным D. Drassinower [11] частота манифестного хориоамнионита составляет от 15 до 25%, а субклинические формы — значительно чаще. В протоколе ACOG [5] указано, что развитие хориоамнионита коррелирует с длительностью промежутка времени от ПРПО, а частота составляет от 13 до 60%. Эндометрит (без учета срока гестации) развивается с частотой от 2 до 13%, отслойка плаценты — от 4 до 12%. К прочим осложнениями ПРПО относят неправильное положение плода, выпадение петель пуповины, осложнения в неонатальном периоде (связанные с недоношенностью, гипоплазия легких, скелетные деформации, связанные с маловодием). Хориоамнионит повышает частоту развития детского церебрального паралича после рождения [5].

В представленном клиническом случае, благодаря тщательному мониторингу инфекционного статуса пациентки и строгому соблюдению гигиенических мероприятий, удалось предотвратить развитие хориоамнионита, что подтверждено гистологическим исследованием плаценты. Тем не менее в послеоперационном периоде отмечалось повышение уровня СРБ. Несмотря на отсутствие гематометры по данным УЗИ, нарастание маркеров системной воспалительной реакции явилось основанием для дополнительного вмешательства (вакуум-аспирации полости матки) с целью профилактики эндометрита. Данный сценарий мог быть связан с травматич-

ностью оперативного родоразрешения на фоне массивной кровопотери у пациентки с вращением плаценты.

Сочетание ПРПО с предлежанием и приращением плаценты у пациентки с двумя рубцами на матке выделяет этот случай в особую категорию, повышая как перинатальные, так и акушерские риски. При нормально протекающей беременности наблюдаются физиологические изменения в коагуляционном звене и системе фибринолиза (увеличение концентрации факторов свертывания крови, продуктов деградации фибрина, уровня плазминогена, уменьшения количества антитромбина III, тканевого активатора плазминогена, количества тромбоцитов) [12]. Длительное пребывание в стационаре является независимым фактором риска венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и должно приниматься во внимание при выборе тактики ведения пациенток с предлежанием/приращением плаценты [13]. Учитывая сочетанный акушерский и перинатальный риск, согласно действующему отечественному клиническому протоколу [4], несмотря на отсутствие кровянистых выделений из половых путей, была выбрана выжидательная тактика в условиях стационара. В рассматриваемой клинической ситуации пациентке с целью профилактики ВТЭО был назначен компрессионный трикотаж.

Вопрос об оптимальном сроке родоразрешения при ПРПО в сроках до 24 недель беременности включительно остается спорным. Британский протокол [8] при отсутствии противопоказаний рекомендует пролонгировать беременность, осложнившуюся ПРПО, до 37 недель. Исходы для новорожденных ассоциированы с развитием респираторного дистресса, бронхопульмональной дисплазии, внутрижелудочковых кровоизлияний, ретинопатии недоношенных, некротического энтероколита, перивентрикулярной лейкомаляции и сепсиса новорожденных.

Согласно данным E. Baser [10] оптимальная длительность периода от ПРПО до родов для наилучших неонатальных исходов составила 34,5 дня (чувствительность 70%, специфичность 84%) между 24^{+0-7} и 28^{+6-7} недель и 11,0 дня между 29^{+0-7} и 31^{+6-7} недель (чувствительность 68%, специфичность 85%). D. Drassinower [11] исследовал риск развития неонатального сепсиса в зависимости от длительности периода от ПРПО до родов. У пациенток с длительностью пролонгирования беременности более 4 недель неонатальный сепсис развивался реже (6,8% против vs 17,2%, relative risk (RR) 0,40; 95% доверительный интервал

0,24–0,66). Между тем выявлена достоверная связь между более ранним сроком беременности на момент излития околоплодных вод и развитием неонатального сепсиса. Автором сделан вывод: поскольку ранние преждевременные роды (ПР) ассоциированы с неблагоприятными неонатальными исходами, а пролонгирование беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек (ПРПО) не повышает риск неонатального сепсиса, то для пациенток с ПРПО ранее 34-й недели предпочтительна выжидательно-консервативная тактика.

Между тем пролонгирование беременности у пациентки с приращением плаценты повышает риск антенатального кровотечения и экстренной операции с массивной кровопотерей в третьем триместре [14]. В связи с этим «Британский протокол» [13] рекомендует у пациенток с предлежанием/низкой плацентацией и эпизодами вагинальных кровотечений либо иными факторами риска преждевременных родов выполнять родоразрешение между 34⁺⁰ и 36⁺⁶ неделями беременности. Отечественное Национальное Руководство рекомендует в аналогичной ситуации выжидательную тактику до 36–37 недель [15]. В рассматриваемом клиническом случае родоразрешение было выполнено в соответствии с рекомендациями, что позволило предотвратить значительную часть осложнений для ребенка, связанных с недоношенностью.

Только слаженная работа мультидисциплинарной команды в условиях центра третьего уровня позволила провести комплекс мероприятий по минимизации, адекватному восполнению кровопотери и выполнить органосохраняющий объем операции. Несмотря на массивную кровопотерю при родоразрешении, пациентка была выписана из стационара на восьмые сутки с анемией легкой степени (эритроциты — 3,14 млн/л, гемоглобин — 97 г/л, гематокрит — 29,9%).

Новорожденный уже к третьим суткам был переведен на самостоятельное дыхание, по данным нейросонографии не выявлено серьезных

поражений головного мозга (внутрижелудочковых кровоизлияний, перивентрикулярной лейкомаляции). Тем не менее врожденная пневмония и гипоксически-ишемическое поражение ЦНС требовали дальнейшей реабилитации на втором этапе выхаживания. При переводе в ФПЦ отсутствовали признаки неонатального сепсиса.

Заключение

Пролонгирование беременности, осложнившейся сверххранением ПРПО с сочетанной акушерской патологией, возможно в условиях перинатального центра третьего уровня. Реализация мультидисциплинарного подхода, использование высоких технологий позволяет снизить перинатальные потери в группе перинатального риска, оказать высококвалифицированную помощь пациенткам с повышенным риском массивной кровопотери с возможностью выполнения органосохраняющего объема операции при родоразрешении и полноценной реабилитацией в послеоперационном периоде.

Соответствие принципам этики

Соответствие принципам этики Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 05.12.2019 г.).

Compliance with the principles of ethics

The study was conducted in compliance with the principles of the Declaration of Helsinki. A free informed consent was obtained from the patient for publication of the clinical case report (signed 05.12.2019).

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии спонсорской поддержки при проведении исследования.

Funding

The authors declare that no funding was received for this research.

Список литературы

1. Пенжоян Г.А. Служба родовспоможения в крупном городе. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2003; 3: 37.
2. Новикова В.А., Пенжоян Г.А., Рыбалка Е.В., Аутлева С.Р., Васина И.Б., Филина К.В. Нерешенные вопросы преждевременных родов при преждевременном разрыве плодных оболочек. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 12(4): 25–31.
3. Пенжоян Г.А. Эффективность современных перинатальных технологий, внедряемых в Краевом перинатальном центре. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2003; 2: 26.
4. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Адамян Л.В., Филиппов О.С., Баев О.Р., Клименченко Н.И. и др. *Преждевременные роды. Клинические рекомендации (протокол лечения)*. М.: ФГБУ «Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени

- академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 2013. 20 с.
5. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletins No. 139: premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122(4): 918–930. DOI: 10.1097/01.AOG.0000435415.21944.8f
 6. Заболотских И.Б., Пенжоян Г.А., Мусаева Т.С., Гончаренко С.И. Анализ факторов риска летального исхода у беременных и родильниц при тяжелом течении гриппа H1N1. *Анестезиология и реаниматология.* 2010; 6: 30–32.
 7. American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine, Ecker J.L., Kaimal A., Mercer B.M., Blackwell S.C., deRegnier R.A., Farrell R.M., et al. Periviable birth: Interim update. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215(2): B2–B12.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.04.017
 8. Jauniaux E., Alfirevic Z., Bhide A.G., Belfort M.A., Burton G.J., Collins S.L., et al; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG.* 2019; 126(1): e1–e48. DOI: 10.1111/1471-0528.15306
 9. Курносенко И.В., Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Надвикова Т.В., Шумкова П.В., Недзвецкая И.С. Преждевременный разрыв плодных оболочек в сроках менее 34 недель гестации, результаты пролонгирования беременности. *Современные проблемы науки и образования.* 2018; 6: 143.
 10. Baser E., Aydogan Kirmizi D., Ulubas Isik D., Ozdemirci S., Onat T., Serdar Yalvac E., et al. The effects of latency period in PPROM cases managed expectantly. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2020; 23: 1–10. DOI: 10.1080/14767058.2020.1731465
 11. Drassinower D., Friedman A.M., Obican S.G., Levin H., Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214: 743.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.031
 12. Заболотских И.Б., Пенжоян Г.А., Синьков С.В., Музыченко В.П., Капущенко И.Н. Анализ диагностики и коррекции коагулопатий у беременных и родильниц с гестозом. *Анестезиология и реаниматология.* 2012; 6: 28–33.
 13. Thomson A.J., Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24+0 weeks of gestation. *BJOG.* 2019; 126: e152–166. DOI: 10.1111/1471-0528.15803
 14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132(6): e259–e275. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002983
 15. Савельева Г.М. *Акушерство: национальное руководство.* Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е., редакторы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 1088 с.

References

1. Penjoyan G.A. Obstetrics service in a big industrial city. *Problemy Sotsial'noi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny.* 2003; 3: 37 (In Russ., English abstract).
2. Novikova V.A., Penzhoian G.A., Rybalka E.V., Autleva S.R., Vasina I.B., Filina K.V. Unsolved problems of preterm birth in premature rupture of fetal membranes. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2012; 12(4): 25–31 (In Russ., English abstract).
3. Pendjoyan G.A. The efficiency of modern perinatal technologies commissioned in a regional perinatal center. *Problemy Sotsial'noi Gigieny, Zdravookhraneniya i Istorii Meditsiny.* 2003; 2: 26 (In Russ., English abstract).
4. Sukhikh G.T., Serov V.N., Adamyan L.V., Filippov O.S., Baev O.R., Klimenchenko N.I., et al. *Premature birth. Clinical recommendations (treatment protocol).* Moscow: FGBU «Nauchnyi Tsentr akusherstva, ginekologii i perinatologii imeni akademika V.I. Kulakova» Ministerstva zdravookhraneniya Rossiiskoi Federatsii; 2013. 20 p. (In Russ.)
5. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletins No. 139: premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol.* 2013; 122(4): 918–930. DOI: 10.1097/01.AOG.0000435415.21944.8f
6. Zabolotskikh I.B., Penzhoian G.A., Musaeva T.S., Goncharenko S.I. Analysis of risk factors of fatal outcome in pregnant and puerperant patients with severe H1N1 influenza. *Anesteziology i Reanimatologiya.* 2010; 6: 30–32 (In Russ., English abstract).
7. American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine, Ecker J.L., Kaimal A., Mercer B.M., Blackwell S.C., deRegnier R.A., Farrell R.M., et al. Periviable birth: Interim update. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 215(2): B2–B12.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.04.017
8. Jauniaux E., Alfirevic Z., Bhide A.G., Belfort M.A., Burton G.J., Collins S.L., et al.; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Placenta Praevia and Placenta Accreta: Diagnosis and Management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG.* 2019; 126(1): e1–e48. DOI: 10.1111/1471-0528.15306
9. Kurnosenko I.V., Dolgushina V.F., Alikhanova E.S., Nadvikova T.V., Shumkova P.V., Nedzveckaya I.S. Preterm prelabor rupture of membranes in terms of less than 34 weeks of gestation, results of prolongation of pregnancy. *Modern Problems of Science and Education.* 2018; 6: 143 (In Russ., English abstract). DOI: 10.17513/spno.28467
10. Baser E., Aydogan Kirmizi D., Ulubas Isik D., Ozdemirci S., Onat T., Serdar Yalvac E., et al. The effects of latency period in PPROM cases managed expectantly. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2020; 23: 1–10. DOI: 10.1080/14767058.2020.1731465

11. Drassinower D., Friedman A.M., Obican S.G., Levin H., Gyamfi-Bannerman C. Prolonged latency of preterm premature rupture of membranes and risk of neonatal sepsis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214: 743.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.031
12. Zabolotskikh IB, Penzhoian GA, Sin'kov SV, Muzychenko VP, Kapushchenko IN. Diagnostics and correction of coagulopathy in pregnant women and puerperas with gestosis. *Anesteziologiya i Reanimatologiya.* 2012; 6: 28–33 (In Russ., English abstract).
13. Thomson A.J., Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of women presenting with suspected preterm prelabour rupture of membranes from 24+0 weeks of gestation. *BJOG.* 2019; 126: e152–166. DOI: 10.1111/1471-0528.15803
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstetric Care Consensus No. 7: Placenta Accreta Spectrum. *Obstet. Gynecol.* 2018; 132(6): e259–e275. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002983
15. Savelyeva G.M. *Obstetrics: national leadership.* Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serova V.N., Radzinsky V.E. editors. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 1088 p. (In Russ.)

Вклад авторов

Макухина Т.Б.

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.

Мингалева 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.

Лебеденко Е.С.

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.

Аникина Т.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 и ее окончательный вариант.

Котлева М.Д.

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.

Бана Р.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 и ее окончательный вариант.

Гончаренко К.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 и ее окончательный вариант.

Золотова Т.Б.

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 и ее окончательный вариант.

Author contributions

Makukhina T.B.

Conceptualisation — concept statement; development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — drafting of the manuscript, its critical revision with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Mingaleva N.V.

Conceptualisation — concept statement; development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript with valuable intellectual investment; contribution to the scientific layout.

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

Lebedenko E.S.

Conceptualisation — concept statement; development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment.

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

Anikina T.A.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment.

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

Kotleva M.D.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment.

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

Bana R.A.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — data analysis and interpretation.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment.

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

Goncharenko K.V.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment.

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

Zolotova T.B.

Conceptualisation — development of key tasks and objectives.

Conducting research — data collection.

Text preparation and editing — critical revision of the manuscript draft with valuable intellectual investment.

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

Сведения об авторах / Information about the authors

Мингалева Наталия Вячеславовна — доктор медицинских наук, профессор; профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5440-3145>

Макухина Татьяна Борисовна* — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач ультразвуковой диагностики Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-0536-4500>

Контактная информация: e-mail: soltatiana@mail.ru; тел.: +7 (918) 975-91-16;

ул. Красных Партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия.

Лебеденко Елена Сергеевна — кандидат медицинских наук, доцент; доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач-акушер-гинеколог высшей категории, заведующая отделением «Патология беременных № 2» Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-0168-7089>

Аникина Татьяна Анатольевна — врач-акушер-гинеколог высшей категории, заведующая отделением «Оперативной гинекологии» Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Котлева Марина Дмитриевна — врач-акушер-гинеколог высшей категории, врач акушер-гинеколог отделения «Патология беременных № 2» Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Nataliya V. Mingaleva — Dr. Sci. (Med.), Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Preparatory Faculty, Kuban State Medical University.

<https://orcid.org/0000-0001-5440-3145>

Tatiana B. Makukhina* — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Preparatory Faculty, Kuban State Medical University; Clinical Doctor (ultrasound diagnostics), Perinatal Centre of the Krasnodar Regional Clinic Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0003-0536-4500>

Contact information: e-mail: soltatiana@mail.ru; tel.: +7 (918) 975-91-16;

Krasnikh Partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia.

Elena S. Lebedenko — Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology, Preparatory Faculty, Kuban State Medical University; Clinical Doctor (higher category, obstetric gynaecology), Head of the Department of Gestation Pathology No. 2, Perinatal Centre of the Krasnodar Regional Clinic Hospital No. 2.

<https://orcid.org/0000-0003-0168-7089>

Tat'yana A. Anikina — Clinical Doctor (higher category, obstetric gynaecology), Head of the Department of Operative Gynaecology, Perinatal Centre of the Krasnodar Regional Clinic Hospital No. 2.

Marina D. Kotleva — Clinical Doctor (higher category, obstetric gynaecology), Department of Gestation Pathology No. 2, Perinatal Centre of the Krasnodar Regional Clinic Hospital No. 2.

Бана Расул Абдулович — врач-акушер-гинеколог второй категории, врач-акушер-гинеколог отделения «Патология беременных № 2» Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Гончаренко Кристина Витальевна — врач-акушер-гинеколог отделения «Патология беременных № 2» Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Золотова Тамара Борисовна — врач-акушер-гинеколог второй категории, врач-акушер-гинеколог отделения «Патологии беременных № 2» Перинатального центра государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

Rasul A. Bana — Clinical Doctor (second category, obstetric gynaecology), Department of Gestation Pathology No. 2, Perinatal Centre of the Krasnodar Regional Clinic Hospital No. 2.

Kristina V Goncharenko — Clinical Doctor (obstetric gynaecology), Department of Gestation Pathology No. 2, Perinatal Centre of the Krasnodar Regional Clinic Hospital No. 2.

Tamara B. Zolotova — Clinical Doctor (second category, obstetric gynaecology), Department of Gestation Pathology No. 2, Perinatal Centre of the Krasnodar Regional Clinic Hospital No. 2.

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕКАНАЛИЗАЦИИ И СТЕНТИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОСТТРОМБОТИЧЕСКОЙ ОККЛЮЗИИ НИЖНЕЙ ПОЛОЙ ВЕНЫ И ОБЕИХ ОБЩИХ ПОДВЗДОШНЫХ ВЕН В КРАСНОДАРСКОМ КРАЕ

О. А. Оганесян^{1,*}, А. Ю. Бухтояров¹, К. О. Лясковский¹, С. П. Никитин¹,
С. В. Чехоев¹, И. С. Солонинкин¹, И. В. Исаева¹, А. П. Богдан¹, А. А. Оганесян³,
С. А. Габриель^{1,2}, В. М. Дурлештер^{1,2}

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
«Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края,
ул. Красных партизан, д. 6/2, г. Краснодар, 350012, Россия

² 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

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы
«Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова»
Департамента здравоохранения города Москвы,
Ленинский просп., д. 8, г. Москва, 119049, Россия

Аннотация

Цель: представить первый опыт успешной эндоваскулярной реканализации и стентирования хронической посттромботической окклюзии нижней полой вены и общих подвздошных вен в Краснодарском крае.

Материалы и методы. Мужчина, 72 г., поступил с жалобами на перемежающуюся хромоту, выраженные отеки обеих нижних конечностей, уплотнение и гиперпигментацию кожных покровов голеней. При помощи ультразвукового исследования и компьютерной томографической ангиографии была установлена хроническая посттромботическая окклюзия нижней полой вены и общих подвздошных вен. Тяжелое течение посттромботического синдрома (15 баллов по шкале Виллалта) и безуспешность консервативного лечения были расценены как показания для выполнения эндоваскулярной операции. Через пункционные доступы в обеих общих бедренных венах и в правой внутренней яремной вене были заведены проводники через зону окклюзии, была выполнена баллонная ангиопластика с последующим стентированием общих подвздошных вен и нижней полой вены.

Результаты. Отслежены госпитальные и 4-месячные результаты. Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациент отмечал уменьшение тяжести, отеков в нижних конечностях, увеличение дистанции ходьбы. Выполнено контрольное обследование через 4 месяца. Наблюдалось улучшение функционального статуса. Оценка по шкале Виллалта составила 4 балла (отсутствие или слабовыраженный посттромботический синдром). Ультразвуковое исследование и компьютерная томографическая ангиография установили проходимость стентов в нижней полой вене и в общих подвздошных венах.

Заключение: эндоваскулярная реканализация и стентирование нижней полой вены и общих подвздошных вен является эффективным методом лечения тяжелого посттромботического синдрома.

Ключевые слова: посттромботический синдром, эндоваскулярная реканализация нижней полой вены, стентирование нижней полой вены

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Оганесян О.А., Бухтояров А.Ю., Лясковский К.О., Никитин С.П., Чехов С.В., Солонинкин И.С., Исаева И.В., Богдан А.П., Оганесян А.А., Габриель С.А., Дурлештер В.М. Первый опыт эндоваскулярной реканализации и стентирования хронической посттромботической окклюзии нижней полой вены и обеих общих подвздошных вен в Краснодарском крае. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 125–138. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-125-138>

Поступила 29.02.2020

Принята после доработки 08.04.2020

Опубликована 29.06.2020

FIRST EXPERIENCE OF ENDOVASCULAR RECANALIZATION AND STENTING OF THE CHRONIC POST-THROMBOTIC OCCLUSION OF THE INFERIOR VENA CAVA AND BOTH COMMON ILIAC VEINS IN KRASNODAR KRAI

Oganes A. Oganessian^{1,*}, Artem Yu. Bukhtoyarov¹, Konstantin O. Lyaskovskiy¹, Sergey P. Nikitin¹, Soslan V. Chekhoev¹, Il'ya S. Soloninkin¹, Irina V. Isaeva¹, Alexander P. Bogdan¹, Anait A. Oganessian³, Sergey A. Gabriel^{1,2}, Vladimir M. Durleshter^{1,2}

¹ Kuban State Medical University, Mitrofana Sedina str., 4, Krasnodar, 350063, Russia

² Regional Clinic Hospital No 2, Krasnykh partizan str., 6/2, Krasnodar, 350012, Russia

³ City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow City Health Department, Leninsky ave., 8, Moscow, 119049, Russia

Abstract

Aim. To present the first experience of a successful endovascular recanalisation and stenting of chronic post-thrombotic occlusion of the inferior vena cava and both common iliac veins in Krasnodar Krai.

Methods and materials. A man, 72 years old, was admitted with the complaints of intermittent claudication, pronounced edema of both lower limbs, compaction and hyperpigmentation of the skin of the lower legs. Using ultrasound and computed tomography angiography, chronic post-thrombotic occlusion of the inferior vena cava and common iliac veins was established. The severe course of post-thrombotic syndrome (15 points on the Villalta scale) and the failure of conservative treatment were regarded as indications for performing endovascular surgery. Through puncture accesses in both common femoral veins and in the right internal jugular vein, guides were introduced through the occlusion zone, and balloon angioplasty was performed, followed by stenting of the common iliac veins and the inferior vena cava.

Results. In-hospital and 4-month treatment results were analysed. The postoperative period was uneventful. The patient noted a decrease in the feeling of heaviness and edema in the lower extremities, as well as an increase in walking distance. A follow-up examination was performed following 4 months. The functional status significantly improved. The Villalta score was

4 points (absence or mild post-thrombotic syndrome). Ultrasound examination and computed tomography angiography established the patency of the stents in the inferior vena cava and in the common iliac veins.

Conclusion. Endovascular recanalisation and stenting of the inferior vena cava and common iliac veins is an effective treatment for severe post-thrombotic syndrome.

Keywords: post-thrombotic syndrome, endovascular recanalization of the inferior vena cava, stenting of the inferior vena cava

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

For citation: Oganessian O.A., Bukhtoyarov A.Yu., Lyaskovskiy K.O., Nikitin S.P., Chekholev S.V., Soloninkin I.S., Isaeva I.V., Bogdan A.P., Oganessian A.A., Gabriel S.A., Durlshcher V.M. First Experience of Endovascular Recanalization and Stenting of the Chronic Post-Thrombotic Occlusion of the Inferior Vena Cava and Both Common Iliac Veins in Krasnodar Krai. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2020; 27(3): 125–138. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-125-138>

Submitted 29.02.2020

Revised 08.04.2020

Published 29.06.2020

Введение

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей — полиэтиологическое заболевание, которое встречается с частотой 5–9 на 10 тысяч населения в год [1, 2]. Спонтанное разрешение тромбоза регистрируется менее чем у трети больных [1]. Тромбоз проксимальных сегментов глубоких вен (подвздошные вены, нижняя полая вена) крайне редко протекает без остаточной обструкции [1, 3]. На фоне консервативной терапии резольюция тромбоза достигается только в 4–14% случаев [1, 4]. Организация тромба приводит к длительной обструкции центральных путей оттока, что вызывает тяжелые изменения клапанного аппарата вен, происходит сбрасывание крови в систему поверхностных и/или тазовых вен, выполняющих роль коллатералей. Рефлюкс возникает до 86% случаев при наличии «проксимальной» окклюзии [2, 5]. В течение нескольких лет после перенесенного тромбоза у 20–50% больных формируется тяжелый симптомокомплекс в виде посттромботического синдрома (ПТС). Консервативные методы лечения играют важную роль в поддержании коллатерального кровотока и предотвращении дальнейшего тромбоза, однако при выраженной клинике они малоэффективны [1–7]. Открытые хирургические операции (операция Пальма и др.) имеют ограниченное применение и показаны при неэффективности консервативных и эндоваскулярных методов лечения [1, 8]. С развитием эндоваскулярной хирургии появились методики и инструментарий для реканализации и стентирования хронических посттромботических окклюзий нижней полой и подвздошных вен. При стентировании 3–5-летняя проходимость достигает 74–89%, а уменьшение симп-

томатики регистрируется у 66–89% больных [9, 10]. Однако такие операции технически сложны, выполняются редко и в единичных медицинских центрах Российской Федерации.

В данной статье описан клинический случай первой успешной эндоваскулярной реканализации и стентирования хронической посттромботической окклюзии нижней полой вены и общих подвздошных вен в Краснодарском крае.

Клиническое наблюдение

Больной 3., 72 года, в сентябре 2019 г. поступил с жалобами на перемежающуюся хромоту, выраженные отеки обеих нижних конечностей, уплотнение и гиперпигментацию кожных покровов голеней. Симптоматика была более выражена справа. Из анамнеза известно, что два года назад больному было выполнено аорто-бедренное бифуркационное протезирование по поводу аневризмы брюшного отдела аорты. Послеоперационный период осложнился длительным пребыванием в реанимации и двусторонним илеофemorальным флеботромбозом. Пациент получал консервативную антикоагулянтную и компрессионную терапию. Постепенно венозная симптоматика прогрессировала, появилась выраженная венозная перемежающаяся хромота, отеки, трофические изменения обеих голеней. В связи с обострением заболевания за последние два года пациент три раза получал консервативное лечение в условиях стационара с маловыраженным эффектом. С очередным обострением и вышеуказанными жалобами больной поступил в кардиохирургическое отделение государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая

больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ККБ № 2»).

Объективно при осмотре отмечались отек обеих нижних конечностей, гиперпигментация кожных покровов голеней с рубцовыми изменениями в месте заживших трофических язв. Тяжесть посттромботической болезни оценивалась по шкале Виллалта. Эта шкала основана на клиническом обследовании обеих ног, включает оценку пяти субъективных симптомов (тяжесть, боль, судороги, зуд и парестезия) и шести объективных симптомов (претибиальный отек, индурация, гиперпигментация, покраснение, расширение подкожных вен, боль во время компрессии голени) от 0 до 3 баллов. Общий балл пациента составил 15, что было расценено как тяжелое течение ПТС.

Был выполнен весь спектр лабораторно-клинических методов диагностики. Данные ультразвукового исследования и компьютерной томографической ангиографии (КТ-ангиография) выявили окклюзию инфраренального отдела нижней полой вены (НПВ) и обеих общих подвздошных вен (ОПВ) и реканализацию бедренно-подколенно-берцовых сегментов (рис. 1 А, Б).

Был установлен основной диагноз: Посттромботическая болезнь. Посттромботическая окклюзия нижней полой вены, обеих общих подвздош-

ных вен. Перенесенный спровоцированный илеофemorальный двусторонний флеботромбоз (март 2017 г.). С5, 4S, Es, Ad, Po 6, 7 обеих нижних конечностей. Имелась сопутствующая патология в виде стабильной ишемической болезни сердца второго функционального класса и сахарного диабета 2-го типа, тяжелого течения. Учитывая жалобы, инвалидизирующую клинику заболевания, данные лабораторно-инструментальных методов диагностики, коллегиально было принято решение об эндоваскулярной реканализации и стентировании НПВ и обеих ОПВ.

Учитывая сложность и продолжительность операции, а также опыт ведущих европейских коллег (G. O'Sullivan, Ирландия; N. Kucher, Швейцария), было принято решение выполнить операцию под комбинированным эндотрахеальным наркозом [1, 4]. Был выполнен пункционный доступ в обе общие бедренные вены (ОБВ) и в правую внутреннюю яремную вену (ВЯВ) с установкой интродьюсеров Prelude 8F (Merit Medical, США). Была выполнена раздельная и синхронная ангиография из феморальных и яремного доступов. Ангиографические данные подтвердили данные КТ-ангиографии: НПВ была окклюзирована в инфраренальном отделе, ОПВ были окклюзированы с обеих сторон (рис. 2).

Протяженность окклюзионного поражения илеокавального сегмента составила 92 мм с правой

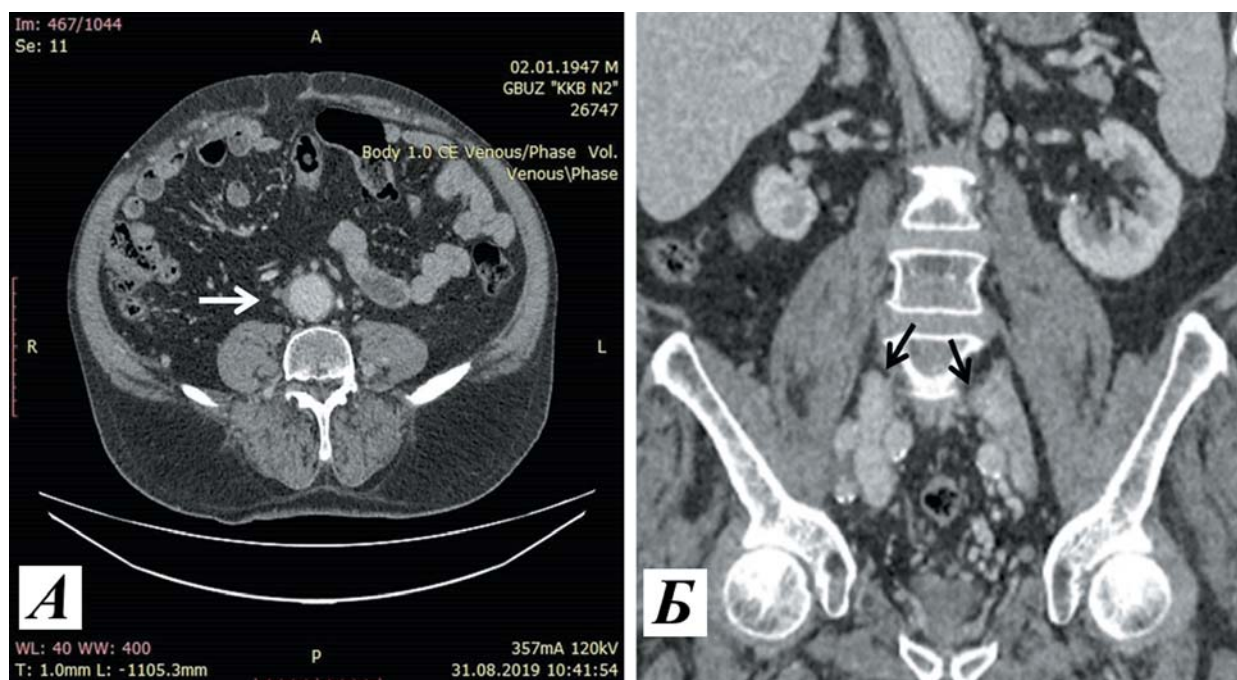


Рис. 1. КТ-ангиограмма. А — окклюзия нижней полой вены (стрелкой указано отсутствие контрастирования нижней полой вены); Б — окклюзия обеих общих подвздошных вен (указаны стрелками).

Fig. 1. CT angiogram. A — inferior vena cava occlusion (arrow shows no contrast in inferior vena cava); Б — both common iliac veins occlusion (arrows).

стороны и 94 мм с левой стороны. Определялась крупная коллатераль, диаметром 12 мм, обеспечивающая отток крови из левой ОПВ в левую восходящую поясничную вену, чем объяснялась менее выраженная клиническая картина со стороны левой нижней конечности по сравнению с контрлатеральной стороной. Отток крови от правой нижней конечности осуществлялся по тазовым коллатералям из правой внутренней подвздошной вены. Попытки пройти окклюзию ретроградно из яремного доступа и антеградно из правого феморального доступа оказались безуспешными. Доступом из левой ОБВ проводник Command 0.014" (Abbott Vascular, США) при поддержке катетера VERT-5F (Merit Medical, США) удалось завести через место окклюзии в истинный просвет правой ОПВ. Перед баллонной дилатацией внутривенно было введено 5000 ЕД гепарина, в дальнейшем дозировка увеличивалась на 2500 ЕД каждый час. Была выполнена дилатация окклюзии в месте слияния ОПВ баллонными катетерами Armada 6.0×60 мм (Abbott Vascular, США), Armada 10×80 мм под давлением 16 атм. Затем гидрофильные проводники Merit Laureate 0.035" (Merit Medical, США) яремным доступом были заведены через место окклюзии НПВ в истинный просвет обеих ОПВ и выведены через бедренные интродьюсеры наружу. Для увеличения поддержки гидрофильные проводники были заменены на жесткие

проводники Amplatz Super Stiff 0.035" (Boston Scientific, США). Была выполнена дилатация ОПВ, НПВ баллонными катетерами Atlas Gold 12×60 мм (BARD, США) и Atlas Gold 12×40 мм (BARD) методом Kissing под давлением 24 атм. Была выполнена имплантация стентов Wallstent Uni 14×90 мм (Boston Scientific) и Wallstent Uni 12×90 мм (Boston Scientific, США) из НПВ в правую и левую ОПВ соответственно по методике Double barrel technique с пост-дилатацией баллонными катетерами Atlas Gold 12×60 мм (BARD) и Atlas Gold 12×40 мм (BARD, США) методом Kissing под давлением 24 атм (рис. 3).

На ангиографии определялся 80% стеноз на дистальном краю имплантированного стента в левой ОПВ, который был устранен имплантацией стента Omnilink Elite 10×29 мм (Abbott Vascular, США). На контрольной ангиографии определялся удовлетворительный кровоток по стентированным сосудам с участком турбулентного кровотока в проекции устья левой ОПВ, отмечалось отсутствие контрастирования тазовых коллатералей из правой внутренней подвздошной вены, сохранялся умеренный кровоток по крупной коллатерали из левой ОПВ в левую восходящую поясничную вену (рис. 4).

Интродьюсеры были удалены, был выполнен мануальный гемостаз. Продолжительность операции составила 6 часов, было введено

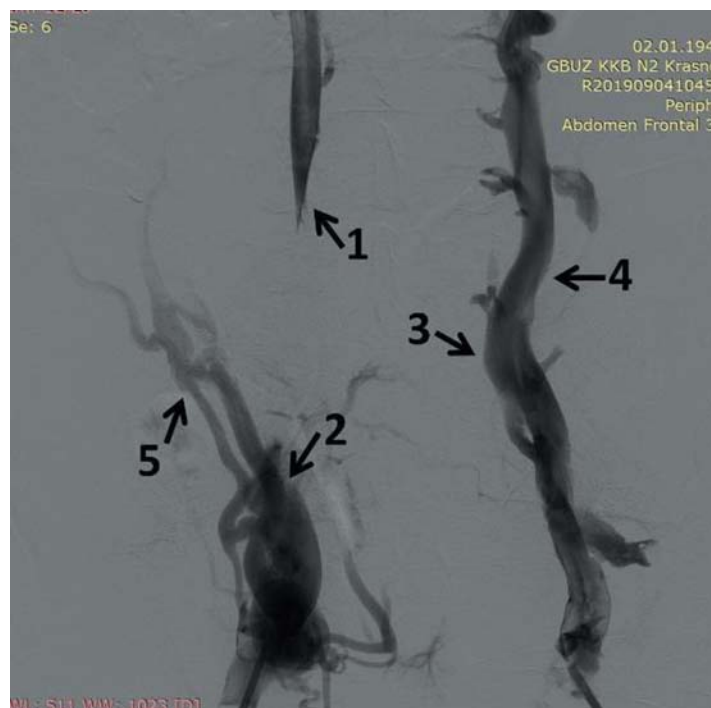


Рис. 2. Флебограмма. 1 — окклюзия нижней полой вены, 2, 3 — окклюзии общих подвздошных вен, 4, 5 — коллатерали.

Fig. 2. Venogram. 1 — inferior vena cava occlusion, 2, 3 — common iliac vein occlusion, 4, 5 — collaterals.

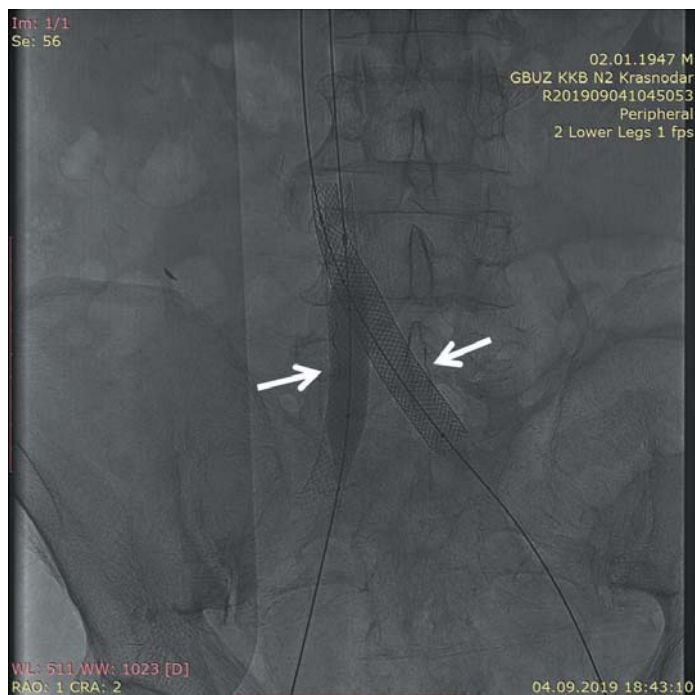


Рис. 3. Постдилатация стентов в месте слияния общих подвздошных вен (стрелками указаны раздутые баллонные катетеры).

Fig. 3. Stent post-dilatation in the confluence of common iliac veins (arrows show dilated balloons).



Рис. 4. Флебограмма. Стрелками указаны стентированные нижняя полая вена, обе общие подвздошные вены.

Fig. 4. Venogram. Arrows show stented inferior vena cava and both common iliac veins.

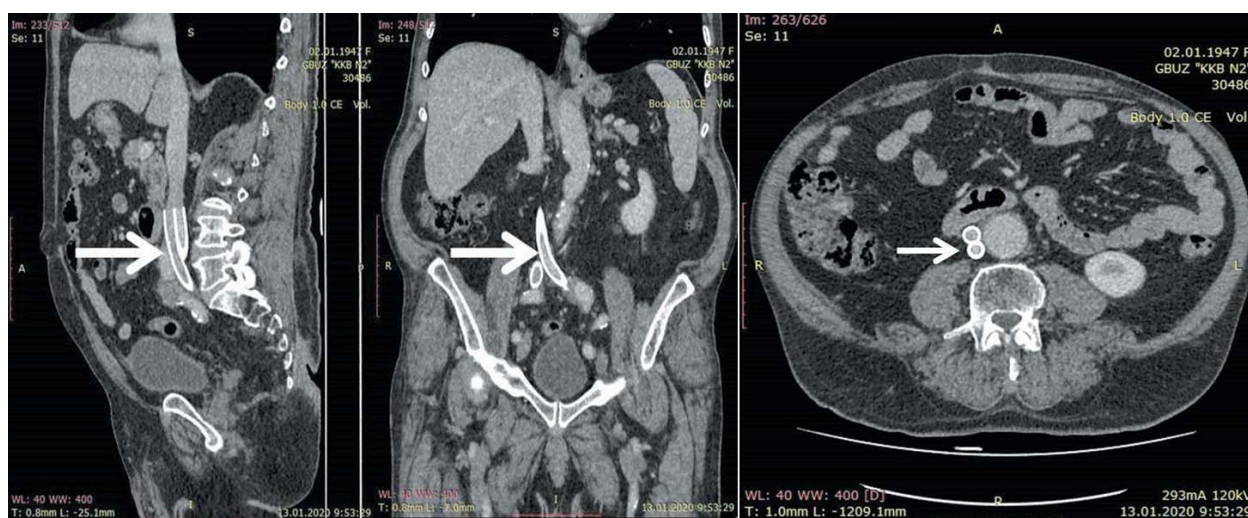


Рис. 5. КТ-ангиограмма через 4 месяца. Стенты в нижней полой вене и общих подвздошных венах проходимы (указаны стрелками).

Fig. 5. CT angiogram after 4 months. Stents in inferior vena cava and common iliac veins are patent (arrows).

500 мл контрастного препарата, доза облучения составила 10426 мГр. Послеоперационный период протекал без осложнений. После восстановления физической активности в течение следующих нескольких дней пациент отмечал уменьшение тяжести, отеков в нижних конечностях, увеличение дистанции ходьбы. Больному была назначена антикоагулянтная (ривароксабан 20 мг), антиагрегантная (клопидогрель 75 мг) и гиполипидемическая (розувастатин 20 мг) терапия на протяжении следующих 6 месяцев. Больной был выписан через 3 суток после операции.

Пациент был вызван для контрольного обследования через 4 месяца. Больной отмечал улучшение функционального статуса, уменьшение чувства тяжести в ногах, отечности. Оценка по шкале Виллалта составила 4 балла (отсутствие или слабовыраженный посттромботический синдром). Пациент был привержен к консервативной и компрессионной терапии. Были выполнены ультразвуковое исследование, КТ-ангиография, которые установили проходимость стентов в НПВ, ОПВ (рис. 5).

Обсуждение

Показаниями для выполнения эндоваскулярной илеокавальной реконструкции принято считать наличие хронической посттромботической окклюзии с формированием тяжелого ПТС, несмотря на проводимое консервативное лечение [1–7, 9–12]. Оптимальным считается выполнение вмешательства при сроках более 4 недель от момента тромбоза [1, 4]. К этому времени уже

видны результаты консервативного лечения. Также происходит организация тромба, и последующие манипуляции (баллонная дилатация, стентирование) могут выполняться с меньшим риском. Эндоваскулярное вмешательство возможно и при ранних сроках тромбоза (до 4 недель). Оно тактически и технически отличается от вмешательства при хроническом тромбозе и не освещается в данной публикации [13, 14].

Современные данные указывают, что ни давность хронической посттромботической окклюзии, ни тяжесть ангиографической картины не являются неблагоприятными факторами, влияющими на успешность реканализации илеокавальной окклюзии [1, 5].

Различными авторами опубликованы показатели технической успешности в пределах 83–98% [1, 15–18]. В ряде случаев первая попытка реканализации оказывалась безуспешной. Так, Erben и соавт. в исследовании с 66 больными добились успешной реканализации с первой попытки в 83% случаях. Повторная попытка реканализации увеличила успешность до 89,4% [19]. Murphy и соавт. в исследовании с 71 больным достигли успеха в 77,5% случаев после первой попытки реканализации и 84,5% после второй [5].

Большинством авторов подчеркивается важная роль интраоперационного внутрисосудистого ультразвукового исследования для выполнения оптимального илеокавального стентирования [1–4, 15–18]. В продемонстрированном клиническом случае данный метод по техническим причинам не применялся.

Выводы

Эндоваскулярная реканализация и стентирование хронической посттромботической окклюзии нижней полой вены и подвздошных вен является технически сложной операцией. Данный метод должен рассматриваться как метод выбора для лечения тяжелых форм посттромботического синдрома при безуспешности консервативной терапии.

Соответствие принципам этики

Соответствие принципам этики Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публика-

цию описания клинического случая и фотоматериалов (дата подписания 05.09.2019 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 05.09.2019).

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

- Mahnken A.H., Thomson K., De haan M., O'sullivan G.J. CIRSE standards of practice guidelines on ilio caval stenting. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 2014; 37(4): 889–897. DOI: 10.1007/s00270-014-0875-4
- Осиев А.Г., Вишнякова М.В., Гегенава Б.Б., Эндоваскулярные методы лечения патологии венозной системы. *Альманах клинической медицины.* 2015; 43: 82–89. DOI: 10.18786/2072-0505-2015-43-82-89
- McAree B.J., O'donnell M.E., Fitzmaurice G.J., Reid J.A., Spence R.A., Lee B. Inferior vena cava thrombosis: a review of current practice. *Vasc. Med.* 2013; 18(1): 32–43. DOI: 10.1177/1358863X12471967
- Chick J.F.B., Srinivasa R.N., Cooper K.J., Jairath N., Hage A.N., Spencer B., Abramowitz S.D. Endovascular ilio caval reconstruction for chronic ilio caval thrombosis: the data, where we are, and how it is done. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2018; 21(2): 92–104. DOI: 10.1053/j.tvir.2018.03.005
- Murphy E.H., Johns B., Varney E., Raju S. Endovascular management of chronic total occlusions of the inferior vena cava and iliac veins. *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* 2017; 5(1): 47–59. DOI: 10.1016/j.jvsv.2016.07.005
- Alkhouli M., Morad M., Narins C.R., Raza F., Bashir R. Inferior Vena Cava Thrombosis. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016; 9(7): 629–643. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.12.268
- Raju S. Treatment of iliac-caval outflow obstruction. *Seminars in Vascular Surgery.* 2015; 28(1): 47–53. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2015.07.001
- Garg N., Glociczki P., Karimi K.M., Duncan A.A., Bjarnason H., Kalra M., et al. Factors affecting outcome of open and hybrid reconstructions for nonmalignant obstruction of iliofemoral veins and inferior vena cava. *J. Vasc. Surg.* 2011; 53(2): 383–393. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.08.086
- Raju S. Treatment of iliac-caval outflow obstruction. *Semin. Vasc. Surg.* 2015; 28(1): 47–53. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2015.07.001
- Williams D.M. Iliocaval reconstruction in chronic deep vein thrombosis. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2014; 17(2): 109–113. DOI: 10.1053/j.tvir.2014.02.008
- Vedantham S., Kahn S.R., Goldhaber S.Z., Comerota A.J., Parpia S., Meleth S., et al. Endovascular therapy for advanced post-thrombotic syndrome: Proceedings from a multidisciplinary consensus panel. *Vasc. Med.* 2016; 21(4): 400–407. DOI: 10.1177/1358863X16650747
- Hage A.N., Srinivasa R.N., Abramowitz S.D., Gemmete J.J., Reddy S.N., Chick J.F.B. Endovascular Iliocaval Stent Reconstruction for Iliocaval Thrombosis: A Multi-Institutional International Practice Pattern Survey. *Ann. Vasc. Surg.* 2018; 49: 64–74. DOI: 10.1016/j.avsg.2018.01.076
- Amin V.B., Lookstein R.A. Catheter-directed interventions for acute ilio caval deep vein thrombosis. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2014; 17(2): 96–102. DOI: 10.1053/j.tvir.2014.02.006
- Saha P., Black S., Breen K., Patel A., Modarai B., Smith A. Contemporary management of acute and chronic deep venous thrombosis. *Br. Med. Bull.* 2016; 117(1): 107–120. DOI: 10.1093/bmb/ldw006
- de Graaf R., de Wolf M., Sailer A.M., van Laanen J., Wiltens C., Jalaie H. Iliocaval Confluence Stenting for Chronic Venous Obstructions. *Cardiovasc. Interv. Radiol.* 2015; 38(5): 1198–1204. DOI: 10.1007/s00270-015-1068-5
- DeRubertis B.G., Alktaifi A., Jimenez J.C., Rigberg D., Gelabert H., Lawrence P.F. Endovascular management of nonmalignant ilio caval venous lesions. *Ann. Vasc. Surg.* 2013; 27(5): 577–586. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.05.024
- Chick J.F.B., Jo A., Meadows J.M., Abramowitz S.D., Khaja M.S., Cooper K.J., Williams D.M. Endovascular ilio caval stent reconstruction for inferior vena cava filter-associated ilio caval thrombosis: approach, technical success, safety, and two-year outcomes in 120 patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2017; 28(7): 933–939. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.04.017

18. Rollo J.C., Farley S.M., Jimenez J.C., Woo K., Lawrence P.F., Derubertis B.G. Contemporary outcomes of elective ilio caval and infrainguinal venous intervention for post-thrombotic chronic venous occlusive disease. *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* 2017; 5(6): 789–799. DOI: 10.1016/j.jvsv.2017.05.020
19. Erben Y., Bjarnason H., Oladottir G.L., McBane R.D., Gloviczki P. Endovascular recanalization for nonmalignant obstruction of the inferior vena cava. *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* 2018; 6(2): 173–182. DOI: 10.1016/j.jvsv.2017.10.017

References

1. Mahnken A.H., Thomson K., De haan M., O'sullivan G.J. CIRSE standards of practice guidelines on ilio caval stenting. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2014; 37(4): 889–897. DOI: 10.1007/s00270-014-0875-4
2. Osiev A.G., Vishnyakova M.V., Gegenava B.B. Endovascular treatment for disorders of the venous system. *Almanac of Clinical Medicine.* 2015; 43: 82–89 (In Russ., English abstract). DOI: 10.18786/2072-0505-2015-43-82-89
3. Mcaree B.J., O'donnell M.E., Fitzmaurice G.J., Reid J.A., Spence R.A., Lee B. Inferior vena cava thrombosis: a review of current practice. *Vasc. Med.* 2013; 18(1): 32–43. DOI: 10.1177/1358863X12471967
4. Chick J.F.B., Srinivasa R.N., Cooper K.J., Jairath N., Hage A.N., Spencer B., Abramowitz S.D. Endovascular ilio caval reconstruction for chronic ilio caval thrombosis: the data, where we are, and how it is done. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2018; 21(2): 92–104. DOI: 10.1053/j.tvir.2018.03.005
5. Murphy E.H., Johns B., Varney E., Raju S. Endovascular management of chronic total occlusions of the inferior vena cava and iliac veins. *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* 2017; 5(1): 47–59. DOI: 10.1016/j.jvsv.2016.07.005
6. Alkhouli M., Morad M., Narins C.R., Raza F., Bashir R. Inferior Vena Cava Thrombosis. *JACC Cardiovasc. Interv.* 2016; 9(7): 629–643. DOI: 10.1016/j.jcin.2015.12.268
7. Raju S. Treatment of iliac-caval outflow obstruction. *Seminars in Vascular Surgery.* 2015; 28(1): 47–53. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2015.07.001
8. Garg N., Gloviczki P., Karimi K.M., Duncan A.A., Bjarnason H., Kalra M., et al. Factors affecting outcome of open and hybrid reconstructions for nonmalignant obstruction of iliofemoral veins and inferior vena cava. *J. Vasc. Surg.* 2011; 53(2): 383–393. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.08.086
9. Raju S. Treatment of iliac-caval outflow obstruction. *Semin. Vasc. Surg.* 2015; 28(1): 47–53. DOI: 10.1053/j.semvascsurg.2015.07.001
10. Williams D.M. Iliocaval reconstruction in chronic deep vein thrombosis. *Tech Vasc. Interv. Radiol.* 2014; 17(2): 109–113. DOI: 10.1053/j.tvir.2014.02.008
11. Vedantham S., Kahn S.R., Goldhaber S.Z., Comerota A.J., Parpia S., Meleth S., et al. Endovascular therapy for advanced post-thrombotic syndrome: Proceedings from a multidisciplinary consensus panel. *Vasc. Med.* 2016; 21(4): 400–407. DOI: 10.1177/1358863X16650747
12. Hage A.N., Srinivasa R.N., Abramowitz S.D., Gemmete J.J., Reddy S.N., Chick J.F.B. Endovascular Iliocaval Stent Reconstruction for Iliocaval Thrombosis: A Multi-Institutional International Practice Pattern Survey. *Ann. Vasc. Surg.* 2018; 49: 64–74. DOI: 10.1016/j.avsg.2018.01.076
13. Amin V.B., Lookstein R.A. Catheter-directed interventions for acute ilio caval deep vein thrombosis. *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* 2014; 17(2): 96–102. DOI: 10.1053/j.tvir.2014.02.006
14. Saha P., Black S., Breen K., Patel A., Modarai B., Smith A. Contemporary management of acute and chronic deep venous thrombosis. *Br. Med. Bull.* 2016; 117(1): 107–120. DOI: 10.1093/bmb/ldw006
15. de Graaf R., de Wolf M., Sailer A.M., van Laanen J., Wittens C., Jalaie H. Iliocaval Confluence Stenting for Chronic Venous Obstructions. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2015; 38(5): 1198–1204. DOI: 10.1007/s00270-015-1068-5
16. DeRubertis B.G., Alktaifi A., Jimenez J.C., Rigberg D., Gelabert H., Lawrence P.F. Endovascular management of nonmalignant ilio caval venous lesions. *Ann. Vasc. Surg.* 2013; 27(5): 577–586. DOI: 10.1016/j.avsg.2012.05.024
17. Chick J.F.B., Jo A., Meadows J.M., Abramowitz S.D., Khaja M.S., Cooper K.J., Williams D.M. Endovascular ilio caval stent reconstruction for inferior vena cava filter-associated ilio caval thrombosis: approach, technical success, safety, and two-year outcomes in 120 patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2017; 28(7): 933–939. DOI: 10.1016/j.jvir.2017.04.017
18. Rollo J.C., Farley S.M., Jimenez J.C., Woo K., Lawrence P.F., Derubertis B.G. Contemporary outcomes of elective ilio caval and infrainguinal venous intervention for post-thrombotic chronic venous occlusive disease. *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* 2017; 5(6): 789–799. DOI: 10.1016/j.jvsv.2017.05.020
19. Erben Y., Bjarnason H., Oladottir G.L., McBane R.D., Gloviczki P. Endovascular recanalization for nonmalignant obstruction of the inferior vena cava. *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* 2018; 6(2): 173–182. DOI: 10.1016/j.jvsv.2017.10.017

Вклад авторов

Оганесян О.А.

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

Разработка методологии — разработка и дизайн методологии.

Проведение исследования — сбор и анализ 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, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Визуализация — подготовка, создание иллюстраций.

Бухтояров А.Ю.

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.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление инструментов для работы и анализа.

Лясковский К.О.

Разработка концепции — формирование идеи.

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.

Никитин С.П.

Разработка концепции — формирование идеи.

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.

Чехов С.В.

Разработка концепции — формирование идеи.

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.

Солонинкин И.С.

Разработка концепции — формирование идеи.

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.

Исаева И.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.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление инструментов для работы и анализа.

Богдан А.П.

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

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление инструментов для работы и анализа.

Оганесян А.А.

Разработка концепции — формирование идеи.

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.

Визуализация — подготовка, создание иллюстраций.

Габриель С.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.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление инструментов для работы и анализа.

Дурлештер В.М.

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.

Ресурсное обеспечение исследования — предоставление инструментов для работы и анализа.

Author contributions

Oganessian O.A.

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

Methodology development — methodology design and development.

Conducting research — data collection and analysis.

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

Data visualisation — preparation and creation of illustrations.

Artem Yu. Bukhtoyarov

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

Resource support — provision of instruments for works and analysis.

Konstantin O. Lyaskovskiy

Conceptualisation — concept formulation.

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

Sergey P. Nikitin

Conceptualisation — concept formulation.

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

Soslan V. Chekhoev

Conceptualisation — concept formulation.

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

Il'ya S. Soloninkin

Conceptualisation — concept formulation.

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

Irina V. Isaeva

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

Resource support — provision of instruments for works and analysis.

Alexander P. Bogdan

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

Resource support — provision of instruments for works and analysis.

Anait A. Oganessian

Conceptualisation — concept formulation.

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

Data visualisation — preparation and creation of illustrations.

Sergey A. Gabriel'

Conceptualisation — concept formulation; 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 — acceptance of responsibility for all aspects of the work, for the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of instruments for works and analysis.

Vladimir M. Durlshter

Conceptualisation — concept formulation; 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 — acceptance of responsibility for all aspects of the work, for the integrity of all parts of the article and its final version.

Resource support — provision of instruments for works and analysis.

Сведения об авторах / Information about the authors

Оганесян Оганес Арамович* — врач отделения рентгено-хирургических методов диагностики и лечения № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-5407-7343>

Контактная информация: e-mail: oganesyan_oa@mail.ru; тел.: 8 (918) 031-03-01;

ул. Восточно-Кругликовская, д. 72, кв. 9, г. Краснодар, 350901, Россия.

Бухтояров Артем Юрьевич — заведующий отделением рентгено-хирургическим методов диагностики и лечения № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0001-7994-4597>

Oganessian A. Oganessian* — Doctor, No 2 Department of X-Ray surgical methods of diagnostics and treatment, Krasnodar Region Clinic Hospital No 2.

<https://orcid.org/0000-0001-5407-7343>

Contact information: e-mail: oganesyan_oa@mail.ru; tel.: 8 (918) 031 03 01;

Vostochno-Kruglikovskaya str., 72, apartment 9, Krasnodar, 350901, Russia.

Artem Yu. Bukhtoyarov — Departmental Head, No 2 Department of X-Ray surgical methods of diagnostics and treatment, Krasnodar Region Clinic Hospital No 2.

<https://orcid.org/0000-0001-7994-4597>

Лясковский Константин Олегович — врач отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-7955-9557>

Никитин Сергей Петрович — врач отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-4272-4421>

Чехоев Сослан Валерьянович — врач отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-0588-2626>

Солонинкин Илья Сергеевич — врач отделения рентген-хирургических методов диагностики и лечения № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-9753-2657>

Исаева Ирина Владимировна — кандидат медицинских наук, заведующая кадиохирургическим отделением государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-4658-9888>

Богдан Александр Петрович — кандидат медицинских наук, сердечно-сосудистый хирург кардиохирургического отделения государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-1786-6906>

Оганесян Анаит Арамовна — врач-рентгенолог отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения города Москвы.

<https://orcid.org/0000-0003-1896-023X>

Konstantin O. Lyaskovskiy — Doctor, No 2 Department of X-Ray surgical methods of diagnostics and treatment, Krasnodar Region Clinic Hospital No 2.

<https://orcid.org/0000-0002-7955-9557>

Sergey P. Nikitin — Doctor, No 2 Department of X-Ray surgical methods of diagnostics and treatment, Krasnodar Region Clinic Hospital No 2.

<https://orcid.org/0000-0003-4272-4421>

Soslan V. Chekhoev — Doctor, No 2 Department of X-Ray surgical methods of diagnostics and treatment, Krasnodar Region Clinic Hospital No 2.

<https://orcid.org/0000-0002-0588-2626>

Il'ya S. Soloninkin — Doctor, No 2 Department of X-Ray surgical methods of diagnostics and treatment, Krasnodar Region Clinic Hospital No 2.

<https://orcid.org/0000-0002-9753-2657>

Irina V. Isaeva — Cand. Sci. (Med.), Departmental Head, Cardiac Surgery Department, Krasnodar Region Clinic Hospital No 2.

<https://orcid.org/0000-0003-4658-9888>

Alexander P. Bogdan — Cand. Sci. (Med.), Cardiovascular surgeon, Cardiac Surgery Department, Krasnodar Region Clinic Hospital No 2.

<https://orcid.org/0000-0002-1786-6906>

Anait A. Oganessian — Radiologist doctor, Department of Moscow Computed and Magnetic Resonance Tomography, City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov.

<https://orcid.org/0000-0003-1896-023X>

Габриель Сергей Александрович — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургии № 3 ФПК и ППС федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный врач государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0002-0755-903X>

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; заместитель главного врача по хирургии, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края.

<https://orcid.org/0000-0003-2885-7674>

Sergey A. Gabriel' — Dr. Sci. (Med.), Prof., No 3 Surgery Department, Kuban State Medical University; Chief Physician, Krasnodar Region Clinic Hospital No 2.

<https://orcid.org/0000-0002-0755-903X>

Vladimir M. Durlshter — Dr. Sci. (Med.), Prof., Departmental Head, No 3 Surgery Department, Kuban State Medical University; Deputy Chief Physician on Surgery, Krasnodar Region Clinic Hospital No 2.

<https://orcid.org/0000-0003-2885-7674>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

МНОЖЕСТВЕННАЯ МИЕЛОМА В ПРАКТИКЕ УЧАСТКОВОГО ТЕРАПЕВТА: КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

А. Е. Шкляев, Е. А. Семеновых*, Э. Ш. Гайсина

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
ул. Коммунаров, д. 281, г. Ижевск, 426034, Россия*

Аннотация

Цель: на примере собственного клинического случая продемонстрировать сложности диагностики множественной миеломы на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Материалы и методы. На основе данных медицинской карты амбулаторного больного и выписок из медицинских карт стационарного больного проанализирован диагностический поиск у пациента 58 лет с болями в тазобедренном суставе.

Результаты. В статье описывается случай множественной миеломы, протекающей под маской распространенных дегенеративно-дистрофических заболеваний. Упорные, плохо купируемые нестероидными противовоспалительными средствами боли, прогрессирующие изменения в общем анализе крови (ускорение СОЭ до 40 мм/ч, а затем до 50 мм/ч; уменьшение гемоглобина со 145 до 134 г/л) дали необходимый толчок для поиска онкологической патологии у данного пациента. Диагностический поиск начат с ультразвукового исследования органов брюшной полости и малого таза, при котором обнаружено объемное образование малого таза в правой подвздошной области, лимфаденопатия паховых лимфоузлов. Следующим этапом стало проведение спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза. Во всех костях на уровне исследования были выявлены множественные шаровидные солидные образования с неровными контурами, вызывающие деструкцию костной ткани, заподозрена миеломная болезнь. Пациент был направлен в Республиканский клинический онкологический диспансер, где выполнена чрескожная биопсия новообразования забрюшинного пространства, проведены морфологическое и иммуногистохимическое исследования, по результатам которых гематологом установлен диагноз: множественная миелома IIIA стадии, впервые выявленная, с поражением грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника, ребер, тазовых, бедренных костей. С данным диагнозом госпитализирован в гематологическое отделение Первой Республиканской клинической больницы, где проведена химиотерапия по схеме VCD (бортезомиб, дексаметазон, циклофосфамид), выписан с улучшением состояния.

Заключение. Диагностика множественной миеломы является непростой задачей для участкового терапевта вследствие отсутствия настороженности и многообразия клинической картины. В то же время своевременная диагностика заболевания на амбулаторно-поликлиническом этапе и направление пациента к гематологу способны значительно повысить эффективность лечения, а значит, улучшить прогноз. Таким образом, для уменьшения сроков постановки диагноза при данной патологии необходимо уделять больше внимания дифференциальной диагностике дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата и множественной миеломы.

Ключевые слова: миеломная болезнь, плазмоцитома, поликлиника, коксартроз

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Шкляев А.Е., Семеновых Е.А., Гайсина Э.Ш. Множественная миелома в практике участкового терапевта: клиническое наблюдение. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2020; 27(3): 139–145. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-139-145>

Поступила 20.03.2020

Принята после доработки 08.04.2020

Опубликована 29.06.2020

MULTIPLE MYELOMA IN THE PRACTICE OF A PRIMARY CARE PHYSICIAN: A CLINICAL CASE

Alexey E. Shklyayev, Elizaveta A. Semenovikh*, Elza S. Gaysina

Izhevsk State Medical Academy,
Kommunarov str., 281, Izhevsk, 426034, Russia

Abstract

Aim. To demonstrate difficulties in diagnosing multiple myeloma at the out-patient stage on the example of a clinical case.

Materials and methods. The course of establishing a diagnosis in a 58-year-old patient complaining of pain in the hip joint was analysed on the basis of the patient's medical records both at the out-patient and in-patient stages.

Results. A case of multiple myeloma occurring under the guise of common degenerative-dystrophic diseases is presented. An oncological diagnosis was suspected due to the patient's complains of persistent pain, which was poorly relieved by non-steroidal anti-inflammatory pain agents, and progressive changes in the general blood test (acceleration of ESR to 40 mm/h, and then to 50 mm/h; reduction of hemoglobin from 145 g/l to 134 g/l). The diagnostic search started with an ultrasound examination of the abdominal cavity and pelvic organs, which revealed both an extensive formation in the pelvis in the right iliac region and the lymphadenopathy of the inguinal lymph nodes. Subsequently, spiral computed tomography of the abdominal cavity and the pelvis was conducted. In all bones at the study level, multiple spherical solid formations with uneven contours causing destruction of bone tissue were detected, allowing myeloma to be suspected. The patient was referred to the Republican Clinical Oncology Dispensary, where a percutaneous biopsy of the retroperitoneal neoplasm, as well as morphological and immunohistochemical studies, were carried out. As a result, the following diagnosis was established: multiple stage IIIA myeloma, first detected, with damage to the thoracic, lumbosacral spine, ribs, pelvic, and thigh bones. The patient was hospitalised in the Hematology Department of the First Republican Clinical Hospital, where he underwent chemotherapy according to the VCD scheme (bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide), and was discharged with improvement.

Conclusion. The diagnosis of multiple myeloma is a challenging task for a primary care physician due to the diversity of the clinical picture and the lack of clinical suspicion. At the same time, timely diagnosis of the disease at the out-patient stage can significantly increase the effectiveness of treatment and, therefore, improve the prognosis. Thus, more attention should be paid to the differential diagnosis of degenerative diseases of the musculoskeletal system and multiple myeloma.

Keywords: multiple myeloma, plasmacytoma, polyclinic, coxarthrosis

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

For citation: Shklyayev A.E., Semenovikh E.A., Gaysina E.S. Multiple Myeloma in the Practice of a Primary Care Physician: A Clinical Case. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*.

2020; 27(3): 139–145. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2020-27-3-139-145>

Submitted 20.03.2020

Revised 08.04.2020

Published 29.06.2020

Введение

Одно из ведущих мест среди причин обращения к участковому терапевту занимает боль в том или ином отделе опорно-двигательного аппарата [1, 2]. В большинстве случаев причиной являются дегенеративно-дистрофические заболевания крупных суставов нижних конечностей и позвоночника [3]. Однако не стоит забывать о других, менее часто встречающихся заболеваниях, сопровождающихся болью в области костных сочленений, таких как грыжа межпозвоночного диска, остеопороз, ревматологические и системные заболевания, первичные и метастатические опухоли, миеломная болезнь и другие [4].

Множественная миелома — злокачественная плазмоклеточная опухоль, характеризующаяся неконтролируемой пролиферацией клональных клеток, обусловленной хромосомными нарушениями и патологией стромального микроокружения и присутствием моноклонального протеина в крови и/или моче [5]. Эта нозология составляет 1% от всех новообразований и примерно 10% от всех гемобластозов [6].

Представляем вам собственное клиническое наблюдение, демонстрирующее случай множественной миеломы, протекающей под маской распространенных дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата.

Цель исследования: на примере собственного клинического случая продемонстрировать сложности диагностики множественной миеломы на амбулаторно-поликлиническом этапе.

Материалы и методы

На основе данных медицинской карты амбулаторного больного и выписок из медицинских карт стационарного больного проанализирован диагностический поиск у пациента 58 лет с болями в тазобедренном суставе.

Результаты и обсуждение

Мужчина, 58 лет, обратился к участковому терапевту 20.02.2019 г. с жалобами на периодические боли в правом тазобедренном суставе до 6 баллов по ВАШ (визуальной аналоговой шкале), которые усиливаются при движении, стартовые боли, ограничение движений в суставе. Данные симптомы беспокоят около 2 лет,

постепенно усиливаются. Пальпация правого тазобедренного сустава болезненна. Выставлен предварительный диагноз: остеоартроз, правосторонний коксартроз, болевой синдром. Назначено лечение: целекоксиб 200 мг 2 раза в день внутрь, Алфлутоп (биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, «Зентива», Румыния) 2 мл внутримышечно через день № 20.

Повторная явка 05.03.2019 г.: Сохраняются ноющие боли в правом тазобедренном суставе, с трудом ходит, хромота на правую ногу. Рекомендовано: продолжить назначенное лечение, общий анализ крови, биохимический анализ крови (С-реактивный белок (СБР), ревматоидный фактор, глюкоза, холестерин, триглицериды, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ), мочевины, креатинина), выполнить рентгенографию тазобедренных суставов, обратиться за консультацией к травматологу.

Результаты лабораторно-инструментальных исследований. Полный анализ крови: лейкоциты — $6,6 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,9 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 145 г/л, тромбоциты — $280 \times 10^9/\text{л}$, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) — 40 мм/ч. Биохимический анализ крови: СРБ — 0,8 мг/л, ревматоидный фактор — 0,25 мг/л, глюкоза — 5,7 ммоль/л, холестерин — 3,4 ммоль/л, триглицериды — 1,57 ммоль/л, АЛТ — 40 Ед/л, АСТ — 26 Ед/л, мочевины — 6,4 ммоль/л, креатинин 74 мкмоль/л.

Консультация травматолога 19.03.19 г., заключение: правосторонний коксартроз 2–3-й степени (клинически), болевой синдром. Рекомендовано: декскетопрофен 25 мг 2 раза в день внутрь в течение 5 дней, затем мелоксикам 15 мг 1 раз в день внутрь; хондроитина сульфат местно 2 раза в день.

На рентгенограмме тазобедренных суставов в прямой проекции от 22.03.19 г. суставные поверхности конгруэнтны, суставные щели не сужены. Субхондральный склероз крыши вертлужной впадины. Костных разрастаний нет. Заключение: двусторонний коксартроз 1-й степени.

Повторная явка к травматологу 18.04.19 г. Уменьшение болей в правом тазобедренном суставе незначительное. Диагноз: правосторонний коксартроз, рентгенологически 1-й степени, болевой синдром. Назначено: мелоксикам 15 мг — 1,5 мл

внутримышечно 1 раз в день, хондроитина сульфат по 2 мл 1 раз в 2 дня внутримышечно.

На очередном приеме у терапевта 17.06.19 г. пациент жалуется на периодические боли в правом тазобедренном суставе (по ВАШ 4 балла), которые усиливаются при движении, стартовые боли, ограничение движений в суставе. Эффект от лечения, назначенного травматологом, незначительный. Также появились постоянные ноющие боли в поясничном отделе позвоночника, усиливающиеся при движении, до 6–7 баллов по ВАШ, ограничение движений в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, трудно ходить, долго стоять и сидеть. Пальпация правого тазобедренного сустава и паравертебральных точек в поясничном отделе позвоночника болезненна. Выставлен диагноз: остеоартроз, правосторонний коксартроз, рентгенологически 1-й степени, болевой синдром. Поясничная дорсопатия, ухудшение, болевой синдром. Рекомендовано: полный анализ крови, полный анализ мочи, рентгенографическое исследование поясничного отдела позвоночника. Назначено лечение: мелоксикам 15 мг внутрь 1 раз в день, толперизон 150 мг внутрь 2 раза в день, пантопразол 20 мг внутрь 1 раз в день.

Результаты лабораторных исследований от 18.06.19 г. Полный анализ крови: лейкоциты — $6,5 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты — $4,58 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин — 136 г/л, тромбоциты — $280 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ — 50 мм/ч. Анализ мочи: светло-желтая, прозрачная, относительная плотность — 1011 г/л, белок — 0 г/л, лейкоциты — 0–2 в поле зрения.

Контрольная явка к участковому терапевту 20.06.19 г. Жалобы прежние, без динамики. Отрицательная динамика в полном анализе крови (повышение СОЭ: 05.03.19 г. — 40 мм/ч, 18.06.19 г. — 50 мм/ч) и длительные, плохо поддающиеся лечению боли в позвоночнике и тазобедренном суставе обусловили необходимость дообследования пациента и пересмотра диагноза. Рекомендовано: консультация ревматолога, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости и малого таза, фиброгастроскопия (ФГС), фиброколоноскопия (ФКС).

Результаты обследования (явка на прием 26.06.19 г.). Консультация ревматолога не проведена. ФГС не выполнено (не смог проглотить эндоскоп). УЗИ органов брюшной полости и малого таза от 24.06.19 г., заключение: признаки объемного образования малого таза в правой подвздошной области, лимфаденопатия паховых лимфоузлов. ФКС от 25.06.19 г., заключение: гиперкинетический колит. Рекомендовано:

консультация онколога, спиральная компьютерная томография (СКТ) органов брюшной полости и малого таза после согласования с онкологом.

Осмотр онколога 28.06.19 г., заключение: объемное образование малого таза. Показана СКТ органов брюшной полости и малого таза. Исследование выполнено 01.07.19 г. Выписка из протокола: Простата — максимальный поперечный размер 37×45 мм, имеет четкий неровный контур, структура неоднородна, содержит единичные обызвествления размером до 5 мм. Отмечается гиперплазия правого семенного пузырька. Увеличения паховых и подвздошных лимфоузлов не обнаружено. В нижнегрудном и поясничном отделах позвоночника в зоне исследования выявляются умеренно выраженные дегенеративно-дистрофические изменения по типу остеохондроза. Во всех костях на уровне исследования (нижнегрудные и поясничные позвонки, ребра, кости таза и крестец, бедренные кости) выявляются множественные шаровидные солидные образования с неровными контурами, вызывающие деструкцию костной ткани. Размеры образований от 2 до 18 мм. На этом фоне в правой лонной и подвздошной костях визуализируется солидное образование размерами $89 \times 103 \times 107$ мм, врастающее в полость правого тазобедренного сустава и прилежащие мягкие ткани. Данное образование дислоцирует простату влево. Заключение: множественные солидные образования костей скелета на уровне исследования — миеломная болезнь? Нельзя полностью исключить новообразование простаты с метастатическим поражением костей скелета.

Обратился в Республиканский клинический онкологический диспансер 18.07.19 г., осмотрен онкологом, госпитализирован в отделение ранней диагностики и реабилитации для верификации диагноза. Находился на стационарном лечении 26.07.19—02.08.19 г., где 29.07.19 г. выполнена чрескожная биопсия новообразования забрюшинного пространства, получено 6 образцов опухолевой ткани. Морфологическое исследование биопсийного материала № 141097 от 01.08.2019 г.: гистологическая картина соответствует субстрату плазмноклеточной миеломы. Иммуногистохимическое исследование № 141590 от 07.08.2019 г.: CD38+, MUM1+, каппа-легкая цепь +, лямбда-легкая цепь —; заключение: гистологическая картина и иммунофенотип соответствуют субстрату плазмцитомы/плазмноклеточной миеломы.

Результаты лабораторных исследований. Полный анализ крови от 29.07.19 г.: лейкоциты — $6,2 \times 10^9/\text{л}$ (палочкоядерные нейтрофилы — 1%, сегментоядерные нейтрофилы — 53%, эози-

нофилы — 3%, моноциты — 7%, лимфоциты — 36%), эритроциты — $4,58 \times 10^{12}/л$, гемоглобин — 134 г/л, тромбоциты — $239 \times 10^9/л$, СОЭ — 52 мм/ч. Анализ мочи от 29.07.19 г.: белок Бенс-Джонса не обнаружен. Биохимический анализ крови от 02.08.19 г.: общий белок — 110 г/л, альбумин — 50,5 г/л, М-градиент — 31,2% — 29,5 г/л, кальций — 2,11 ммоль/л, креатинин — 120 мкмоль/л.

Осмотрен гематологом 02.08.19 г., установлен диагноз: множественная миелома IIIA стадии, впервые выявленная, с поражением грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника, ребер, тазовых, бедренных костей. Направлен в гематологическое отделение Первой Республиканской клинической больницы, где проведена химиотерапия по схеме VCD (бортезомиб, дексаметазон, циклофосфамид), выписан с улучшением состояния.

В представленном случае миеломная болезнь дебютировала болью в правом тазобедренном суставе, неотличимой от таковой при коксартрозе. Долгое время у пациента отсутствовали признаки, которые бы помогли заподозрить иную природу заболевания. Упорные, плохо купируемые нестероидными противовоспалительными средствами боли, прогрессирующие изменения в общем анализе крови (ускорение СОЭ до 40 мм/ч, а затем до 50 мм/ч; уменьшение гемоглобина со 145 до 134 г/л) дали необходимый толчок для поиска онкологической патологии у данного пациента.

Заключение

Диагностика множественной миеломы является непростой задачей для участкового терапевта вследствие отсутствия онкологической настороженности и многообразия клинической картины [7]. В то же время своевременная диагностика

заболевания на амбулаторно-поликлиническом этапе и направление пациента к гематологу способны значительно повысить эффективность лечения, а значит, улучшить прогноз [8]. Таким образом, для уменьшения сроков постановки диагноза при данной патологии необходимо уделять больше внимания дифференциальной диагностике дегенеративно-дистрофических заболеваний опорно-двигательного аппарата и множественной миеломы. Для повышения эффективности работы врачей первичного звена важен сбор вызывающих затруднения в диагностике клинических случаев, так как они позволяют проанализировать течение нечасто встречающегося заболевания у конкретного пациента и перенести этот опыт в свою практическую деятельность [9].

Соответствие принципам этики

Соответствие принципам этики Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (Declaration Helsinki). От пациента получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая (дата подписания 09.08.2019 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 09.08.2019).

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. Парфенов В.А. Низкая задняя боль: причины, диагностика и лечение. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2009; 1(1): 19–22. DOI: 10.14412/2074-2711-2009-17
2. Шушарин А.Г., Прохоренко В.М., Морозов В.В., Шелова А.И. Оценка эффективности комплексной терапии гиалуронатами больных с остеоартрозом. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 49(3): 41–45. DOI: 10.14412/1995-4484-2011-572
3. Никитина В.В., Жлоба А.А., Баранцевич Е.Р. Способ диагностики степени тяжести течения дегенеративно-дистрофического заболевания позвоночника у пациентов. *Вестник новых медицинских технологий*. 2014; 21(3): 39–41. DOI: 10.12737/5894
4. Олюнин Ю.А. Боль в области тазобедренного сустава. *Современная ревматология*. 2013; 7(2): 36–39. DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2379
5. Бессмельцев С.С. Множественная миелома (лекция). *Вестник гематологии*. 2014; 10(3): 6–39.
6. Катин Н.А., Михайлова Т.Е., Томчина А.В. Множественная миелома: сегодня и завтра. *Медицинские новости*. 2018; 6(285): 17–26.
7. Тургунова Л.Г. К вопросу диагностики множественной миеломы. *Медицина и экология*. 2010; 56(3): 57–59.

8. Шкляев А.Е., Семёновых Е.А., Иванова Л.В., Ведёхина А.Н. Синдром Лефгрена: клиническое наблюдение. *Архивъ внутренней медицины*. 2019; 9(4): 308–312. DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-308-312
9. Шкляев А.Е., Семёновых Е.А., Денисова Н.Ю. Возможности лечения декомпенсации хронической дыхательной недостаточности на фоне морбидного ожирения (клиническое наблюдение). *Дневник Казанской медицинской школы*. 2018; 4(22): 135–139.

References

1. Parfenov V.A. Low back pain: causes, diagnosis, and treatment. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2009; 1(1): 19–22 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/2074-2711-2009-17
2. Shusharin A.G., Prokhorenko V.M., Morozov V.V., Shevela A.I. Evaluation of the efficiency of combination therapy with hyaluronates in patients with hip osteoarthritis. *Rheumatology Science and Practice*. 2011; 49(3): 41–45 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1995-4484-2011-572
3. Nikitina V.V., Zhloba A.A., Barantsevich E.R. Method of diagnostics the severity level of degenerative and dystrophic disease of the spine in the patients. *Journal of New Medical Technologies*. 2014; 21(3): 39–41 (In Russ., English abstract). DOI: 10.12737/5894
4. Olyunin Y.A. Pain in the hip joint. *Modern Rheumatology Journal*. 2013; 7(2): 36–39 (In Russ., English abstract). DOI: 10.14412/1996-7012-2013-2379
5. Bessmel'tsev S.S. Multiple myeloma (lecture). *Vestnik Gematologii*. 2014; 10(3): 6–39 (In Russ.).
6. Katsin M.A., Mikhailova T.E., Tomchina A.V. Multiple myeloma: today and tomorrow. *Meditsinskie Novosti*. 2018; 6(285): 17–26 (In Russ., English abstract).
7. Turgunova L.G. To the problem of multiple myeloma diagnostics. *Meditsina i Ekologiya*. 2010; 56(3): 57–59 (In Russ., English abstract).
8. Shklyayev A.E., Semenovych E.A., Ivanova L.V., Vedekhina A.N. Lofgren's syndrome: clinical case. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019; 9(4): 308–312 (In Russ., English abstract). DOI: 10.20514/2226-6704-2019-9-4-308-312
9. Sklayev A.E., Semenovych E.A., Denisova N.Yu. Possibilities of treatment of the decompensation of chronic respiratory insufficiency against the background of morbid obesity (clinical case). *Dnevnik Kazanskoi Meditsinskoi Shkoly*. 2018; 4(22): 135–139 (In Russ., English abstract).

Вклад авторов

Шкляев А.Е.

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

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

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, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Семёновых Е.А.

Разработка концепции — формирование идеи; формулировка и 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, целостность всех частей статьи и ее окончательный вариант.

Гайсина Э.Ш.

Разработка концепции — формулировка и 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 интеллектуального содержания; участие в научном дизайне.

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

Author contributions

Alexey E. Shklyayev

Conceptualisation — concept formulation; formulation and 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; participation in scientific design.

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

Elizaveta A. Semenovikh

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

Conducting research — data collection, analysis and interpretation.

Text preparation and editing — compilation of a draft manuscript; participation in the scientific design.

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

Elza S. Gaysina

Conceptualisation — formulation and 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; participation in scientific design.

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

Сведения об авторах / Information about the authors

Шкляев Алексей Евгеньевич — профессор кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0003-4479-508X>

Семеновых Елизавета Александровна* — студентка лечебного факультета федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0001-5571-5853>

Контактная информация: e-mail: odin_kot@list.ru; тел.: +7 (3412) 65-82-69;

ул. Коммунаров, д. 281, г. Ижевск, 426034, Россия.

Гайсина Эльза Шамилевна — ассистент кафедры поликлинической терапии с курсами клинической фармакологии и профилактической медицины ФПК и ПП федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

<https://orcid.org/0000-0002-7329-501X>

Alexey E. Shklyayev — Prof., Department of Faculty Therapy with the Courses of Endocrinology and Haematology, Izhevsk State Medical Academy.

<https://orcid.org/0000-0003-4479-508X>

Elizaveta A. Semenovikh* — Student, Medical Faculty, Izhevsk State Medical Academy.

<https://orcid.org/0000-0001-5571-5853>

Contact information: e-mail: odin_kot@list.ru; tel.: +7 (3412) 65-82-69,

Kommunarov str., 281, Izhevsk, 426034, Russia.

Elza S. Gaysina — Research Assistant, Department of Polyclinic Therapy with the Courses of Clinical Pharmacology and Preventive Medicine, Advanced Training Faculty, Izhevsk State Medical Academy.

<https://orcid.org/0000-0002-7329-501X>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

ПЕТРУ ГРИГОРЬЕВИЧУ СТОРОЖУКУ 90 ЛЕТ

TO THE 90TH ANNIVERSARY OF PETR GRIGORIEVICH STOROZHUK



3 июня 2020 года исполнилось 90 лет со дня рождения видного ученого, заслуженного деятеля науки Кубани, профессора Сторожука Петра Григорьевича. Вся его долгая жизнь и научная деятельность неразрывно связаны с Кубанским государственным медицинским университетом, который он успешно окончил в 1956 году. Дальнейшее его профессиональное становление проходило на курорте Горячий Ключ, где Петр Григорьевич работал врачом-терапевтом в течение пяти лет, совмещая лечебную работу с научными исследованиями, начатыми еще в студенческие годы под руководством выдающихся отечественных ученых, профессоров Б. П. Первушина и Н. П. Пятницкого.

В экспериментах на животных (1953–1956 гг.) П. Г. Сторожук установил три ранее не известных научных факта: 1. При иммунизации собак и при парентеральном введении антигена животной природы появившиеся в крови антитела начинают выделяться с пищеварительными соками. 2. Слизистые желудка и тонкой кишки обладают способностью не только выделять «готовые» антитела из крови, но и синтезировать их. 3. Иммунизация животных сопровождается усилением желудочной секреции.

В 1961 году П. Г. Сторожук поступил в очную аспирантуру на кафедру биохимии Кубанско-

го медицинского института, с 1964 года, после успешной защиты кандидатской диссертации, он — ассистент биохимии, а с 1965-го — доцент этой кафедры. С 1973 по 2004 год Петр Григорьевич заведовал кафедрой биологической химии, а с 2004 по 2019 год являлся профессором кафедры фундаментальной и клинической биохимии Кубанского государственного медицинского университета. В настоящее время Петр Григорьевич находится на заслуженном отдыхе, но до сих пор принимает активное участие в жизни вуза и кафедры.

За долгие годы своей научной деятельности П. Г. Сторожук внес весомый вклад в отечественную биохимическую науку.

В 1957 году П. Г. Сторожук организовал в Горячем Ключе экспериментальную физиолого-биохимическую лабораторию по изучению действия семигорской минеральной воды на секреторную деятельность органов пищеварения. Материалы экспериментальных и клинических испытаний легли в основу его кандидатской диссертации, а рекомендации, сделанные в ней, послужили обоснованием для массового разлива семигорской минеральной воды и для расширения показаний лечения больных на курорте Анапа.

Важным направлением в его работе явились исследования в области гастроэнтерологии и гематологии. В последние годы он сосредоточил свое внимание на метаболизме активных форм кислорода в крови. В работах, вышедших с кафедры биохимии, показано, что антиастматические препараты обладают способностью не только оказывать действие на мускулатуру бронхиального дерева, но и активировать ферменты, участвующие в процессах оксигенации гемоглобина. Благодаря многочисленным исследованиям, выполненным его учениками и им лично, сделано три открытия:

1. *«Свойство эритроцитов подавлять рост и размножение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов».* Показано, что в зонах контакта эритроцита и плазматической мембраны бактериальной клетки, где выделяется перекись водорода, происходит микровзрыв, который оказывается губительным для микроорганизмов.

2. *«Свойство активных форм кислорода и ферментов антирадикальной защиты эритроцитов инициировать процессы оксигенации гемоглобина».* Показано, что оксигенация гемоглобина — это сложный физико-химический процесс, протекающий с участием активных форм кислорода и ферментов антирадикальной защиты (супероксиддисмутазы, каталазы, НАД-, ФАД- и НАДФ-зависимых дегидрогеназ), которые позволяют первой молекуле кислорода преодолеть жесткую структуру дезоксигемоглобина и инициировать процесс его оксигенации.

3. *«Свойство бактериальных и животных антигенов-пептидов экзогенного и эндогенного происхождения проявлять биологическую активность в отношении пищеварительных желез человека и животных».* Описано свойство антигенов-пептидов вызывать изменение секреции пищеварительных желез, которое проявляется в виде ее стимуляции. Антигены-пептиды экзогенного и эндогенного происхождения имеют общие механизмы действия, подобные гормоно-пептидам.

За научные достижения он получил 13 авторских свидетельств и патентов на изобретения. Среди них особое место занимают новые лекарственные препараты ферментозаместительной терапии «Копепсидил», «Панинтестин», «Пепсирен» и хирургическая девитализирующая повязка «Девитас».

Петром Григорьевичем Сторожуком опубликовано более 300 научных работ в отечественных и зарубежных изданиях, он подготовил свыше 40 кандидатов и докторов наук. О научных достижениях кафедры биохимии, которой он руководил более 30 лет, он неоднократно докладывал на всесоюзных, российских и международных конференциях и конгрессах. Многие его ученики в настоящее время работают преподавателями Кубанского медицинского университета, а некоторые из них (профессора И. М. Быков, И. И. Павлюченко) возглавляют кафедры. Среди бывших аспирантов П. Г. Сторожука есть граждане Ирака, Нигерии, Польши.

Профессор П. Г. Сторожук более 25 лет являлся членом проблемных комиссий по формированию научной проблематики в вузах при АМН СССР и РСФСР и членом проблемной комиссии по программе преподавания биохимии в медицинских вузах РСФСР. Много лет возглавлял на Кубани краевое общество врачей-лаборантов и был заместителем председателя Краснодарского отделения Всесоюзного биохимического общества. На протяжении трех десятков лет он являлся членом диссертационных советов при Кубанском государственном медицинском университете и при Ростовском государственном медицинском университете, где проявил себя как принципиальный и высокоэрудированный специалист.

За большие научные и педагогические заслуги профессор П. Г. Сторожук награжден медалями «Ветеран труда» и «Заслуженный изобретатель СССР», многочисленными почетными грамотами Минздрава РФ и Кубанского государственного медицинского университета. Ему присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки Кубани».

Ректорат, Ученый совет, коллектив кафедры фундаментальной и клинической биохимии Кубанского государственного медицинского университета, Российское физиологическое общество им. И. П. Павлова, редколлегия журнала «Кубанский научный медицинский вестник» сердечно поздравляют Петра Григорьевича со знаменательной датой и желают ему крепкого здоровья, неисчерпаемой жизненной энергии и творческого долголетия.

Редакционная коллегия журнала

