

ISSN 2071-5943

Том 21
№ **01**
2022

**УРАЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ** НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЕ
ИЗДАНИЕ

URAL MEDICAL JOURNAL



Учредитель журнала

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук:

- 3.1. Клиническая медицина
- 3.2. Профилактическая медицина
- 3.3. Медико-биологические науки
- 3.4. Фармацевтические науки

Журнал включен в библиографическую базу данных научных публикаций РИНЦ.

Электронная версия журнала размещена на сайте
Научной Электронной Библиотеки <http://elibrary.ru>

Адрес: ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, ул. Репина, 3, г. Екатеринбург, РФ, 620028.
Email: uralmedjournal@gmail.com

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций ПИ № ФС 77-79345 от 02.11.2020 г.

Территория распространения: Российская Федерация

Язык: русский

Издается шесть раз в год

Цена свободная

Индекс для подписки по каталогу E18014.

Оригинал-макет изготовлен ООО "Информационно-издательский центр "Знак качества":
г. Екатеринбург, ул. Рассветная, 13; тел.: +7 (980) 908-01-51; e-mail: pressa-znakk@mail.ru.

УРАЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ Том 21
№ 1
URAL MEDICAL JOURNAL 2022

Главный редактор

Ковтун О.П., Екатеринбург, Россия

Editor-in-chief

Kovtun Olga P., Ekaterinburg, RF

Заместитель главного редактора

Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия

Deputy Editor-in-chief

Vakhlova Irina V., Ekaterinburg, RF

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Базарный В.В., Екатеринбург, Россия
Борзунов Д.Ю., Екатеринбург, Россия
Вахлова И.В., Екатеринбург, Россия
Волкова Л.И., Екатеринбург, Россия
Изможерова Н.В., Екатеринбург, Россия
Лещенко И.В., Екатеринбург, Россия
Максимов Д.М., Екатеринбург, Россия
Обоскалова Т.А., Екатеринбург, Россия
Руднов В.А., Екатеринбург, Россия
Смоленская О.Г., Екатеринбург, Россия
Уфимцева М.А., Екатеринбург, Россия

EDITORIAL BOARD

Vladimir V. Bazarnyi, Ekaterinburg, RF
Dmitry Yu. Borzunov, Ekaterinburg, RF
Irina V. Vakhlova, Ekaterinburg, RF
Larisa I. Volk, Ekaterinburg, RF
Nadezhda V. Izmoz, Ekaterinburg, RF
Igor V. Leshchenko, Ekaterinburg, RF
Dmitry M. Maksimov, Ekaterinburg, RF
Tatiana A. Oboskalova, Ekaterinburg, RF
Vladimir A. Rudnov, Ekaterinburg, RF
Olga G. Smolens, Ekaterinburg, RF
Marina A. Ufimtseva, Ekaterinburg, RF

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Важенин А.В., Челябинск, Россия
Голухова Е.З., Москва, Россия
Стародубов В.И., Москва, Россия
Баранов А.А., Москва, Россия
Драпкина О.М., Москва, Россия
Кутепов С.М., Екатеринбург, Россия
Москалёв А.А., Сыктывкар, Россия
Намазова-Баранова Л.С., Москва, Россия
Усачёв Д.Ю., Москва, Россия
Jes Olesen, Копенгаген, Дания
Juriy Wybe Wladimiroff, Кембридж,
Великобритания

EDITORIAL COUNCIL

Andrey V. Vazhenin, Chelyabinsk, RF
Elena Z. Golukhova, Moscow, RF
Vladimir I. Starodubov, Moscow, RF
Alexander A. Baranov, Moscow, RF
Oxana M. Drapkina, Moscow, RF
Sergey M. Kutepov, Ekaterinburg, RF
Alexey A. Moskaev, Syktyvkar, RF
Leyla S. Namazova-Baranova, Moscow, RF
Dmitrij Yu. Usachev, Moscow, RF
Jes Olesen, Copenhagen, Denmark
Juriy Wybe Wladimiroff, Cambridge,
United Kingdom

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ
В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ 4

Г.В. Жунтова, Т.В. Азизова, М.В. Банникова, Г.В. Сычугов

Внутренние болезни

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИН НА ФОНЕ
ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА
В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОГО ДЕФИЦИТА МЕЛАТОНИНА 13

А.Г. Мамонтова, Е.Н. Усольцева, А.Г. Соловьев

Акушерство и гинекология

КЛЕТОЧНЫЙ И ГУМОРАЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ ТРИХОМОНАДНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТРОНИДАЗОЛ 23

С.М. Джумабаева, Д.А. Адамбеков, М.Б. Лю, А.Б. Мырзагали

Дерматовенерология

ВЫРАЖЕННОСТЬ ДЕПРЕССИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ
И СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛИЗМОМ
В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРОЖИВАНИЯ 29

С.Р. Шамсиева, Н.Р. Моллаева, Д.И. Лебедева

Психиатрия и наркология

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ
ВЕДУЩИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В СЕЛЬСКИХ МУНИЦИПАЛЬНЫХ РАЙОНАХ 35

С.В. Новикова, А.В. Важенин, Ю.А. Тюков, А.А. Котов

Онкология, лучевая терапия

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ COVID-19: МНЕНИЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТОВ 42

Е.С. Матвеева, А.М. Федорова

Общественное здоровье и здравоохранение

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ И КОМОРБИДНОСТЬ ПАЦИЕНТОК
ПОСТМENOПАЗУАЛЬНОГО ПЕРИОДА НА ФОНЕ ПРИЁМА НИЗКИХ ДОЗ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА 48

Н.В. Изможерова, А.А. Попов, А.В. Рябинина, А.А. Вихарева, Е.А. Сафьяник, А.В. Сневак

Внутренние болезни

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19 57

Г.А. Шишкина, Э.Г. Топузов, А.В. Петряшев, Е.А. Ерохина, Ю.В. Плотников,

О.П. Серкова, М.Б. Кравченко, С.В. Исаев

Онкология, лучевая терапия

РЕДАКЦИОННЫЙ КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ "АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19" 63

М.И. Прудков

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ МИОКЛОНУС-ЭПИЛЕПСИИ УНФЕРРИХТА-ЛУНДБОРГА 66

Б.Н. Бейн, А.В. Городничева

Неврология

ДЕКСМЕДЕТОМИДИН В АНЕСТЕЗИИ ПЛАНОВОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА 72

А.В. Царьков, А.Л. Левит

Анестезиология и реаниматология

КИСТОЗНО-АДЕНОМАТОЗНАЯ МАЛЬФОРМАЦИЯ ЛЁГКОГО II ТИПА У НОВОРОЖДЕННОГО,
ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ 77

Е.В. Шестак

Педиатрия

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОЦЕНКУ ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БЕРЕМЕННЫХ
С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 85

С.О. Колобова, Н.Ю. Боровкова

Кардиология

НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА
ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ АБДОМИНОПЛАСТИКИ 92

А.А. Попов, Г.А. Леонтьева, Е.А. Столина, Е.Л. Айрапетова,

Е.Н. Багрова, Л.В. Федотова, А.В. Акимова

Внутренние болезни

CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

CHARACTERISTICS OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM
IN THE COHORT OF OCCUPATIONALLY-EXPOSED WORKERS 4

G.V. Zhuntova, T.V. Azizova, M.V. Bannikova, G.V. Sychugov

Internal medicine

THE DYNAMICS OF QUALITY OF LIFE INDICATORS IN WOMEN AGAINST THE BACKGROUND
OF PERSONALIZED THERAPY OF MENOPAUSAL SYNDROME COMBINED
WITH PERIMENOPAUSAL MELATONIN DEFICIENCY SYNDROME 13

A.G. Mamontova, E.N. Usoltseva, A.G. Soloviev

Obstetrics and gynecology

CELLULAR AND HUMORAL COMPONENTS OF THE IMMUNE SYSTEM
IN TRICHOMONAS INFECTION WITH METRONIDAZOLE 23

S.M. Dzhumabayeva, D.A. Adambekov, M.B. Liu, A.B. Myrzagali

Dermatovenerology

SEVERITY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY AND SOCIO-DEMOGRAPHIC
CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ALCOHOLISM IN THE REPUBLIC
OF DAGESTAN DEPENDING ON TERRITORIAL PATTERNS OF RESIDENCE 29

S.R. Shamsieva, N.R. Mollaeva, Dz.I. Lebedeva

Psychiatry and addiction medicine

MAIN DIRECTIONS OF DETECTION OF MALIGNANT NEOPLASMS OF LEADING LOCALIZATIONS
IN RURAL MUNICIPAL DISTRICTS 35

S.V. Novikova, A.V. Vazhenin, Yu.A. Tyukov, A.A. Kotov

Oncology, radiation therapy

VACCINATION AGAINST COVID-19: THE OPINION OF MEDICAL STUDENTS 42

E.S. Matveeva, A.M. Fedorova

Public health and health care

CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS AND COMORBIDITY
IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS TAKING LOW DOSES OF CHOLECALCIFEROL 48

N.V. Izmozherova, A.A. Popov, A.V. Ryabinina, A.A. Vikhareva, E.A. Safianik, A.V. Spevak

Internal medicine

ANALYSIS OF TREATMENT OUTCOMES OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER
IN THE COVID-19 PANDEMIC 57

G.A. Shishkina, E.G. Topuzov, A.V. Petryashev, E.A. Erokhina, U.V. Plotnikov,

O.P. Serkova, M.B. Kravchenko, S.V. Isaev

Oncology, radiation therapy

EDITOR'S COMMENTARY TO THE ARTICLE BY SHISHKINA G.A. ET AL. "ANALYSIS OF TREATMENT OUTCOMES
OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC" 63

M.I. Prudkov

CLINICAL CASES

A FAMILIAL CASE OF MYOCLONUS-EPILEPSY OF UNFERRICHT-LUNDBORG 66

B.N. Beyn, A.V. Gorodnicheva

Neurology

DEXMEDETOMIDINE IN ANESTHESIA
FOR PLANNED ENDOVASCULAR MYOCARDIAL REVASCULARIZATION 72

A.V. Tsarkov, A.L. Levit

Anesthesiology and intensive care

CYSTIC ADENOMATOUS LUNG MALFORMATION OF TYPE II IN THE NEWBORN,
PROBLEMS OF EARLY DIAGNOSIS 77

E.V. Shestak

Pediatrics

LITERATURE REVIEWS

CURRENT VIEWS ON THE ASSESSMENT OF VASCULAR WALL ELASTICITY
IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION 85

S.O. Kolobova, N.U. Borovkova

Cardiology

NUTRITIONAL APPROACHES TO CORRECTION OF METABOLIC SYNDROME BEFORE ABDOMINOPLASTY 92

A.A. Popov, G.A. Leonteva, E.A. Stolina, E.L. Airapetova, E.N. Bagrova, L.V. Fedotova, A.V. Akimova

Internal medicine

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ГЕПАТОБИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ В КОГОРТЕ РАБОТНИКОВ, ПОДВЕРГШИХСЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОМУ ОБЛУЧЕНИЮ

Галина Владимовна Жунтова ¹, Тамара Васильевна Азизова ²,
Мария Владимировна Банникова ³, Глеб Вячеславович Сычугов ⁴

¹⁻³ ФГУП «Южно-Уральский институт биофизики» ФМБА, Озерск, Челябинская область, Россия

⁴ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Челябинск, Россия

¹ clinic@subi.su, <https://orcid.org/0000-0003-4407-3749>

² <https://orcid.org/0000-0001-6954-2674>

³ <https://orcid.org/0000-0002-2755-6282>

⁴ <https://orcid.org/0000-0003-3251-6944>

Аннотация

Введение. Этиология злокачественных новообразований (ЗНО) гепатобилиарной системы многообразна, поэтому при оценке влияния ионизирующего излучения на возникновение опухолей этой локализации необходимо учитывать нерадиационные факторы. **Цель исследования** — характеристика случаев ЗНО гепатобилиарной системы в когорте работников, нанятых на основные заводы ФГУП «Производственное объединение «Маяк» (ПО «Маяк») в 1948–1982 гг., подвергавшихся профессиональному хроническому облучению. **Материалы и методы.** Изучаемая когорта включает 22 377 человек (25% — женщины). Выполнено сравнение частоты отдельных факторов риска среди морфологически подтвержденных случаев ЗНО гепатобилиарной системы и у работников, не заболевших опухолями указанной локализации. **Результаты.** До 31 декабря 2018 г. в когорте зарегистрировано 59 случаев ЗНО печени (59% — гепатоцеллюлярная карцинома, 17% — холангиокарцинома, 25% гемангиосаркома, 2% — анапластический рак) и 34 случая ЗНО желчного пузыря и желчных путей (100% — аденокарцинома). Среди случаев ЗНО гепатобилиарной системы по сравнению с незаболевшими работниками была статистически значимо выше частота хронических заболеваний желчного пузыря и желчных путей, желчнокаменной болезни. Кроме этого, среди ЗНО печени была больше доля лиц, имевших контакт с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк», а также с хроническими заболеваниями печени, избыточной массой тела и ожирением. Дозы профессионального облучения были наиболее высокими у работников с гемангиосаркомой печени. **Обсуждение.** Получены данные, свидетельствующие о возможной роли нерадиационных факторов и ионизирующего излучения в развитии ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты. Особенностью когорты является высокая доля гемангиосарком в структуре ЗНО печени. **Заключение.** Выделены нерадиационные факторы, которые наряду с профессиональным облучением могли оказывать влияние на заболеваемость ЗНО гепатобилиарной системы у работников ПО «Маяк». Для уточнения результатов исследования требуется анализ риска, обусловленного радиационными и нерадиационными факторами.

Ключевые слова: злокачественные новообразования печени, злокачественные новообразования желчного пузыря и желчных путей, профессиональное облучение, ПО «Маяк».

Для цитирования: Характеристика злокачественных новообразований гепатобилиарной системы в когорте работников, подвергшихся профессиональному облучению / Г. В. Жунтова, Т. В. Азизова, М. В. Банникова, Г. В. Сычугов // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 4-12. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-4-12>

@ Жунтова Г.В., Азизова Т.В., Банникова М.В., Сычугов Г.В.

CHARACTERISTICS OF MALIGNANT NEOPLASMS OF THE HEPATOBILIARY SYSTEM IN THE COHORT OF OCCUPATIONALLY-EXPOSED WORKERSGalina V. Zhuntova ¹, Tamara V. Azizova ², Maria V. Bannikova ³, Gleb V. Sychugov ⁴¹⁻³ South Ural Biophysics Institute affiliated to the Federal Medical Biological Agency, Ozyorsk, Chelyabinsk region, Russia⁴ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia¹ clinic@subi.su, <https://orcid.org/0000-0003-4407-3749>² <https://orcid.org/0000-0001-6954-2674>³ <https://orcid.org/0000-0002-2755-6282>⁴ <https://orcid.org/0000-0003-3251-6944>**Abstract**

Introduction. The etiology of malignant neoplasms (MN) of the hepatobiliary system is multifarious, so when assessing the impact of ionizing radiation on the occurrence of tumors of this localization, non-radiation factors should be considered. **The aim of the study** was to describe cases of hepatobiliary system disease in the cohort of employees hired at the main plants of FSUE Mayak Production Association (PA «Mayak») in 1948-1982, who were exposed to occupational chronic radiation. **Materials and Methods.** The cohort under study included 22,377 persons (25% were women). The frequency of individual risk factors was compared among morphologically confirmed cases of hepatobiliary cancer and among workers who had not been ill with tumors of the indicated localization. **Results.** Up to December 31, 2018, the cohort had 59 cases of liver MCC (59% hepatocellular carcinoma, 17% cholangiocarcinoma, 25% hemangiosarcoma, and 2% anaplastic cancer) and 34 cases of gallbladder and biliary tract MCC (100% adenocarcinoma). The incidence of chronic diseases of gallbladder and biliary tract, cholelithiasis was statistically significantly higher among cases of hepatobiliary MNS in comparison with uninfected workers. In addition, there was a higher share of persons who had contact with harmful industrial factors before employment at PA «Mayak», as well as those with chronic liver diseases, excessive body weight and obesity among liver cancer patients. Doses of occupational exposure were highest in workers with liver hemangiosarcomas. **Discussion.** The data were obtained testifying to a possible role of non-radiation factors and ionizing radiation in the development of hepatobiliary cancer in the workers of the cohort under study. A peculiarity of the cohort is a high proportion of hemangiosarcomas in the structure of hepatic cancer. **Conclusion.** The non-radiational factors that, along with occupational exposure, could influence the incidence of hepatobiliary cancer among PA «Mayak» workers have been singled out. An analysis of risk caused by radiation and non-radiation factors is required to clarify the results of the study.

Keywords: malignant neoplasms of the liver, malignant neoplasms of the gallbladder and biliary tract, occupational exposure, PA «Mayak».

For citation:

Characteristics of malignant neoplasms of the hepatobiliary system in the cohort of occupationally-exposed workers / G. V. Zhuntova, T. V. Azizova, M. V. Bannikova, G. V. Sychugov // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 4-12. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-4-12>.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) гепатобилиарной системы значительно варьирует между странами. В России ЗНО этой локализации составляют около 2% среди впервые выявленных случаев рака [1]. Особенностью ЗНО гепатобилиарной системы являются поздняя диагностика и плохой прогноз. Согласно данным мировой статистики ЗНО печени занимают лидирующие позиции среди причин смерти от новообразований, и в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости злокачественными опухолями печени [2, 3]. В связи с этим продолжаются исследования, направленные на уточнение роли отдельных этиологических факторов в патогенезе ЗНО гепатобилиарной системы.

Самой распространенной формой ЗНО печени является гепатоцеллюлярная карцинома. Наиболее важными факторами риска гепатоцеллюлярной карциномы признаны вирусные гепатиты В и С, употребление алкоголя, ожирение, сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени, цирроз печени, курение [4–7].

Холангиокарцинома — вторая по частоте форма ЗНО печени. Воспалительный процесс в желчных путях, приводящий к развитию цирроза, рассматривают в качестве основной причины возникновения холангиокарциномы [4]. Специфическими факторами риска холангиокарциномы являются врожденные кисты желчных протоков, первичный склерозирующий холангит, гепатолиитаз, паразитарные инфекции (печеночные трематоды, описторхоз и др.) [4, 8–10].

Гемангиосаркома относится к редким опухолям печени (2% от всех ЗНО печени), происходит из мезенхимальных клеток, и отличается агрессивным течением [11–12]. Большое значение в этиологии гемангиосаркомы печени имеют химические канцерогены (винилхлорид, фенолгидразин, и др.), отмечена ассоциация с нейрофиброматозом и гемохроматозом, но в 75% случаев причины, приведшие к развитию опухоли, установить не удается [11–12].

Заболеваемость ЗНО желчного пузыря и внепеченочных желчных путей ниже в развитых странах по сравнению с развивающимися странами,

зависит от географического региона, пола и расовой принадлежности [13–14]. Этиологическими факторами опухолей этой локализации являются желчнокаменная болезнь, хронические инфекции (сальмонеллез, *Helicobacter pylori* и др.), курение, повышенный уровень эстрогенов, употребление большого количества жареной пищи, некоторые химические вещества, наследственная предрасположенность [13–14].

Накоплены данные, свидетельствующие о связи между воздействием ионизирующего излучения и возникновением ЗНО гепатобилиарной системы. Увеличение риска ЗНО печени и желчного пузыря, обусловленное острым внешним гамма-нейтронным облучением, обнаружено у лиц, переживших атомную бомбардировку в Японии [15–17]. Высокий риск ЗНО печени выявлен у пациентов, которым в диагностических целях вводили Торотраст (альфа-активное контрастное вещество) [18–19].

В когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» выявлена статистически значимая положительная зависимость между поглощенными в печени дозами внутреннего альфа-излучения от инкорпорированного плутония-239 и риском ЗНО печени, но влияния профессионального облучения на риск ЗНО желчного пузыря не установлено [20–21].

В настоящее время существенно увеличен период наблюдения за когортой работников ПО «Маяк», стали доступны улучшенные оценки доз внутреннего альфа-облучения [22], собраны подробные сведения о курении, включая его количественные характеристики, об употреблении алкоголя и перенесенных заболеваниях, что создает предпосылки для уточнения величины радиогенного риска с учетом влияния расширенного спектра «мешающих» нерадиационных факторов.

Цель исследования — характеристика случаев ЗНО гепатобилиарной системы в когорте работников, впервые нанятых на основные заводы ПО «Маяк» в 1948–1982 гг., подвергавшихся профессиональному хроническому облучению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Когорта работников ПО «Маяк», впервые нанятых на основные заводы (реакторный, радиохимический и плутониевый) в 1948–1982 гг. включает 22 377 человек (в том числе 25% — женщины). С первых лет после ввода ПО «Маяк» в эксплуатацию была создана специальная система медицинского наблюдения за состоянием здоровья персонала, которая позволила накопить уникальный материал для проведения научных исследований. Процесс сбора, верификации информации о заболеваемости, различных характеристиках состояния здоровья работников изучаемой когорты и нерадиационных факторах риска был подробно описан ранее [23].

По состоянию на 31 декабря 2018 г. жизненный статус установлен для 95% членов изучаемой когорты, из них умерли 66% мужчин и 59% женщин. Средний возраст \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$) умерших был равен $64,6 \pm 14,1$ лет; а средний возраст тех, кто был жив на конец 2018 г., составил $75,5 \pm 10,8$ лет. Для анализа доступны подробные сведения о заболеваемости работников с момента найма на ПО «Маяк» и в течение всего периода проживания в г. Озерске Челябинской области, вблизи которого расположено ПО «Маяк». Полные количественные характеристики курения (индекс курения — ИК) известны для 79%

членов изучаемой когорты, отношение к употреблению алкоголя — для 89% работников, сведения о возможном контакте с вредными производственными факторами во время работы на других предприятиях до найма на ПО «Маяк» — для 71% работников, индекс массы тела (ИМТ) — для 82% работников. Величина ИК и ИМТ рассчитывалась следующим образом:

ИК = число пачек сигарет, выкуриваемых ежедневно \times продолжительность курения (пачка \times лет);
ИМТ = вес / рост² (кг/м²).

Информация о курении и отношении к употреблению алкоголя постоянно уточнялась при интервьюировании работников во время периодических медицинских осмотров. К злоупотреблявшим алкоголем относили работников, которые состояли на учете у врача-нарколога по поводу хронического алкоголизма или бытового пьянства. Сведения о контакте с вредными производственными факторами на других предприятиях получены путем опроса работников во время первого медицинского осмотра, проводившегося при трудоустройстве на ПО «Маяк». Учитывался контакт с производственными факторами, которые в соответствии с рекомендациями ВОЗ признаны канцерогенами [24].

Оценки доз профессионального облучения получены на основе «Дозиметрической системы работников ПО «Маяк» — 2013» [22]. Дозы внешнего гамма-облучения известны для всех членов изучаемой когорты, дозы внутреннего альфа-облучения доступны для 36% работников, у которых проводились измерения активности плутония в пробах мочи. Подробно организация дозиметрического контроля персонала ПО «Маяк», а также методы расчета доз облучения опубликованы ранее [22].

В рамках настоящего исследования поглощенные в печени дозы внешнего гамма- и внутреннего альфа-излучения, а также ИК были вычислены на дату установления диагноза ЗНО гепатобилиарной системы, а для незаболевших работников — на дату окончания наблюдения в когорте. Оценивалось наличие следующих заболеваний: вирусный гепатит (кроме гепатита А, коды V16–V19 МКБ-10), хронические заболевания печени (коды V70–V71, V73–V74, V76.0 МКБ-10), желчнокаменная болезнь (код K80 МКБ-10), хронические заболевания желчного пузыря и желчевыводящих путей (коды K81.1–K81.9, K83 МКБ-10). Перечисленные выше заболевания учитывались, если были выявлены не позже, чем за 2 года до установления диагноза ЗНО гепатобилиарной системы (окончания периода наблюдения для незаболевших работников), при расчете ИМТ также использовался двухлетний временной лаг, чтобы исключить влияние уже имеющегося, но еще не диагностированного опухолевого процесса. Все случаи ЗНО гепатобилиарной системы, включенные в анализ, подтверждены результатами гистологического исследования.

Представлены частоты для качественных переменных, среднее \pm ошибка среднего ($M \pm m$), медиана (Me), 25-ый и 75-ый процентиля (Q_{25} ; Q_{75}) — для количественных переменных. С помощью двустороннего точного критерия Фишера проведено сравнение частоты контакта с вредными производственными факторами во время работы на других предприятиях до найма на ПО «Маяк», отношения к курению и употреблению алкоголя, а также частоты отдельных заболеваний у работников с установленным диагнозом ЗНО гепатобилиарной системы (ЗНО печени — группа 1, ЗНО желчного пузыря и желчных путей — группа 2) и

членов изучаемой когорты, у которых не было выявлено опухолей указанной локализации (далее «незаболевшие работники» — группа 3).

Для сравнения указанных выше групп по возрасту использовали двусторонний критерий Манна-Уитни [25]. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По состоянию на 31 декабря 2018 г. в изучаемой когорте зарегистрировано 59 случаев ЗНО печени и внутрипеченочных желчных протоков (код С22 МКБ-10, далее ЗНО печени), а также 34 случая ЗНО желчного пузыря, других и неуточненных желчных путей (коды С23-С24 МКБ-10, далее ЗНО желчного пузыря и желчных путей).

Морфологическая структура ЗНО печени у работников изучаемой когорты была следующей:

- 32 случая (54%) — гепатоцеллюлярная карцинома (код М8170/3 МКБ-О, далее ГЦК);
- 10 случаев (17%) — холангиокарцинома (код М8160/3 МКБ-О, далее ХК);
- 1 случай (2%) — смешанная гепато-холангиокарцинома (код М8180/3 МКБ-О);
- 14 случаев (23%) — гемангиосаркома (код М9120/3 МКБ-О, далее ГАС);
- 1 случай (2%) — гемангиоэндотелиальная саркома (код М9130/3 МКБ-О);
- 1 случай (2%) — анапластический рак (код М8021/3 МКБ-О).

При характеристике отдельных гистологических типов ЗНО печени, представленной ниже, 1 случай смешанной гепато-холангиокарциномы включен в группу ГЦК, а 1 случай гемангиоэндотелиальной саркомы — в группу ГАС, отдельно приведено краткое описание 1 случая анапластического рака.

По локализации ЗНО желчного пузыря и желчных путей распределялись таким образом:

- 14 случаев (41%) — ЗНО желчного пузыря (код 23 МКБ-10);
- 12 случаев (34%) — ЗНО внепеченочного желчного протока (код 24.0 МКБ-10);
- 8 случаев (25%) — ЗНО ампулы фатерова сосочка (код 24.1 МКБ-10).

По морфологии ЗНО желчного пузыря и желчных путей, диагностированные у работников изу-

чаемой когорты, являлись аденокарциномами.

На рис. 1 представлено распределение ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты в зависимости от периода установления диагноза. Пик диагностики опухолей этой локализации приходился на 1980–1999 гг., когда было выявлено 35 случаев (59%) ЗНО печени и 24 случая (70%) ЗНО желчного пузыря и желчных путей. Все случаи ХК печени у работников изучаемой когорты были диагностированы, начиная с конца 1950-х гг. до 1999 г., в то время как все случаи ГЦК и ГАС выявлены после 1970 г. В 1980–1999 гг. зарегистрировано максимальное число ЗНО печени всех гистологических типов, в том числе 54% ГЦК, 70% ХК, 60% ГАС, а также 1 случай анапластического рака.

Возраст на момент диагностики ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты составлял $M \pm m = 64,2 \pm 1,4$ лет для ЗНО печени и $M \pm m = 62,9 \pm 2,0$ лет для ЗНО желчного пузыря и желчных путей (табл. 1). На дату окончания наблюдения в когорте средний возраст незаболевших работников был несколько моложе ($M \pm m = 59,5 \pm 0,1$ лет), но различия с заболевшими ЗНО не являлись статистически значимыми. Возраст начала профессионального облучения также существенно не отличался у работников, заболевших и не заболевших ЗНО гепатобилиарной системы, и составлял в среднем 24,5–26,0 лет.

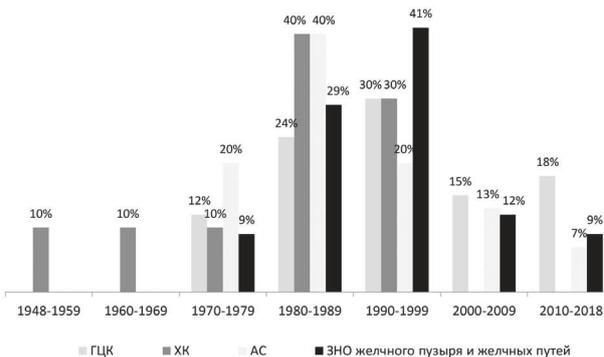


Рис. 1. Период установления диагноза ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты

Таблица 1

Характеристика случаев ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты: возраст диагностики ЗНО и возраст начала профессионального облучения

Фактор	ЗНО печени (группа 1)	ЗНО желчного пузыря и желчных путей (группа 2)	Незаболевшие работники (группа 3)	P_{1-3}	P_{2-3}
Возраст на дату диагноза ЗНО (окончания наблюдения), лет:					
$M \pm m$	64,2 ± 1,4	62,9 ± 2,0	59,5 ± 0,1	0,352	0,731
Me ($Q_{25}; Q_{75}$)	64 (58; 71)	63 (52; 71)	63 (48; 74)		
$M \pm m$	26,0 ± 1,0	24,5 ± 1,1	24,9 ± 0,1	0,089	0,910
Me ($Q_{25}; Q_{75}$)	25 (16; 48)	23 (18; 44)	23 (16; 65)		

Примечание: p_{1-3} — статистическая значимость различий между случаями ЗНО печени и незаболевшими работниками (группы 1–3), оценка по критерию Манна-Уитни; p_{2-3} — статистическая значимость различий между случаями ЗНО желчного пузыря и желчных путей и незаболевшими работниками (группы 2–3), оценка по критерию Манна-Уитни.

В изучаемой когорте среди заболевших ЗНО печени мужчины составили 71% (42 случая), женщины — 29% (17 случаев), а среди заболевших ЗНО желчного пузыря и желчных путей доля мужчин равнялась 62% (21 случай), доля женщин — 38% (13 случаев) (табл. 2). Следует отметить, что среди случаев ЗНО гепатобилиарной системы

доля женщин была несколько выше, чем среди работников, у которых не было выявлено опухолей данной локализации, однако, указанные различия не достигали уровня статистической значимости. В изучаемой когорте 82% случаев ГЦК и все случаи ХК диагностированы у мужчин, в то время как среди заболевших ГАС преобладали женщины (73%).

Характеристика случаев ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты: нерадиационные факторы

Фактор	ЗНО печени (группа 1)	ЗНО желчного пузыря и желчных путей (группа 2)	Незаболевшие работники (группа 3)	P_{1-3}	P_{2-3}
Пол:					
мужчины	42 (71%)	21 (62%)	16623 (75%)	0,563	0,112
женщины	17 (29%)	13 (38%)	5659 (25%)		
Контакт с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк»*:					
нет	20 (52%)	13 (62%)	10868 (69%)	0,023	0,484
да	19 (48%)	8 (38%)	4880 (31%)		
Статус курения*:					
не курил	25 (42%)	13 (38%)	8564 (41%)	0,895	0,862
прекратил курение, курит	34 (58%)	21 (62%)	12402 (59%)		
Индекс курения (прекратившие курение и курящие), пачка×лет*:					
> 0–20	9 (30%)	4 (22%)	3040 (33%)	0,847	0,785
> 20	21 (70%)	14 (78%)	6041 (67%)		
Употребление алкоголя*:					
редко и умеренно	43 (73%)	26 (76%)	15641 (79%)	0,268	0,681
злоупотребляли	16 (27%)	8 (24%)	4243 (21%)		
Вирусный гепатит:					
нет	57 (97%)	33 (97%)	22109 (99%)	0,078	0,234
да	2 (3%)	1 (3%)	173 (1%)		
Хронические болезни печени:					
нет	51 (86%)	33 (97%)	21318 (96%)	0,004	1,0
да	8 (14%)	1 (3%)	964 (4%)		
Желчнокаменная болезнь:					
нет	48 (81%)	27 (79%)	20583 (92%)	0,005	0,013
да	11 (19%)	7 (21%)	1699 (8%)		
Хронические болезни желчного пузыря и желчных путей:					
нет	29 (49%)	18 (53%)	16629 (75%)	0,000	0,009
да	30 (51%)	16 (47%)	5653 (25%)		
Индекс массы тела, кг/м ² *:					
< 25	16 (29%)	10 (30%)	8216 (45%)	0,015	0,114
≥ 25	40 (71%)	23 (70%)	10037 (55%)		

Примечание: * — анализ ограничен работниками, для которых известны данные об этом факторе; p_{1-3} — статистическая значимость различий между случаями ЗНО печени и незаболевшими работниками (группы 1–3), оценка по критерию Фишера; p_{2-3} — статистическая значимость различий между случаями ЗНО желчного пузыря и желчных путей и незаболевшими работниками (группы 2–3), оценка по критерию Фишера.

Частота контакта с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк» среди случаев ЗНО по сравнению с незаболевшими работниками была выше: для ЗНО печени — в 1,5 раза (различия статистически значимы, $p = 0,023$), а для ЗНО желчного пузыря и желчных путей — в 1,2 раза ($p = 0,484$) (табл. 2). Около 60% работников в сравниваемых группах когда-либо курили. Среди случаев ЗНО желчного пузыря и желчных путей доля курильщиков с величиной ИК > 20 пачка×лет была наиболее высокой (78%), а среди случаев ЗНО печени выявлена наиболее высокая частота злоупотребления алкоголем (27%). Статистически значимых различий в отношении к курению, употреблению алкоголя и в частоте вирусного гепатита между случаями ЗНО

гепатобилиарной системы и незаболевшими работниками не установлено (табл. 2).

У работников с ЗНО печени, желчного пузыря и желчных путей по сравнению с незаболевшими почти в 2 раза чаще встречалась желчнокаменная болезнь, хронические болезни желчного пузыря и желчных путей (табл. 2). Кроме того, среди случаев ЗНО печени по сравнению с незаболевшими работниками в 3,5 раза была выше частота хронических болезней печени и преобладали лица с избыточной массой тела и ожирением (табл. 2). Все перечисленные выше различия являлись статистически значимыми.

Характеристика отдельных гистологических типов ЗНО печени у работников изучаемой когорты в зависимости от наличия нерадиационных

факторов представлено на рис. 2. Вирусный гепатит и злоупотребление алкоголем встречались только среди случаев ГЦК. Около трети работников, заболевших ГЦК, имели контакт с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк», у половины работников ИК был высоким (более 20 пачка × лет), 71% работников страдали ожирением.



Рис. 2. Нерадиационные факторы у работников с различными гистологическими типами ЗНО печени

В изучаемой когорте среди случаев ГАС по сравнению с другими гистологическими типами ЗНО печени была максимальной частота контакта с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк» (55%), а также хронических болезней печени (20%), желчного пузыря и желчных путей (80%), ожирения (87%) (рис. 2). Желчнокаменная болезнь чаще встречалась среди случаев ГАС и ХК по сравнению с ГЦК, кроме того среди заболевших ХК была высокой доля работников с ИК более 20 пачка × лет. Оценка статистической значимости перечисленных выше различий между отдельными гистологическими типами ЗНО печени не проводилась из-за малого числа случаев.

Поглощенные в печени дозы внешнего гамма-излучения у работников изучаемой когорты находились в диапазоне 0 — 6,99 Гр и были равны $M \pm m = 0,90 \pm 0,11$ Гр при ЗНО печени; $M \pm m = 0,63 \pm 0,09$ Гр при ЗНО желчного пузыря и желчных путей и $M \pm m = 0,43 \pm 0,004$ Гр у незаболевших работников (табл. 3). Различия в дозах профессиональ-

ного гамма-облучения в группе работников с ЗНО печени, а также в группе с ЗНО желчного пузыря и желчных путей по сравнению с незаболевшими работниками являлись статистически значимыми (табл. 3).

Дозы внутреннего альфа-облучения известны для 81% работников с ЗНО печени, 56% работников с ЗНО желчного пузыря и желчных путей, и только для 36% незаболевших работников, у которых проводился мониторинг содержания плутония в организме. Известно, что печень является органом основного депонирования плутония [29–30], и это могло послужить поводом для более тщательного обследования работников с ЗНО гепатобилиарной системы на содержание данного нуклида в организме. Поглощенные в печени дозы внутреннего альфа-излучения у членов изучаемой когорты имели диапазон 0–38,05 Гр и составляли $M \pm m = 4,40 \pm 0,96$ Гр при ЗНО печени; $M \pm m = 0,23 \pm 0,08$ Гр при ЗНО желчного пузыря и желчных путей, $M \pm m = 0,22 \pm 0,01$ Гр (табл. 3) у незаболевших работников. Различия в дозах профессионального альфа-облучения в группе работников с ЗНО печени, а также в группе с ЗНО желчного пузыря и желчных путей по сравнению с незаболевшими работниками являлись статистически значимыми (табл. 3).

На рис. 3 и 4 представлено распределение работников изучаемой когорты в зависимости от доз профессионального облучения. Поглощенные в печени дозы внешнего гамма-излучения у 63% работников с ЗНО печени и 56% работников с ЗНО желчного пузыря и желчных путей превышали 0,5 Гр, среди незаболевших доля таких работников составляла только 26%. Большинство случаев ГАС (94%), а также ХК (70%) и 45% ГЦК в изучаемой когорте, относились к дозовому диапазону более 0,5 Гр (рис. 3).

Поглощенные в печени дозы внутреннего альфа-излучения были выше 1,0 Гр у 41% работников с ЗНО печени, среди которых этому дозовому диапазону относилось 86% случаев ГАС, 24% случаев ГЦК и 14% случаев ХК. У большинства работников с ГЦК (60%), ХК (72%), ЗНО желчного пузыря и желчных путей (58%), а также у незаболевших работников (73%) поглощенные в печени дозы внутреннего альфа-излучения находились в диапазоне 0–0,1 Гр (рис. 4).

Таблица 3

Характеристика случаев ЗНО гепатобилиарной системы у работников изучаемой когорты: дозы профессионального облучения

Доза профессионального облучения	ЗНО печени (группа 1)	ЗНО желчного пузыря и желчных путей (группа 2)	Незаболевшие работники (группа 3)	P_{1-3}	P_{2-3}
Поглощенная в печени доза внешнего гамма-излучения, Гр:					
$M \pm m$	$0,90 \pm 0,11$	$0,63 \pm 0,09$	$0,43 \pm 0,004$	0,0000	0,001
$Me (Q25; Q75)$	0,71 (0,19; 1,37)	0,60 (0,13; 0,88)	0,17 (0,05; 0,55)		
Поглощенная в печени доза внутреннего альфа-излучения, Гр*:					
$M \pm m$	$4,40 \pm 0,96$	$0,23 \pm 0,08$	$0,22 \pm 0,01$	0,001	0,032
$Me (Q25; Q75)$	0,17 (0,02; 7,41)	0,07 (0,03; 0,25)	0,03 (0,008; 0,12)		

Примечание: * — анализ ограничен работниками, для которых известны дозы альфа-облучения; p_{1-3} — статистическая значимость различий между случаями ЗНО печени и незаболевшими работниками (группы 1–3), оценка по критерию Манна-Уитни; p_{2-3} — статистическая значимость различий между случаями ЗНО желчного пузыря и желчных путей и незаболевшими работниками (группы 2–3), оценка по критерию Манна-Уитни.

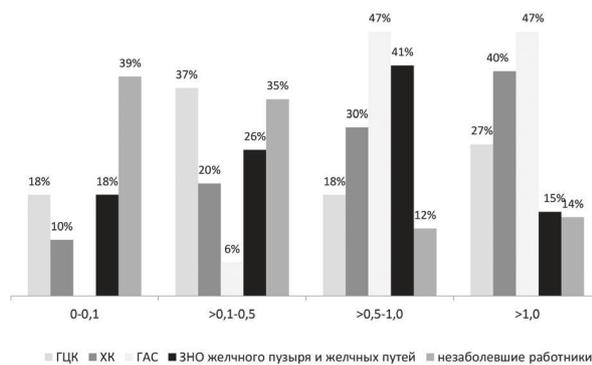


Рис. 3. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от поглощенных в печени доз внешнего гамма-излучения

Единственный случай анапластического рака печени, зарегистрированный в изучаемой когорте, был выявлен у мужчины в возрасте 68 лет. На момент диагностики опухоли у этого работника поглощенная в печени доза внешнего гамма-излучения составила 0,92 Гр, доза внутреннего альфа-излучения — 0,12 Гр. Работник не имел контакта с вредными производственными факторами до найма на «ПО «Маяк», умеренно употреблял алкоголь, прекратил курение за 11 лет до момента диагностики опухоли печени (индекс курения 21 пачка×лет), у него не было выявлено хронических заболеваний гепатобилиарной системы, а также вирусного гепатита.

ОБСУЖДЕНИЕ

Печень является одним из органов основного депонирования плутония [26]. В результате накопления этого нуклида, обладающего длительным периодом полураспада, структуры печени подвергаются воздействию альфа-излучения на протяжении всей жизни человека. В исследованиях, выполненных ранее [20–21], в когорте персонала ПО «Маяк» была обнаружена положительная статистически значимая зависимость между дозой внутреннего альфа-облучения от инкорпорированного плутония и риском ЗНО печени, при этом учитывалось отношение работников к курению и употреблению алкоголя.

Настоящее исследование было направлено на оценку частоты нерадиационных факторов у работников изучаемой когорты, заболевших ЗНО гепатобилиарной системы, которые могли играть роль в возникновении опухолевого процесса. Период наблюдения за когортой увеличен на 14 лет, все проанализированные случаи ЗНО печени и большинство случаев ЗНО желчного пузыря и желчных путей имели морфологическую верификацию. Дозы профессионального внешнего гамма- и внутреннего альфа-облучения в группе работников с ЗНО печени, а также в группе с ЗНО желчного пузыря и желчных путей были статистически значимо выше по сравнению с незаболевшими работниками.

Согласно эпидемиологическим данным в общей популяции в структуре ЗНО печени лидируют ГЦК (около 70%) и ХК (около 15%), которыми чаще заболевают мужчины, ГАС встречается крайне редко [3]. В изучаемой когорте доля ГАС была высокой и составила 25% от всех ЗНО печени. Среди работников, заболевших ГЦК и ХК, преобладали мужчины (82% и 100% соответственно), а ГАС в 73% случаев встречались у женщин. В первые годы деятельности ПО «Маяк» в связи с несовер-

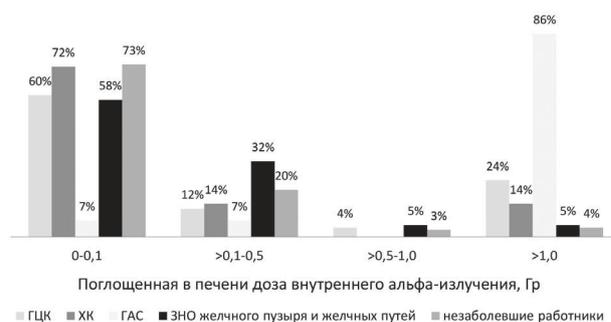


Рис. 4. Распределение работников изучаемой когорты в зависимости от поглощенных в печени доз внутреннего альфа-излучения

шенством технологий и отсутствием знаний об отдаленных эффектах радиационного воздействия часть персонала подверглась облучению в высоких дозах, в том числе были женщины, занятые на работах с плутонием [27]. Ранее в когорте работников ПО «Маяк» было продемонстрировано влияние внутреннего альфа-облучения на риск ГАС [20]. Среди всех случаев ЗНО печени, рассмотренных в настоящем исследовании, в диапазоне поглощенных в печени доз внешнего гамма- и внутреннего альфа-излучения более 1,0 Гр, преобладали ГАС (рис. 2 и 3).

С увеличением календарного периода повышался возраст членов изучаемой когорты, доля работников старше 60 лет в 1948–1966 гг. составляла лишь 1,5% от общей численности, в 1970–1977 гг. — 7%, а в 1980–1999 гг. — 53%. Максимальное число случаев ЗНО гепатобилиарной системы в изучаемой когорте было выявлено с 1980 по 1999 г. (рис. 1). Снижение числа зарегистрированных случаев ЗНО гепатобилиарной системы после 2000 г. может быть связано со сложностями прижизненной диагностики опухолей данной локализации в старших возрастных группах (средний возраст членов когорты в этом календарном периоде составил 70,9 лет), а также с уменьшением числа аутопсий, что ограничило возможности для постмертного уточнения диагноза.

Сравнение частоты отдельных нерадиационных факторов среди случаев ЗНО гепатобилиарной системы и у незаболевших работников выявило следующие статистически значимые различия: случаи ЗНО печени — выше доля лиц, имевших контакт с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк», а также доля лиц с хроническими заболеваниями печени, желчного пузыря и желчных путей, желчнокаменной болезнью, избыточной массой тела и ожирением; случаи ЗНО желчного пузыря и желчных путей — выше доля лиц с желчнокаменной болезнью, болезнями желчного пузыря и желчных путей. Следует еще раз подчеркнуть, что перечисленные выше заболевания были выявлены не позже, чем за 2 года до диагностики опухолевого процесса. Роль хронических заболеваний гепатобилиарной системы в этиологии рака печени и желчного пузыря продемонстрирована многочисленными исследованиями [4–14].

Злоупотребление алкоголем и курение рассматриваются в качестве важных предотвратимых факторов риска ЗНО печени, имеются также данные о влиянии курения на возникновение ЗНО желчного пузыря [28]. В мире в период с 1990 г. по 2015 г. благодаря вакцинации снизилась забо-

леваемость раком печени, вызванным гепатитом В, в то же время произошел рост случаев, обусловленных гепатитом С и алкоголем, а также метаболическими нарушениями, приводящими к ожирению и развитию неалкогольной жировой болезни печени [3]. В изучаемой когорте не было выявлено статистически значимых различий в частоте злоупотребления алкоголем, курения и вирусного гепатита среди случаев ЗНО гепатобилиарной системы по сравнению с незаболевшими работниками, отчасти это может быть связано с небольшим числом наблюдений.

В рамках настоящего исследования была получена характеристика случаев ЗНО гепатобилиарной системы и выделены нерадиационные факторы, которые предположительно могли играть роль в развитии опухолей указанной локализации у работников изучаемой когорты. В дальнейшем планируется анализ риска ЗНО гепатобилиарной системы в зависимости от доз профессионального облучения работников с учетом влияния нерадиационных факторов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ранее в когорте работников предприятия атомной промышленности ПО «Маяк» был обнаружен повышенный риск ЗНО печени, связанный с внутренним альфа-облучением от инкорпори-

рованного плутония [20, 21]. Этиология ЗНО гепатобилиарной системы многообразна, поэтому оценивая влияние ионизирующего излучения, необходимо учитывать также роль нерадиационных факторов.

В настоящем исследовании был расширен период наблюдения за когортой персонала, нанятого на основные заводы ПО «Маяк» в 1948–1982 гг., и получены характеристики ЗНО гепатобилиарной системы, диагностированных у работников до 31 декабря 2018 г.

Установлено, что в изучаемой когорте среди случаев ЗНО гепатобилиарной системы по сравнению с незаболевшими работниками была выше частота хронических заболеваний желчного пузыря и желчных путей, желчнокаменной болезни, кроме этого, среди ЗНО печени была выше частота контакта с вредными производственными факторами до найма на ПО «Маяк», хронических заболеваний печени, избыточной массы тела и ожирения. В структуре ЗНО печени доля ГАС была очень высокой (25%), все случаи ГАС были выявлены у работников, подвергшихся профессиональному облучению в высоких дозах. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости учитывать влияние нерадиационных факторов при оценке радиогенного риска ЗНО гепатобилиарной системы.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2019. 250 с.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [published correction appears in CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313]. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
- Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemi T, Abera S, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. JAMA Oncol. 2017;3(12):1683-1691. doi:10.1001/jamaoncol.2017.3055
- Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. Cancer Control. 2017;24(3):1073274817729245. doi:10.1177/1073274817729245
- Massoud O, Charlton M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease/Nonalcoholic Steatohepatitis and Hepatocellular Carcinoma. Clin Liver Dis. 2018;22(1):201-211. doi:10.1016/j.cld.2017.08.014
- Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. Annu Rev Med. 2016;67:103-117. doi:10.1146/annurev-med-090514-013832
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2004;83:1-1438.
- Guerra I, Bujanda L, Castro J, et al. Clinical Characteristics, Associated Malignancies and Management of Primary Sclerosing Cholangitis in Inflammatory Bowel Disease Patients: A Multicentre Retrospective Cohort Study. J Crohns Colitis. 2019;13(12):1492-1500. doi:10.1093/ecco-jcc/jjz094
- Thinkhamrop K, Suwannatrat AT, Chamadol N, et al. Spatial analysis of hepatobiliary abnormalities in a population at high-risk of cholangiocarcinoma in Thailand. Sci Rep. 2020;10(1):16855. Published 2020 Oct 8. doi:10.1038/s41598-020-73771-0
- Blechacz B. Cholangiocarcinoma: Current Knowledge and New Developments. Gut Liver. 2017;11(1):13-26. doi:10.5009/gnl15568
- Martins ACA, Costa Neto DCD, Silva JDDE, Moraes YM, Leão CS, Martins C. Adult primary liver sarcoma: systematic review. Rev Col Bras Cir. 2020;47:e20202647. Published 2020 Nov 30. doi:10.1590/0100-6991e-20202647
- Lazăr DC, Avram MF, Romoșan I, Văcariu V, Goldiș A, Cornianu M. Malignant hepatic vascular tumors in adults: Characteristics, diagnostic difficulties and current management. World J Clin Oncol. 2019;10(3):110-135. doi:10.5306/wjco.v10.i3.110
- Sharma A, Sharma KL, Gupta A, Yadav A, Kumar A. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: Recent update. World J Gastroenterol. 2017;23(22):3978-3998. doi:10.3748/wjg.v23.i22.3978
- Schmidt MA, Marcano-Bonilla L, Roberts LR. Gallbladder cancer: epidemiology and genetic risk associations. Chin Clin Oncol. 2019;8(4):31. doi:10.21037/cco.2019.08.13
- Preston DL, Ron E, Tokuoka S, et al. Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998. Radiat Res. 2007;168(1):1-64. doi:10.1667/RR0763.1
- Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, et al. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases [published correction appears in Radiat Res. 2013 Apr;179(4):e40-1]. Radiat Res. 2012;177(3):229-243. doi:10.1667/rr2629.1
- Sadakane A, French B, Brenner A, V., Preston D. L., Sugiyama H., Grant E. J., Sakata R., Utada M., Cahoon E. K., Mabuchi K., & Ozasa K. (2019). Radiation and Risk of Liver, Biliary Tract, and Pancreatic Cancers among Atomic Bomb Survivors in Hiroshima and Nagasaki: 1958-2009. Radiation research, 192(3), 299-310. https://doi.org/10.1667/RR15341.1
- Ito Y, Kojiro M, Nakashima T, Mori T. Pathomorphologic characteristics of 102 cases of thorotrast-related hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and hepatic angiosarcoma. Cancer. 1988;62(6):1153-1162. doi:10.1002/1097-0142(19880915)62:6<1153::aid-cnrc2820620619>3.0.co;2-i
- Lipshutz GS, Brennan TV, Warren RS. Thorotrast-induced liver neoplasia: a collective review. J Am Coll Surg. 2002 Nov;195(5):713-8. doi: 10.1016/s1072-7515(02)01287-5. PMID: 12437262.

20. Labutina EV, Kuznetsova IS, Hunter N, Harrison J, Koshurnikova NA. Radiation risk of malignant neoplasms in organs of main deposition for plutonium in the cohort of Mayak workers with regard to histological types. Health Phys. 2013;105(2):165-176. doi:10.1097/HP.0b013e31828f57df
21. Sokolnikov ME, Gilbert ES, Preston DL, et al. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. Int J Cancer. 2008;123(4):905-911. doi:10.1002/ijc.23581
22. Birchall A, Vostrotin V, Puncher M, et al. THE MAYAK WORKER DOSIMETRY SYSTEM (MWDS-2013) FOR INTERNALLY DEPOSITED PLUTONIUM: AN OVERVIEW. Radiat Prot Dosimetry. 2017;176(1-2):10-31. doi:10.1093/rpd/ncx014
23. Azizova TV, Day RD, Wald N, et al. The «clinic» medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. Health Phys. 2008; 94(5):449-458. doi:10.1097/01.HP.0000300757.00912.a2
24. Loomis D, Guha N, Hall AL, Straif K. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. Occup Environ Med. 2018;75(8):593-603. doi:10.1136/oemed-2017-104944
25. Zar JH. Biostatistical Analysis. New Jersey: Prentice Hall, c 1999. 663 p.
26. Suslova KG, Khokhryakov VF, Tokarskaya ZB, Nifatov AP, Krahenbuhl MP, Miller SC. Extrapulmonary organ distribution of plutonium in healthy workers exposed by chronic inhalation at the Mayak production association. Health Phys. 2002;82(4):432-444. doi:10.1097/00004032-200204000-00002
27. Romanov SA, Efimov AV, Aladova EE, et al. Plutonium production and particles incorporation into the human body. J Environ Radioact. 2020;211:106073. doi:10.1016/j.jenvrad.2019.106073
28. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. Br J Cancer. 2018;118(7):1005-1012. doi:10.1038/s41416-018-0007-z

Сведения об авторах:

Г.В. Жунтова — кандидат медицинских наук
Т.В. Азизова — кандидат медицинских наук
М.В. Банникова — научный сотрудник
Г.В. Сычугов — кандидат медицинских наук

Information about the authors

G.V. Zhuntova — MD
T.V. Azizova — MD
M.V. Bannikova — researcher
G.V. Sychugov — MD

Настоящее исследование выполнено при поддержке Федерального медико-биологического агентства России.

This study was supported by the Federal Medical and Biological Agency of Russia.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 06.07.2021; одобрена после рецензирования 18.01.2022; принята к публикации 02.02.2022.

The article was submitted 06.07.2021; approved after reviewing 18.01.2022; accepted for publication 02.02.2022.

**ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ЖЕНЩИН
НА ФОНЕ ПЕРСониФИЦИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА
В СОЧЕТАНИИ С СИНДРОМОМ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ДЕФИЦИТА МЕЛАТОНИНА**Александра Георгиевна Мамонтова¹, Елена Николаевна Усольцева²,
Андрей Горгоньевич Соловьев³¹ ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3», Челябинск, Россия² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Челябинск, Россия³ ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск,
Россия¹ Alexandramamontova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8420-5585>² Elena-usoltseva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9644-0216>³ ASoloviev1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0350-1359>**Аннотация**

Введение. Климактерический синдром (КС) значительно снижает качество жизни (КЖ) женщин в периоде перименопаузы и постменопаузы. Наряду с дефицитом половых стероидов при КС наблюдается изменение синтеза гормона эпифиза мелатонина (МТ), что приводит к формированию синдрома перименопаузального дефицита мелатонина (СПДМ) (Патент 2019118500/14(035525) от 16.05.2020). **Цель работы** — оценка клинической эффективности и динамики уровня КЖ женщин на фоне персонифицированной терапии КС в сочетании с СПДМ. **Материалы и методы.** В исследование включены 163 женщины. Группы 1, 2, 3 и 4 составили пациентки с КС и СПДМ, контрольную группу 5 — женщины с нормальным течением климактерического периода и отсутствием клинических проявлений дефицита МТ. После сбора анамнеза, определения степени тяжести КС с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) (Н. Kuppermanetal. 1959 г., в модификации Е.В. Уваровой 1983 г.) оценивали КЖ по данным общего опросника SF-36 и специального опросника женского здоровья (WHQ). Наличие дефицита МТ определяли с помощью теста-опросника на дефицит МТ и показателей шкал WHQ. Согласно разработанному нами «Алгоритму стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» пациентки группы 1 получали монотерапию МТ, группы 2 — синтетический гинестеин, группы 3 — менопаузальную гормональную терапию в сочетании с МТ и группы 4 — синтетический гинестеин с МТ на протяжении 5-6 месяцев. Статистическую обработку данных осуществляли с применением программы SPSSv13.0. В начальной точке исследования определяли критерий χ^2 и при динамическом наблюдении использовали тест Вилкоксона. **Результаты.** У пациенток групп 1, 2, 3 и 4 наблюдалось купирование как клинических проявлений КС и СПДМ, так и повышение физического и психологического компонентов КЖ по данным общего опросника SF-36 и подавляющему большинству шкал специального опросника WHQ. **Обсуждение.** Нами была выдвинута гипотеза, что отсутствие полной эффективности терапии КС у женщин в перименопаузе связано с отсутствием дифференцированного подхода, в основе которого лежит активное выявление СПДМ. В процессе проведения исследования было доказано, что индивидуальный подбор терапии КС с учетом наличия дефицита синтеза МТ, позволяет добиться 100% положительного результата лечения у женщин всех четырех групп. **Заключение.** На фоне персонифицированной терапии КС в сочетании с СПДМ у женщин установлено купирование не только КС, но и повышение уровня КЖ.

Ключевые слова: климактерический синдром, качество жизни, женщины, мелатонин, фитоэстрогены, менопаузальная гормональная терапия, качество жизни, синдром перименопаузального дефицита мелатонина.

Для цитирования: Мамонтова, А. Г. Динамика показателей качества жизни женщин на фоне персонифицированной терапии климактерического синдрома в сочетании с синдромом перименопаузального дефицита мелатонина / А. Г. Мамонтова, Е. Н. Усольцева, А. Г. Соловьев // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 13-22. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-13-22>.

@ Мамонтова А.Г., Усольцева Е.Н., Соловьев А.Г.

THE DYNAMICS OF QUALITY OF LIFE INDICATORS IN WOMEN AGAINST THE BACKGROUND OF PERSONALIZED THERAPY OF MENOPAUSAL SYNDROME COMBINED WITH PERIMENOPAUSAL MELATONIN DEFICIENCY SYNDROMEAleksandra G. Mamontova¹, Elena N. Usoltseva², Andrej G. Soloviev³¹ Regional Clinical Hospital No 3, Chelyabinsk, Russia² South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia³ Northern State Medical University, Arkhangelsk, Russia¹ Alexandramamontova@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8420-5585>² Elena-usoltseva@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9644-0216>³ ASoloviev1@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0350-1359>**Abstract**

Introduction. Climacteric syndrome (CS) significantly reduces the quality of life (QOL) of peri- and postmenopausal women. Along with sex steroid deficiency in KS, there is a change in the synthesis of the epiphysis hormone melatonin (MT), which leads to the formation of perimenopausal melatonin deficiency syndrome (SPDM) (Patent 2019118500/14(035525) of 16.05.2020). **The aim of the work** was to evaluate clinical efficacy and QOL dynamics in women against the background of personalized treatment of CS in combination with SPDM. **Methods and Materials.** The study included 163 women. Groups 1, 2, 3 and 4 consisted of patients with CF and SPDM, control group 5 consisted of women with a normal course of the menopausal period and the absence of clinical manifestations of MT deficiency. After collecting medical history, determining the degree of CS severity with the help of the modified menopausal index (MMI) (H. Kupperman et al. 1959, modified by E.V. Uvarova 1983), CS was assessed by the SF-36 general questionnaire and special women's health questionnaire (WHQ). The presence of MT deficiency was determined by the MT deficiency test-questionnaire and the WHQ scales. According to the «Stratification Algorithm for Women in the Menopausal Transition and Postmenopause with CS in Combination with SPDM for Selecting Differentiated Therapy» that we developed, Group 1 patients received MT monotherapy, Group 2 — synthetic gynestein, Group 3 — menopausal hormone therapy in combination with MT, and Group 4 — synthetic gynestein with MT for 5-6 months. The data were statistically processed using SPSSv13.0 software. The χ^2 criterion was determined at baseline and the Wilcoxon test was used for dynamic follow-up. **Results.** Patients in groups 1, 2, 3, and 4 experienced relief of both the clinical manifestations of CS and SPDM and an increase in the physical and psychological components of QOL according to the SF-36 general questionnaire and the vast majority of the scales of the special WHQ questionnaire. **Discussion.** We hypothesized that the lack of complete efficacy of CS therapy in peri- and postmenopausal women is associated with the absence of a differentiated approach based on the active detection of SPDM. In the course of the study, it was proved that individual selection of CS therapy taking into account the presence of MT synthesis deficiency allows to achieve a 100% positive result of treatment in women of all four groups. **Conclusions.** Against the background of personalized treatment of CS in combination with SPDM in women, not only CS has been stopped, but also the level of QOL has been increased.

Keywords: menopausal syndrome, quality of life, women, melatonin, phytoestrogens, menopausal hormone therapy, quality of life, perimenopausal melatonin deficiency syndrome.

For citation:

Mamontova, A. G. The dynamics of quality of life indicators in women against the background of personalized therapy of menopausal syndrome combined with perimenopausal melatonin deficiency syndrome / A. G. Mamontova, E. N. Usoltseva, A. G. Soloviev // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 13-22. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-13-22>.

ВВЕДЕНИЕ

Старение является основным фактором риска снижения качества жизни (КЖ) [1]. Установлено, что КЖ пожилых людей с коморбидной соматической патологией ниже, чем у здоровых [2, 3]. В свою очередь климактерический синдром (КС) значительно снижает КЖ женщин в периоде пери- и постменопаузы. Наличие отрицательной корреляционной связи между степенью выраженности КС и уровнем КЖ установлено многими авторами [4, 5, 6, 7]. Nirmale Rathnayake et al. обнаружили, что наибольшее влияние на КЖ имеют такие проявления КС как раздражительность, физическое и психическое истощение, в то время, как приливы и урогенитальная дисфункция находятся на втором плане [4]. Вторым фактором, значительно влияющим на КЖ, является нарушение сна. Наряду

с дефицитом половых стероидов при старении наблюдается изменение синтеза гормона эпифиза мелатонина (МТ), причем снижение секреции этого гормона определяет время наступления менопаузы [8, 9]. Механизм возникновения нарушения сна во время менопаузы изучен недостаточно. Во многих исследованиях была показана взаимосвязь между вазомоторными симптомами и нарушениями сна [10, 11]. Ранее считали, что нарушение сна является симптомом КС. Однако на практике эта взаимосвязь оказалась не такой простой. Во-первых, было доказано, что ночные пробуждения у женщин в постменопаузе не всегда связаны с приливами [12]. Во-вторых, вазомоторные симптомы не всегда сочетаются с ночными пробуждениями [12]. Необходимо подчеркнуть, что менопаузальная гормональная терапия (МГТ)

не всегда эффективна при наличии инсомнии у женщин с КС [13, 14, 15]. Кроме того, установлено, что при целенаправленной терапии расстройств сна у женщин в постменопаузе наблюдалось улучшение течения КС [16]. На основании проведенного нами ранее исследования было выявлено новое донозологическое состояние у женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе, — синдром перименопаузального дефицита мелатонина (СПДМ) [17], который является симптомокомплексом, связанным с нарушением синтеза гормона эпифиза МТ и клинически характеризующийся доминированием жалоб на нарушение сна, болевых ощущений в теле, депрессии, тревоги/страхов и соматических симптомов (усталость, головокружение, тошнота, боль в спине, руках/ногах, покалывание в кистях рук/ступнях) [18].

Действительно, по последним данным, вазомоторные симптомы и нарушение сна — это наиболее частые жалобы, которые предъявляют женщины в перименопаузе [13]. Кроме того, КС и СПДМ являются коморбидными состояниями, которые существенно нарушают состояние здоровья женщин и их КЖ. Разработанный нами «Алгоритм стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» основывается на индивидуальном назначении не только МГТ, но и препаратов МТ, фитоэстрогенов (ФЭ), в том числе комбинированных схем лечения [19]. Однако влияние предложенного алгоритма на динамику КЖ таких пациенток остается открытым вопросом.

Целью данного исследования было оценить динамику параметров КЖ на фоне персонализированной терапии КС в сочетании с СПДМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 163 женщины.

Критерии включения: пациентки в периоде жизни -1 (ранний менопаузальный переход), -2 (поздний менопаузальный переход); +1a, +1b, +1c, +2 (период постменопаузы) [20], имеющие КС любой степени в сочетании с СПДМ, а также женщины в периоде жизни -1, -2, +1a, +1b, +1c, +2 с физиологической протекающей менопаузой. Все пациентки заполнили информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения в исследование: возраст старше 65 лет, наличие соматических заболеваний в стадии обострения, прием на момент начала исследования МГТ или какого-либо препарата другой группы, направленного на лечение КС, наличие противопоказаний к назначению МГТ, ФЭ и препаратов МТ, пациентки, которые на момент обращения принимали 5 и более различных лекарственных препаратов, отказ женщины от участия в исследовании.

Для достижения поставленной цели было проведено проспективное когортное наблюдательное лонгитюдное исследование. Методология базировалась на принципах доказательной медицины, работа выполнена в соответствии с требованиями международных и российских законодательных актов, регулирующих юридические и этические аспекты медико-биологических исследований у человека.

В группы 1, 2, 3 и 4 включены пациентки, которые предъявляли жалобы на наличие КС в сочетании с СПДМ. В контрольную группу 5 вошли женщины с физиологически протекающей пост-

менопаузой и отсутствием клинических проявлений снижения синтеза МТ.

Пациентки, обратившиеся на прием по проблемам климактерия, были разделены на группы, согласно разработанному нами «Алгоритму стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» [19], по которому на первом этапе необходимо определить наличие у пациентки с КС признаков СПДМ на основании результатов теста-опросника на дефицит МТ и жалоб на нарушение сна, депрессию, тревоги/страхи и неприятные соматические ощущения по данным WHQ. На втором этапе определяется степень тяжести КС, используя 10-балльную визуально-аналоговую шкалу (ВАШ) приливов и гипергидроза, где результаты до 5 баллов являются невыраженными проявлениями КС, а более 5 баллов — выраженными [21]. На третьем этапе проводится назначение персонализированной терапии с учетом противопоказаний к назначению препаратов МТ, ФЭ и МГТ. При значениях ВАШ приливов и гипергидроза до 5 баллов применяется терапия КС в сочетании с СПДМ препаратами МТ, ФЭ или назначается их сочетание. У пациенток с значениями ВАШ приливов и гипергидроза 5 и более баллов обосновано назначение МГТ в сочетании с МТ. При наличии противопоказаний к МГТ или отказе женщины от МГТ, назначается комбинированная терапия ФЭ и МТ. Если у пациенток имеются противопоказания к ФЭ, то применяется монотерапия МТ, а при наличии противопоказаний к МТ целесообразно сделать выбор в пользу ФЭ.

Проведено когортное проспективное лонгитюдное исследование групп методом сплошной выборки. Условия исследования были максимально сопоставимы с ежедневной работой врача-гинеколога на амбулаторном приеме.

Учитывая наличие СПДМ, который характерен как для женщин с КС в периоде менопаузального перехода, так и в постменопаузе, в исследование вошли пациентки в периодах жизни -1, -2, +1a, +1b, +1c, +2.

Согласно «Алгоритму стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» [19] в группу 1 (n=43) были включены женщины с КС и СПДМ, которые имели противопоказания к назначению ФЭ и МГТ (по ВАШ 5(4;8) баллов). Этим пациенткам назначена монотерапия МТ по 3 мг за 30 мин. до сна на протяжении 5-6 месяцев. В группу 2 (n=41) включены пациентки с КС и СПДМ при наличии противопоказаний к назначению МТ (по ВАШ 4,5 (3,0; 6,8) баллов). Данным пациенткам назначен ФЭ — синтетический гинестеин по 30 мг 2 раза в день в течение 5-6 месяцев. Группа 3 (n=24) состояла из женщин с КС в сочетании с СПДМ, которые получали комбинированную терапию — препараты МГТ и МТ не менее 5-6 месяцев (по ВАШ 6(3,3;7,0)). В группу 4 (n=25) включены женщины с КС и СПДМ, которые получали комбинированную терапию — синтетический гинестеин и МТ в течение 5-6 месяцев (по ВАШ 4 (3; 6) баллов). Контрольная группа 5, включающая женщин с физиологически протекающей постменопаузой (n=30), находилась под динамическим наблюдением врача. По данным ВАШ, приливов и гипергидроза в начальной точке исследования не было выявлено статистически значимых различий между группами (p=0,31), однако результаты шкалы ВАШ имели определяю-

щее значение для стратификации пациенток при назначении дифференцированной терапии КС в сочетании с СПДМ, что является одним из важных этапов разработанного нами «Алгоритма стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» [19].

У всех пациенток проводили сбор анамнеза. Для оценки динамики симптомов КС на фоне персонализированной терапии определяли значение модифицированного менопаузального индекса (ММИ) (Н. Kupperman et al. 1959 г, в модификации Е.В. Уваровой 1983 г.). При этом показатели 12-34 балла соответствовали легкой степени КС, 35-58 баллов — средней, более 58 баллов — тяжелой КС [22]. Для выявления дефицита МТ использовали метод анкетирования, применяли тест-опросник на дефицит МТ (ТОДМ) [23], при этом показатели от 0 до 4 баллов соответствовали норме, результат от 5 до 9 баллов свидетельствовал о том, что уровень МТ начинал снижаться, а от 10 до 14 баллов регистрировался явный дефицит МТ.

Для оценки параметров КЖ применяли общий опросник SF-36 (36-Item Short Form Health Survey questionnaire) [24, 25]. Русская версия SF-36 валидирована Межнациональным центром исследования КЖ г. Санкт-Петербурга [25]. SF-36 состоит из 36 вопросов, 35 из них объединены в 8 шкал [24, 25, 26]. Шкала физического функционирования (ФФ) оценивает физическую активность, показывает объем физической нагрузки, который не ограничивает состояние здоровья [16], ролевое физическое функционирование (РФФ) отражает степень, в которой здоровье человека ограничивает выполнение повседневной деятельности. Шкала боли (Б) отражает уровень соматических болевых ощущений, общее состояние здоровья (ОЗ) оценивает состояние здоровья в настоящий момент. Шкала жизнеспособности (Ж) показывает, насколько пациент чувствует себя полным сил и энергии. Шкала социального функционирования (СФ) оценивает удовлетворенность уровнем социальной активности. Ролевое эмоциональное функционирование (РЭФ) отражает степень, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой повседневной деятельности. Психологическое здоровье (ПЗ) оценивает общий показатель положительных эмоций [25].

Общее количество баллов опросника вычисляется путем суммирования баллов по всем шкалам SF-36 [26]. Минимальное количество баллов 0, максимальное — 100, при этом чем больше количество баллов, тем выше КЖ респондента [25, 26].

Для оценки особенностей КЖ женщин в периоде менопаузального перехода и постменопаузе пациентки заполняли специальный опросник WHQ (Women's Health Questionnaire) (автор — dr. Myra Hunter, Department of Psychology Adamson Centre, ST Thomas Hospital, Lambeth Palace Road, London, UK) [27, 28]. Опросник состоит из 37 вопросов, которые объединяются в 9 шкал [27, 28, 29]: «депрессия» (Д), «физические/соматические симптомы» (ССМ), «память» (П), «вазомоторные симптомы» (ВСМ), «тревожность/страх» (ТС), «сексуальные нарушения» (СН), «проблемы со сном» (С), «менструальные симптомы», «привлекательность» (П). Каждая шкала имеет размерность от 0 до 1 балла, чем ближе значение к 0, тем лучше КЖ респондента. Оценка ответов на вопросы проводится по четырехбалльной системе [29]. Шкала «менструальные симптомы» нами не анализировалась вви-

ду того, что часть пациенток имела длительную аменорею [29].

Динамика параметров КЖ пациенток при применении «Алгоритма стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» была оценена в четырех группах в нескольких точках исследования (Т0 — до лечения, Т1 — через 1, Т2-3 — через 2-3 месяца и Т5-6 — через 5-6 месяцев наблюдения).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы SPSSv.13.0. Для описания данных, имеющих нормальное распределение, использовали среднее значение и стандартное отклонение — М (SD), а для отличных от нормального применяли медиану и интерквартильный размах от 25 до 75 перцентиля — Me (LQ; UQ).

По критерию Вилкоксона в динамике оценивались изменения ММИ и показателей каждой шкалы опросников КЖ. Поперечное сравнение групп проводилось с помощью критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе был проведен сравнительный анализ между всеми группами до старта терапии. Средний возраст пациенток М(SD) не имел статистически значимых отличий и в группе 1 составил 53,2(6,9) года, в группе 2—52,8 (6,2) года, в группе 3—51,7 (4,5) лет, в группе 4—53,9 (4,6) лет и в группе 5—52,2 (5,3) года ($\chi^2=0,04$ $p1-5=0,85$).

У пациенток групп 1-4 значения ММИ соответствовали легкой степени КС: в группе 1 — 26(20;32) баллов, в группе 2 — 22(15,5;28,0), в группе 3 — 26,5(22,0;32,7) баллов, а в группе 4 — 21(6;9) балл. У пациенток группы 5 — ММИ был в норме и составил 7,5(6;9) баллов ($p=0,01$).

Статистически значимые различия были получены при сравнении первоначальных значений ТОДМ. В группе 1 медиана — 8 (6; 10) баллов, в группе 3-8 (7; 11), в группе 4-7 (5; 8) и в группе 2-6 (4; 8) баллов, что свидетельствовало о снижении секреции МТ у пациенток. В группе 5 данный показатель был ниже и составил 4,5 (3; 5,8) балла ($p=0,001$).

Таким образом, статистически значимые различия групп 1-4 в сравнении с контрольной группой 5 в начальной точке исследования наблюдались по показателям ММИ, по результатам теста-опросника на дефицит МТ.

По данным общего опросника SF-36 в Т0 высокие показатели шкалы РЭФ установлены в группе 4 100 (67;100) баллов и группе 5 — 100 (33;100) баллов. В группе 1 — 67 (8,3;92) баллов и группе 2 — 67 (33;100) баллов, что было меньше, чем в группе 4 и 5, но соответствовали высокому уровню КЖ. В группе 3 показатель РЭФ был низким — 33 (8;67) балла ($p=0,02$).

Статистически значимых различий между группами по остальным шкалам не выявлено.

При анализе уровня КЖ по данным опросника WHQ в Т0 по шкале Д были выявлены статистически значимые различия между группами, при этом наиболее низкое КЖ по данной шкале наблюдалось в группе 1 и группе 3 ($p=0,04$), при этом медиана составила 0,43 (0,29;0,57) балла в обеих группах. Остальные группы были сопоставимы по данному показателю, где его медиана составила 0,29 балла. По шкале ТС группы также отличались, при этом в группе 1 и 3 показатель был низким — 0,50 (0,25-0,75), а в группах 2, 4, 5 регистрировался достаточно высокий уровень — до 0,25 ($p=0,02$).

Проблемы со сном имелись в группах 1, 2, 3, 4, во всех группах медиана соответствовала 0,67, а в контрольной группе шкала С была в норме, медиана составила 0,33 балла ($p=0,05$). По данным остальных шкал опросника WHQ статистически значимых различий не обнаружено (табл. 2).

Таким образом, статистически значимые различия групп 1-4 по сравнению с контрольной группой наблюдались по шкале сна(С), что является одним из диагностических критериев СПДМ у пациенток с КС.

На втором этапе исследования была оценена эффективность лечения с позиций динамики клинических симптомов и параметров КЖ.

Модифицированный менопаузальный индекс

На фоне лечения было зарегистрировано снижение значений ММИ во всех группах. В группе 1 наблюдалось снижение ММИ с 26 (20;32) до 18 (11;29) баллов через 1 месяц лечения ($p_{0,1} \leq 0,001$), через 2–3 месяца терапии выраженность КС продолжала снижаться до 13 (10;22) баллов ($p_{0,2,3} = 0,001$), а через 5–6 месяцев лечения было отмечено незначительное увеличение ММИ в динамике по сравнению с точками Т1 и Т2–3, данный показатель составил 17 (11,2;34) баллов ($p_{0,4,6} = 0,07$), что было ниже показателя в начальной точке исследования. В группе 2 также наблюдалось снижение баллов ММИ уже через 1 месяц терапии с 22(15,5;28) баллов в точке Т0 до 17,5 (11,5;19,5) в точке Т1 ($p_{0,1} = 0,12$). Данный показатель продолжил снижаться через 2-3 месяца терапии и составил 11 (6,3;15,8) баллов ($p_{0,2,3} \leq 0,001$), а через 5–6 месяцев лечения достиг нормы 5,5 (3,8;12,5) баллов ($p_{0,4,6} = 0,002$). В группе 3 через 1 месяц лечения ММИ снизился с 26,5 (22;32,7) баллов до 18 (10;22), что являлось статистически значимым ($p_{0,1} = 0,03$). Положительная динамика сохранялась через 2-3 месяца лечения, где ММИ составил 11,5 (4,3;16,5) баллов ($p_{0,2,3} = 0,002$), а через 5-6 месяцев лечения данный показатель достиг нормальных значений и составил 7 (4,5;17,5) баллов ($p_{0,4,6} = 0,04$). В группе 4 редукция баллов ММИ произошла также через 1 месяц терапии с 21 (15;27,5) до 15 (10,5;18) баллов ($p_{0,1} = 0,001$). Степень тяжести КС продолжала снижаться, достигнув через 2–3 месяца терапии 13 (6;22) баллов ($p_{0,2,3} = 0,003$) и сохранилась практически на том же уровне через 4–6 месяцев лечения — 13 (6;21) баллов ($p_{0,4,6} = 0,04$).

Опросник SF-36

При анализе уровня КЖ согласно опроснику SF-36 у пациенток группы 1 статистически значимые изменения наступили уже через 1 месяц терапии (табл. 4), при этом положительные изменения наблюдались по всем шкалам. Через 2–3 месяца лечения положительные изменения так же сохранились по всем шкалам опросника SF-36. Через 5–6 месяцев КЖ стало выше, чем в исходной точке, но статистически значимых различий не было обнаружено, что связано с небольшим количеством наблюдений в финальной точке.

При анализе показателей КЖ у пациенток группы 2 уже через 1 месяц от начала лечения было зарегистрировано улучшение КЖ по следующим шкалам: ФФ, РФФ, Б, ОЗ, Ж, СФ, РЭФ. Через 2-3 месяца терапии статистически значимое улучшение КЖ пациенток было зарегистрировано по всем шкалам SF-36. Наиболее высокий уровень КЖ был зарегистрирован к 5–6 месяцам терапии по всем шкалам.

При анализе динамики КЖ у пациенток груп-

пы 3 были получены следующие данные. Статистически значимое улучшение КЖ было отмечено только к 2-3 месяцам терапии по всем шкалам опросника. К 5-6 месяцам лечения КЖ было лучше, чем в исходной точке, но статистически значимых различий не было выявлено. Отсутствие статистически значимых изменений в Т1 и Т5-6, возможно, связано с малым количеством наблюдений.

При анализе динамики показателей КЖ группы 4 не было выявлено статистически значимых изменений через 1 месяц терапии, но через 2–3 месяца лечения было зарегистрировано статистически значимое улучшение КЖ по таким шкалам как ФФ, РФФ, Б, ОЗ, Ж, РЭФ. Через 5-6 месяцев лечения КЖ пациенток имело тенденцию к улучшению.

Опросник WHQ

В группе 1 через 1 месяц терапии наблюдалось улучшение КЖ по шкале ТС, а к 2–3 месяцам — статистически значимое улучшение КЖ по ряду шкал: Д, СС, ТС и С (табл. 5). В группе 2 через 1 месяц не зарегистрировано улучшение КЖ. Через 2–3 месяца лечения положительный статистически значимый эффект от лечения был установлен по таким шкалам как: Д, СС, ТС. Положительное, но статистически незначимое влияние было зарегистрировано по шкалам ВС и П. К 5-6 мес. терапии значительно улучшилось КЖ по шкале ВС. По шкале П наблюдалось улучшение КЖ, но статистически незначимое.

В группе 3 выявлены тенденции повышения уровня КЖ на фоне терапии через 1 месяц лечения, а через 2-3 месяца было зарегистрировано улучшение показателей по шкале ВС, СС и ТС. К 5-6 месяцам лечения значительно улучшились параметры КЖ по шкале ТС.

В группе 4 улучшение КЖ было зарегистрировано через 2-3 месяца лечения, при этом наиболее значимо уровень КЖ увеличился по таким шкалам как СС, ПВ и ВС.

При сравнении групп между собой по данным опросника SF-36 в точках Т1, Т2–3 и Т5–6 на фоне лечения не было выявлено статистически значимых различий (по критерию χ^2).

При сравнении групп между собой по данным опросника WHQ в точках Т1, Т2–3 и Т5–6 на фоне лечения были получены следующие данные. В Т1 статистически значимо группы отличались по шкале Д ($p=0,05$), в точке Т2-3 статистически значимых различий по данной шкале не было выявлено, однако, через 5-6 месяцев терапии группы опять стали значимо различаться между собой ($p=0,05$). Также через 1 месяц терапии группы статистически значимо различались по шкале П ($p=0,05$). Других статистически значимых отличий не наблюдалось.

Таким образом, на основании проведенного исследования при использовании дифференцированной терапии согласно «Алгоритму стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» у пациенток наблюдалось купирование как клинических проявлений КС и СПДМ, так и повышение уровня КЖ. По данным общего опросника SF-36 улучшение показателей КЖ наблюдалось во всех группах и в большей степени нормализовались ФФ, РФФ, Б, ОЗ, Ж, РЭФ и ПЗ.

При анализе изменений уровня КЖ согласно данным опросника WHQ монотерапия МТ в боль-

шей степени улучшила показатели шкал Д, СС, ТС и С, в то время как монотерапия ФЭ положительно влияла на Д, СС, ТС, ВС, но не улучшала сон (С) женщин. Комбинированная терапия МТ и препаратами МГТ в большей степени оказала влияние на шкалы ВС и ТС, а комбинированная терапия ФЭ и МТ преимущественно улучшила показатели СС, ПВ и ВС.

Необходимо подчеркнуть, что при поперечном сравнении групп в динамике и в конечной точке исследования, несмотря на то, что группы изначально отличались по ряду показателей, статистически значимых различий по большинству

шкал опросников КЖ не обнаружено, что говорит о высокой эффективности применения персонализированного подхода в лечении КС в сочетании с СПДМ.

Необходимо заключить, что «Алгоритм стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» имеет высокую эффективность, доказанную с помощью инновационной дихотомической модели — клинических параметров и динамики показателей КЖ пациенток с сочетанной патологией — КС и СПДМ.

Таблица 1

Динамика показателей качества жизни по данным общего опросника SF-36

Точки исследования	Шкалы общего опросника SF-36							
	ФФ	РФФ	Б	ОЗ	Ж	СФ	РЭФ	ПЗ
Группа 1								
T0	75 (60; 93)	75 (15; 100)	52 (41;84)	55 (40; 71)	50 (43; 63)	62,5 (50;81)	67 (8,3;92)	56 (44; 60)
T1	73 (26; 83)	100 (19; 100)	66 (37; 83)	65 (36; 74)	60 (46; 65)	69 (63; 84)	67 (33; 100)	58 (56; 63)
P T ₀₋₁	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,01
T2-3	93 (75; 100)	75 (25; 100)	62 (41; 100)	64 (50; 74)	68 (54; 80)	88 (59; 91)	100 (58; 100)	64 (52; 75)
P T _{0-2,3}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
T5-6	88 (36; 90)	63 (6; 100)	71 (27; 100)	77 (58; 91)	60 (31;81)	75 (38;94)	33 (0; 92)	58 (32; 66)
P T _{0-5,6}	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Группа 2								
T0	75 (60; 95)	50 (0; 100)	51,5 (41; 79)	54 (45; 75)	60 (45; 74)	75 (53; 88)	67 (33; 100)	68 (52; 80)
T1	65 (55; 93)	75 (38; 88)	62 (47; 81)	67 (51; 81)	60 (50; 78)	75 (63; 94)	100 (50; 100)	72 (72; 82)
P T ₀₋₁	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
T2-3	80 (65; 93)	100 (50; 100)	74 (57; 84)	67 (45; 82)	80 (60; 83)	87 (75; 100)	100 (50; 100)	80 (64; 88)
P T _{0-2,3}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
T5-6	80 (68; 90)	100 (44; 100)	77 (51; 100)	66 (55; 78)	73 (54; 85)	88 (63; 100)	100 (58; 100)	76 (67; 88)
P T _{0-5,6}	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Группа 3								
T0	75 (65; 94)	75 (6; 100)	52 (41; 81)	61 (41; 81)	53 (31; 69)	75 (53; 75)	33 (8; 67)	56 (33; 63)
T1	75 (65; 90)	75 (25; 100)	100 (100; 100)	67 (62; 77)	60 (25; 70)	88 (63; 100)	67 (67; 100)	56 (36; 64)
P T ₀₋₁	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11
T2-3	90 (78; 98)	100 (100; 100)	62 (55; 73)	66 (44; 75)	68 (49; 70)	88(75; 100)	83 (8; 100)	68 (62; 76)
P T _{0-2,3}	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,02	0,01
T5-6	82 (75; 90)	88 (56; 100)	51 (44; 68)	54 (25; 61)	58 (55; 60)	75 (63; 97)	83 (42; 77)	64 (60; 77)
P T _{0-5,6}	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07	0,07
Группа 4								
T0	80(75; 90)	75 (0; 100)	84 (54; 100)	56 (41; 65)	65 (60; 70)	88 (75; 100)	100 (67; 100)	72 (56; 80)
T1	100 (75; 100)	100 (75; 100)	62 (51; 100)	72 (72; 87)	75 (65; 80)	100 (88; 100)	100 (67; 100)	84 (80; 92)
P T ₀₋₁	0,11	0,10	0,11	0,11	0,11	0,02	0,10	0,11
T2-3	90 (75; 100)	75 (50; 100)	100 (74; 100)	62 (57; 72)	65 (55; 80)	88 (75; 100)	100 (67; 100)	80 (64; 84)
P T _{0-2,3}	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,10	0,02	0,02
T5-6	85 (75; 100)	100 (0; 100)	52 (51; 100)	57 (55; 67)	65 (60; 80)	75 (63; 100)	33 (0; 100)	56 (56; 84)
P T _{0-5,6}	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11

Примечание: ФФ — физическое функционирование, РФФ — ролевое физическое функционирование, Б — шкала боли, ОЗ — общее состояние здоровья, Ж — шкала жизнеспособности, СФ — шкала социального функционирования, РЭФ — ролевое эмоциональное функционирование, ПЗ — психологическое здоровье.

Динамика показателей качества жизни по данным общего опросника WHQ

	Д	ССМ	ПВ	ВСМ	ТС	СН	С	П
Группа 1								
T0	0,43 (0,29;0,57)	0,57 (0,43;0,86)	0,67 (0,33;1)	1 (0,5;1)	0,5 (0,25;0,75)	0,67 (0,33;1)	0,67 (0,33;1)	0 (0;1)
T1	0,43 (0,29;0,43)	0,5 (0,3;0,7)	0,7 (0,3;1)	1 (0,6;1)	0,5 (0,3;0,5)	0,7 (0,3;1)	0,5 (0,1;0,7)	0 (0;0,4)
PT0-1	0,67	0,06	0,85	0,32	0,05	0,74	0,52	0,18
T2-3	0,1(0,1;0,3)	0,4 (0,1;0,8)	0,3 (0;0,8)	0,8 (0,4;1)	0 (0;0,5)	0,7 (0,3;0,8)	0,3 (0;0,7)	1 (0;1)
PT _{0-2,3}	0,01	0,00	0,34	0,33	0,05	0,49	0,01	0,10
T5-6	0,4 (0,1;0,7)	0,6 (0,1;0,9)	0,2 (0;0,9)	0,5 (0;1)	0,5 (0,3;0,8)	0,7 (0,7;0,9)	0,8 (0,2;1)	0,3 (0;0,9)
PT _{0-5,6}	0,102	0,180	0,109	1,000	0,257	0,655	0,655	0,180
Группа 2								
To	0,29 (0,14;0,42)	0,71 (0,29;0,86)	0,67 (0;1)	1 (0,5;1)	0,25 (0;0,5)	0,67 (0,33;0,67)	0,67 (0;0,67)	0,5 (0;1)
T1	0,1 (0,1;0,4)	0,6 (0,1;0,7)	0,3(0,1;1)	0,5 (0,3;1)	0(0;0,4)	0,7 (0,2;0,7)	0,3 (0,2;0,6)	1 (0,5;1)
PT ₀₋₁	0,58	0,79	0,18	0,18	0,56	0,46	0,32	0,41
T2-3	0,1 (0,1;0,3)	0,3 (0,3;0,5)	0,7 (0;0,8)	0,5 (0;1)	0 (0;0,4)	0,7 (0,3;0,7)	0,3 (0;0,7)	1 (0,5;1)
PT _{0-2,3}	0,01	0,00	0,44	0,07	0,05	0,13	0,30	0,06
T5-6	0,2 (0,2;0,3)	0,4 (0,2;0,7)	0,3(0;1)	0,3(0;1)	0(0;0,3)	0,5 (0;0,7)	0,3 (0,3;0,7)	1 (0,9;1)
PT _{0-5,6}	0,29	0,15	0,83	0,04	0,10	0,48	0,88	0,07
Группа 3								
To	0,43 (0,29;0,57)	0,71 (0,57;0,86)	0,67 (0,33;1)	1 (1;1)	0,5 (0,25;0,75)	0,67 (0,33;0,67)	0,5 (0,33;1)	0 (0;0,5)
T1	0,3 (0,3;0,4)	0,4 (0,3;0,6)	0,7 (0,3;1)	0,5 (0,5;1)	0,3 (0;0,5)	0,7 (0,7;1)	0 (0;0,3)	0 (0;1)
PT ₀₋₁	0,18	0,18	0,18	0,16	0,10	0,32	0,11	0,32
T2-3	0,3 (0,1;0,6)	0,3 (0,3;0,7)	0,3 (0;0,7)	0 (0;1)	0(0;0)	0,7(0,3;0,7)	0 (0;0,7)	1 (1;1)
PT _{0-2,3}	0,17	0,06	0,32	0,05	0,06	0,32	0,32	0,10
T5-6	0,1 (0,1;0,2)	0,4(0,1;0,6)	0,3 (0,2;0,6)	0,5 (0;0,8)	0 (0;0,3)	0,3 (0,3;0,5)	0,3 (0;1)	1 (1;1)
PT _{0-5,6}	0,10	0,10	0,65	0,16	0,03	0,32	1,00	0,10
Группа 4								
To	0,29 (0,14;0,43)	0,43 (0,29;0,86)	0,67 (0,33;1)	1 (0,5;1)	0,25 (0;0,63)	0,67 (0,33;0,67)	0,67 (0,33;1)	0,5 (0;1)
T1	0,1 (0,1;0,1)	0,3(0;0,4)	0 (0;0,7)	1(0;1)	0(0;0,5)	0,3 (0,3;0,7)	0 (0;0,7)	1(0,5;1)
PT ₀₋₁	0,16	0,29	0,16	1,00	0,28	0,65	0,18	0,28
T2-3	0,2 (0,1;0,5)	0,2 (0,1;0,3)	0,2 (0;0,4)	0 (0;0,5)	0 (0;0,3)	0,5 (0,3;0,7)	0(0;0,7)	1(0;1)
PT _{0-2,3}	0,22	0,04	0,04	0,04	0,56	0,45	0,17	0,13
T5-6	0,4 (0,4;0,6)	0,6 (0,6;0,9)	0,6 (0,3;1)	0,5 (0,5;1)	0,5 (0,3;1)	0,7 (0,7;0,7)	0 (0;0,7)	1 (0;1)
PT _{0-5,6}	0,41	0,59	1,00	0,65	0,14	0,32	0,18	0,32

Примечание: Д — депрессия, ССМ — соматические симптомы, ПВ — память/внимание, ВСМ — вазомоторные симптомы, ТС — тревога/страхи, С — сон, СН — сексуальные нарушения, П — привлекательность.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из наиболее частых проявлений КС являются психоэмоциональные симптомы, к которым относится нарушение сна, тревожность, депрессия, перепады настроения [12]. Ранее считали, что нарушение сна является симптомом КС. В исследованиях была показана взаимосвязь между вазомоторными симптомами и нарушениями сна [12, 13]. Однако на практике эта взаимосвязь оказалась не такой простой. Во-первых, было доказано, что ночные пробуждения у женщин в постменопаузе не всегда связаны с приливами [30].

Во-вторых, вазомоторные симптомы не всегда сочетаются с ночными пробуждениями [12]. Na-o-ChangHung и соавторы включили в свое исследование 1088 пери- и постменопаузальных женщин, которые не страдали от вазомоторных симптомов и у которых отсутствовали коморбидные состояния, влияющие на сон (депрессия, нарушения функций щитовидной железы, сахарный диабет и т. д.). Авторы обнаружили, что у женщин в постменопаузе общее число баллов по шкале PSQI (индекс качества сна) гораздо выше, чем у женщин в перименопаузе [30]. Стоит добавить, что и МГТ не всегда эффективна для коррекции расстройств

сна [12, 14]. Кроме того, в последнее время опубликованы работы, в которых при терапии расстройств сна у женщин в постменопаузе наблюдалось улучшение некоторых симптомов КС [16]. Таким образом, механизм влияния менопаузы на сон до сих пор полностью не изучен.

О сложном генезе жалоб пациенток в пери- и постменопаузе говорит и тот факт, что альтернативная терапия также не всегда эффективна [31, 32, 33, 34]. По данным одних авторов, ФЭ уменьшают приливы в сравнении с плацебо [31]. С другой стороны, установлено, что нет убедительных данных о том, что ФЭ снижают частоту и тяжесть приливов [32, 33]. Низкую эффективность данных препаратов связывали с разными факторами, например, что в натуральном сырье ФЭ находятся в виде гликозидов [32, 33], ферментативными особенностями пациенток (только у 30-50% западных женщин есть ферменты, необходимые для трансформации ФЭ), однако это вопрос изучен недостаточно [35].

Такие же разноречивые данные были получены и при применении МТ. По одним данным МТ не эффективен для лечения КС [36, 37], в других исследованиях МТ не повлиял на вазомоторные симптомы, но улучшил физическое состояние женщин [36, 38, 39], в третьей группе исследований выраженность КС снизилось как в сравнении с исходным уровнем, так и в сравнении с плацебо [37, 40]. Отдельного внимания заслуживает исследование Amstrup A.K. et al, в котором не было выявлено улучшение КЖ и сна у пациенток в постменопаузе на фоне терапии МТ, однако, положительный эффект от приема МТ был зарегистрирован в подгруппе женщин с исходным нарушением сна [41].

На основании наших более ранних исследований было выявлено новое донозологическое состояние — синдром перименопаузального дефицита мелатонина, которое является симптомокомплексом, обусловленным снижением уровня секреции МТ и клинически характеризующейся доминированием жалоб на нарушение сна, болями ощущениями в теле, а также наличием депрессии, тревоги/страхов и соматических симптомов. КС и СПДМ являются состояниями, которые нарушают здоровье женщин. Нами была выдвинута гипотеза, что неэффективность общепринятых препаратов в некоторых исследованиях для терапии таких больных связана с отсутствием дифференцированного подхода, в основе которого лежит активное выявление СПДМ и соответственно персонализированное назначение лекарственных препаратов, в том числе их различных сочетаний. Так, к настоящему моменту на территории РФ действуют один протокол (2021 г.), в котором описано применение препаратов для лечения КС. Протокол в большей степени посвящен аспектам использования МГТ и основным принципам альтернативной терапии. Подробно описаны показания, противопоказания к назначению МГТ, а также режимы назначения и дозировки данной группы препаратов. Однако недостаточно представлен персонализированный подход к назначению терапии у женщин с КС, в том числе при нарушениях сна.

Нами разработан «Алгоритм стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии», включающий опре-

деление показаний к монотерапии препаратами МТ, ФЭ, а также к их сочетанному назначению с «золотым стандартом» — МГТ. Обосновано применение этого алгоритма для повышения эффективности терапии КС в сочетании с СПДМ, улучшения показателей КЖ и стимулирования здорового активного долголетия женщин старшей возрастной группы. Эффективность предложенного алгоритма была оценена в данном исследовании. Алгоритм оказался эффективным во всех четырех группах. Так, значения ММИ значительно снизились уже через 1 месяц терапии, положительный эффект нарастал к 2–3 месяцам и достиг максимальной эффективности к 5–6 месяцам лечения.

При применении разработанного алгоритма по данным опросников SF-36 и WHQ было отмечено улучшение показателей КЖ во всех группах. По данным общего опросника SF-36 повышение уровня КЖ наблюдалось во всех группах и в большей степени за счет ФФ, РФФ, Б, ОЗ, Ж, РЭФ и ПЗ. По данным опросника WHQ к 2–3 месяцам терапии группы имели сопоставимый уровень КЖ. К 5–6 месяцам лечения группы статистически значимо отличались только по шкале депрессии (Д).

Таким образом, у женщин наблюдалось купирование как клинических проявлений КС и СПДМ, так и значительное повышение их уровня КЖ, что подчеркивает научно-практическую значимость применения «Алгоритма стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» у больных в пери- и постменопаузе при КС и СПДМ.

На основании проведенного исследования доказана высокая эффективность применения «Алгоритма стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» в повседневной практике врача гинеколога. Полученные данные могут быть использованы в работе врачей эндокринологов, общей практики, терапевтов, неврологов, тем самым обеспечивая междисциплинарный персонализированный подход ведения пациенток с КС в сочетании с СПДМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на фоне персонализированной терапии КС в сочетании с СПДМ, согласно разработанному «Алгоритму стратификации женщин в менопаузальном переходе и постменопаузе с КС в сочетании с СПДМ для подбора дифференцированной терапии» наблюдается уменьшение не только проявлений КС и СПДМ, но и улучшение КЖ во всех группах. По данным общего опросника SF-36 улучшение показателей КЖ наблюдалось во всех группах и в большей степени повысилось ФФ, РФФ, Б, ОЗ, Ж, РЭФ и ПЗ. При анализе изменений уровня КЖ согласно данным опросника WHQ монотерапия МТ в большей степени улучшала показатели шкал Д, СС, ТС и С, в то время как монотерапия ФЭ положительно влияла на Д, СС, ТС, ВС, но не улучшала сон (С) женщин. Комбинированная терапия МТ и препаратами МГТ в большей степени оказала влияние на шкалы ВС и ТС, а комбинированная терапия МТ и ФЭ улучшила показатели СС, ПВ и ВС.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Doosti-Irani A., Nedjat S., Nedjat S., Cheraghi P., Cheraghi Z. Quality of life in Iranian elderly population using the SF-36 questionnaire: systematic review and meta-analysis // *Eastern Mediterranean Health Journal*. — 2018. — Vol. 24. — № 11. — P. 1088–1097. doi: 10.26719/2018.24.11.1088.
2. Pinkas J., Gujski M., Humeniuk E., Raczkiewicz D., Bejga P., Owoc A., Bojar I. State of Health and Quality of Life of Women at Advanced Age // *Med Sci Monit*. — 2016. — Sep 1. — Vol. 22 — P. 3095–3105. DOI: 10.12659/MSM.900572.
3. Helvik A.S., Engedal K., Krokstad S., Selbaek G. A comparison of life satisfaction in elderly medical inpatients and the elderly in a population-based study: Nord-Trøndelag Health Study 3 // *Scand J Public Health*. — 2011. — Vol. 39. — P. 337–44. doi:10.1177/1403494811405093.
4. Rathnayake N., Lenora J., Alwis G., Lekamwasam S., Prevalence and Severity of Menopausal Symptoms and the Quality of Life in Middle-aged Women: A Study from Sri Lanka // *Nursing Research and Practice*. — 2019. — Jul. 1. — Vol. 2019. — P. 1–9. doi.org/10.1155/2019/2081507.
5. Elsayed E., Elsabagh M., Abd Allah E.S. Menopausal symptoms and the quality of life among pre/post-menopausal women from rural area in Zagazig city // *Life Science Journal*. — 2012. — Vol. 9(2) — P. 283–291. DOI:10.2147/IJWH.S84709
6. Колбасова Е.А., Киселева Н.И., Арестова И.М. Сравнительная клинико-гормональная характеристика состояния здоровья и качество жизни женщин с хирургической и естественной менопаузой // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. — 2014. — Т. 13. — № 2. — С. 78–86.
7. Manal F. Moustafa, Reda R. Ali, Sahar F. El saied, Sayed. A Mohamed Taha. Impact of menopausal symptoms on quality of life among women's in Qena City // *IOSR Journal of Nursing and Health Science (IOSR-JNHS)*. — 2015. — Vol. 4. — Issue 2. — Ver. II (Mar.-Apr. 2015). — P. 49–59. <https://www.iosrjournals.org>.
8. Baker F.C., Lampio L., Saaresranta T., Polo-Kantola P. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition // *Sleep Med Clin*. — 2018. — Sep. — Vol. 13(3). — P. 443–456. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.04.011.
9. Treister-Goltzman, Y., Peleg, R. Melatonin and the health of menopausal women: A systematic review // *Journal of pineal research* — 2021. — May 9. — Vol. 71(2). e12743. <https://doi.org/10.1111/jpi.12743>.
10. Baker F.C., Lampio L., Saaresranta T., Polo-Kantola P. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition // *Sleep Med Clin*. — 2018. — Sep. — Vol. 13(3). — P. 443–456. doi: 10.1016/j.jsmc.2018.04.011.
11. Lee J., Han Y., Cho H.H., Kim M.R.. Sleep Disorders and Menopause // *J Menopausal Med*. — 2019. — Aug. — Vol. 25(2) — P. 83–87. doi:10.6118/jmm.19192.
12. Jehan S., Masters-Isarilov A., Salifu I., Zizi F., Jean-Louis G., Pandi-Perumal S.R., Gupta R., Brzezinski A., McFarlane S.I. Sleep Disorders in Postmenopausal Women // *J Sleep Disord Ther*. — 2015. — Aug 25. — Vol. 4(5). doi: 10.4172/2167-0277.1000212.
13. Pinkerton J.V., Abraham L., Bushmakina A.G., Cappelleri J.C., Komm B.S. Relationship between changes in vasomotor symptoms and changes in menopause-specific quality of life and sleep parameters // *Menopause*. — 2016. — Oct. — Vol. 23(10). 1060–6. doi:10.1097/GME.0000000000000678.
14. 237 Attarian H., Hachul H., Guttuso T., Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature // *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. — 2015. — Jun. — Vol. 22(6). — P. 674–84. DOI:10.1097/gme.0000000000000348.
15. Andenæs R., Småstuen M.C., Misvær N., Ribu L., Vistad I., Helseth S. Associations between menopausal hormone therapy and sleep disturbance in women during the menopausal transition and post-menopause: data from the Norwegian prescription database and the HUNT study // *BMC Womens Health*. — 2020. — Mar. 30. — Vol. 20(1). — 64. doi:10.1186/s12905-020-00916-8.
16. Eraslan D., Ertekin E., Ertekin B.A., Oztürk O. Treatment of insomnia with hypnotics resulting in improved sexual functioning in post-menopausal women // *Psychiatr Danub*. — 2014. — Vol. 26 — No. 4. — P. 353–357. PMID: 25377370.
17. Пат. 2723764 Российская Федерация. Способ прогнозирования эффективности лечения климактерического синдрома мелатонином у женщин в период перименопаузы и постменопаузы Е.Н. Усольцева, А.Г. Соловьев, А.Г. Мамонтова. — № 2019118500/14(035525); заявл. 14.06.2019; опубл. 17.06.2020.
18. Усольцева Е.Н., Соловьев А.Г., Мамонтова А.Г. Синдром перименопаузального дефицита мелатонина в системе персонифицированного менеджмента качества жизни женщин с патологическим климактерием // *Успехи геронтологии*. — 2019. — Т. 32. — № 4. — С. 516–523.
19. Мамонтова, А.Г., Усольцева Е.Н., Соловьев А.Г. Алгоритм стратификации женщин для дифференцированной терапии климактерического синдрома в сочетании с синдромом перименопаузального дефицита мелатонина // *Успехи геронтологии*. — 2020. — Т. 33. — № 6. — С. 1137–1141.
20. STRAW+10, International Menopause Society (IMS) // *Climacteric*. — 2012. — Vol. 15. — № 1. — P. 1–10.
21. Пат. 2633926 Российская Федерация. Способ определения и прогнозирования состояния здоровья женщин в перименопаузе и постменопаузе / Е.В. Брюхина, Е.Н. Усольцева, Е.Ю. Канаева — № 2016117477; заявл. 04.05.2016; опубл. 19.10.2017, Бюл.29.
22. Сметник В.П. Медицина климактерия. — Ярославль: Литера. 2006. — 848 с.
23. Dalle C. The Guide. Global Aging Management. [S.l.: s.n]. — 2010. — № 1. — 496 p.
24. Lins-Kustere L., Carvalho F. M. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review // *SAGE Open Med*. — 2016. — 2016. — Oct. — Vol. 4. doi: 10.1177/2050312116671725.
25. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И., Ребров А.П., Сороцкая В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж») // *Научно-практическая ревматология*. — 2008. — № 1. — С. 36–48.
26. Busija L., Pausenberger E., Haines T.P., Haymes S., Buchbinder R., Osborne R.H.. Arthritis Care Res Adult measures of general health and health related quality of life: Medical Outcomes Study Short Form 36Item (SF36) and Short Form 12Item (SF12) Health Surveys, Nottingham Health Profile (NHP), Sickness Impact Profile (SIP), Medical Outcomes Study Short Form 6D (SF6D), Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), Quality of WellBeing Scale (QWB), and Assessment of Quality of Life (AQoL) // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. — 2011. — Nov. — Vol. 63. — Suppl 11. — P. 383–412. doi: 10.1002/acr.20541.
27. Kanadys K., Wiktor-Stoma A., Lewicka M., Sulima M., Wiktor H. Predictors of the quality of life of women in perimenopausal period // *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. — 2016. — 23(4). — P. 641–648. DOI: 10.5604/12321966.1226860.
28. Katainen R., Climacteric-related symptoms in midlife and beyond — studies using the women's health questionnaire // *Turun Yliopiston julkaisuja — Annales Universitatis Turkuensis Sarja*. — 2018 — Ser. D Osa. — T. 1394. DOI:10.13140/RG.2.2.27501.64489.
29. Брюхина Е.В., Иванова О.В., Усольцева Е.Н. Психометрические свойства русскоязычной версии опросника женского здоровья women's health questionnaire (WHQ) // *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура*. — 2012. — № 42 (301). — С. 134–142.
30. Hung H-C., Lu F-H., Ou H-Y., Wu J-S., Yang Y-C., Chang C-J. Menopause is associated with self-reported poor sleep quality in women without vasomotor symptoms // *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. — 2014. — Vol.

21. – No. 8. – P. 834-839. doi:10.1097/GME.000000000000183.
31. Dalal P.K., Agarwal M. Postmenopausal syndrome // Indian J Psychiatry. – 2015. – Jul. – Vol. 57. – Suppl 2. – P.222-232. doi:10.4103/0019-5545.161483.
32. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Шестакова И.Г., Осьмакова А.А. Менопаузальный синдром – терапия и профилактика: доказанные возможности фитоэстрогенов // Доктор.Ру. – 2015. – № 14(115). – С. 32–37.
33. Lethaby A., Marjoribanks J., Kronenberg F., Roberts H., Eden J., Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Dec 10. – Vol. 12(4). doi: 10.1002/14651858.CD001395.
34. Li L., Lv Y., Xu L., Zheng Q. Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes. – 2015. – Apr. – Vol. 79(4). – P. 593–604. doi: 10.1111/bcp.12533.
35. Drewe J., Bucher K.A., Zahner C.A. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients // Springer Plus. – 2015. – Feb 10. – Vol. 4. – No 65. doi: 10.1186/s40064-015-0808-y.
36. Gursoy A.Y., Kisel M., Caglar G.S. Melatonin in aging women // Climacteric. – 2015. – Vol. 18(6). – P.790–6. DOI: 10.3109/13697137.2015.1052393.
37. Parandavar N., Abdali K., Keshtgar S., Emamghoreishi M., Amooee S. The Effect of Melatonin on Climacteric Symptoms in Menopausal Women; A Double-Blind, Randomized Controlled, Clinical Trial. // Iran J Public Health. – 2014. – Oct. – Vol. 43(10). – P. 1405–16. PMID: 26060703. PMCID: PMC4441894.
38. Kotlarczyk M.P., Lassila H.C., O'Neil C.K., D'Amico F., Enderby L.T., Witt-Enderby P.A., Balk J.L. Melatonin osteoporosis prevention study (MOPS): a randomized, double-blind, placebo-controlled study examining the effects of melatonin on bone health and quality of life in perimenopausal women // J Pineal Res. – 2012. – May. – Vol. 52(4). – P. 414–26. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00956.x.
39. Chen W.Y., Giobbie-Hurder A., Gantman K., Savoie J., Scheib R., Parker L.M., Schernhammer E.S., A randomized, placebo-controlled trial of melatonin in breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes // Breast Cancer Res Treat. – 2014. – Jun. – Vol. 145(2). – P. 381–388. doi: 10.1007/s10549-014-2944-4.
40. Кузнецова И.В., Бурчаков Д.И. Возможности терапии климактерических симптомов с помощью препаратов мелатонина // Гинекология. – 2015. – Т17№ 5. – С. 44–48.
41. Amstrup A.K., Sikjaer T., Mosekilde L., Rejnmark L. The effect of melatonin treatment on postural stability, muscle strength, and quality of life and sleep in postmenopausal women: a randomized controlled trial // Nutr J. – 2015. – Sep.30. – Vol. 14(1). – 102. doi: 10.1186/s12937-015-0093-1.

Сведения об авторах:

А.Г. Мамонтова — врач акушер-гинеколог
 Е.Н. Усольцева — доктор медицинских наук
 А.Г. Соловьев — доктор медицинских наук,
 профессор

Information about the authors

A.G. Mamontova — obstetrician-gynecologist
 E.N. Usoltseva — Doctor of Medicine
 A.G. Soloviev — Doctor of Medicine, Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 12.10.2021; одобрена после рецензирования 01.02.2022;
 принята к публикации 02.02.2022.
 The article was submitted 12.10.2021; approved after reviewing 01.02.2022;
 accepted for publication 02.02.2022.

КЛЕТОЧНЫЙ И ГУМОРАЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТРИХОМОНАДНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТРОНИДАЗОЛ

Салтанат Муқановна Джумабаева ¹, Доктурбек Адамбекович Адамбеков ²,
Марина Борисовна Лю ³, Айгерим Бекбосыновна Мырзагали ⁴

¹⁻³ Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, Бишкек,
Кыргызская Республика

⁴ Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова, Алматы,
Республика Казахстан

¹ salta_albann@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4803-2971>

² d.adambekov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3594-4250>

³ mlyu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7865-0017>

⁴ a_myrgyzali@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4963-0762>

Аннотация

Введение. Несмотря на ежегодное возрастание инфекционных патологий, в том числе трихомониаза, до сих пор отмечаются недостаточное изучение ключевых процессов их развития и прогрессирования, а также сложность диагностики и лечения. **Цель исследования** — оценить роль клеточного и гуморального компонента иммунной системы при трихомонадной инфекции на фоне применения метронидазола. **Материалы и методы.** Были обследованы 100 пациенток с трихомониазом, которые получали метронидазол в течение семи суток. Пациентки первой группы (n=50) получили препарат по 500 мг два раза в день. Пациентки второй группы (n=50) — по 2 г один раз в день. В работе применялись клинические и лабораторные методы исследования. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что ранний срок трихомонадной инфекции, вызванной *T. Vaginalis*, сопровождается выраженными изменениями в структуре иммунной системы в виде активации как клеточного (достоверного повышения CD3+, CD4+, CD8+), так и гуморального (достоверного увлечения фагоцитарной активности нейтрофилов, ингибирования — IgG и IgA, активации IgE) звеньев иммунитета. Вышеуказанные изменения были сопряжены с применяемой схемой метронидазола. Оказалось, что назначение данного препарата по 500 мг внутрь два раза в день более эффективно, чем по 2 г один раз в день. Установлено, что дисбаланс иммунной системы в первой группе был обратимым, исследуемые показатели приближались к норме на седьмые сутки, а во второй — большинство параметров превосходили референсный уровень на конечном этапе. **Заключение.** Иммунный каскад организма, состоящий из клеточного и гуморального компонентов, у пациентов трихомонадной инфекцией следует рассматривать как объект для дальнейших научных поисков эффективных путей управления ею.

Ключевые слова: инфекция, трихомониаз, метронидазол, CD3+, CD4+, CD8+, IgE, IgG, IgA.

Для цитирования: Клеточный и гуморальный компоненты иммунной системы при трихомонадной инфекции на фоне применения метронидазол / С. М. Джумабаева, Д. А. Адамбеков, М. Б. Лю, А. Б. Мырзагали // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 23-28. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-23-28>.

@ Джумабаева С.М., Адамбеков Д.А., Лю М.Б., Мырзагали А.Б.

CELLULAR AND HUMORAL COMPONENTS OF THE IMMUNE SYSTEM IN TRICHOMONAS INFECTION WITH METRONIDAZOLE

Saltanat M. Dzhumabayeva¹, Dokturbek A. Adambekov²,
Marina B. Liu³, Aigerim B. Myrzagali⁴

¹⁻³ I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyz Republic

⁴ Asfendiyarov Kazakh National Medical University, Almaty, Republic of Kazakhstan

¹ salta_albann@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4803-2971>

² d.adambekov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3594-4250>

³ mlyu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7865-0017>

⁴ a_myrzagali@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4963-0762>

Abstract

Introduction. Despite the annual increase in infectious pathologies, including trichomoniasis, there is still insufficient study of the key processes of their development and progression, as well as the complexity of diagnosis and treatment. **The aim of the study** was to evaluate the role of the cellular and humoral component of the immune system in trichomonad infection against the background of metronidazole administration. **Materials and methods.** One hundred patients with trichomoniasis who received metranidazole for seven days were examined. Patients in the first group (n=50) received 500 mg twice daily. Patients in the second group (n=50) received 2 g once daily. Clinical and laboratory methods were used in the study. **Results and discussion.** It was found that early term trichomonad infection caused by *T. Vaginalis*, is accompanied by pronounced changes in the structure of the immune system in the form of activation of both cellular (reliable increase in CD3+, CD4+, CD8+), and humoral (reliable increase in phagocytic activity of neutrophils, inhibition — IgG and IgA, activation of IgE) immune links. The above changes were associated with the applied metranidazole regimen. It was found that the administration of this drug by 500 mg orally twice a day was more effective than by 2 g once a day. It was found that the imbalance of the immune system in the first group was reversible, the studied parameters approached the norm on the seventh day, and in the second group — persistent (most parameters exceeded the reference level at the end stage). **Conclusion.** The body's immune cascade, consisting of cellular and humoral components, in patients with trichomonad infection should be considered as an object for further scientific search for effective ways to manage it.

Keywords: infection, trichomoniasis, metranidazole, CD3+, CD4+, CD8+, IgM, IgG, Iga

For citation:

Cellular and humoral components of the immune system in trichomonas infection with metronidazole / S. M. Dzhumabayeva, D. A. Adambekov, M. B. Liu, A. B. Myrzagali // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 23-28. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-23-28>.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным ВОЗ, во многих странах мира отмечается неблагоприятное возрастание инфекционных заболеваний, передаваемых половым путем, и в частотности трихомониаза, составляя примерно 24,7% (142 млн человек) [1–3].

При большинстве визитов к гинекологу с инфекционным вульвовагинитом диагностируется инфицирование трихомонадами. Болезнь встречается повсеместно и с равной частотой как у женщин, так и мужчин [4–6].

Актуальность вопроса данной патологии состоит в недостаточном изучении патогенетических процессов, сложности диагностики и лечения, развитии серьезных посттрихомонадных осложнений (эндометрита, бесплодия, цистита, и др.) [7–9].

В России заболеваемость трихомониазом за последние 5 лет составляет около 200–250 случаев на 100 тыс. населения, 18–50% — женщин и 20–34,8% — мужчин [10, 11].

Исследования показали, что патогенетический механизм развития трихомониаза характеризуется рядом этапов. На ранней стадии формируется фагоцитоз, активируются клеточное звено иммунитета, проявляющееся гиперчувствитель-

ностью замедленного типа, и гуморальное звено — секреция разных иммуноглобулинов. Это усиливает фагоцитарный процесс иммунной системы. Однако *Trichomonas vaginalis* имеет уникальный способ защиты от иммунной системы. Ее жгутики предотвращают контакт с фагоцитарными клетками. Она также выделяет энзимы (гиалуронидазу, нейраминидазу, и др.) и протеазы, которые повреждают тканевые структуры организма (факторы агрессии) и защищают их от иммунной реакции. Более того, *Trichomonas vaginalis* образует иммуногенные антигены, нейтрализующие иммуноглобулины и цитотоксические клетки. Это вызывает дисбаланс иммунного ответа и ингибирование его активности, способствуя прогрессированию заболевания [12–15].

Применяемые способы лечения у пациентов трихомонадиазом малоэффективны, что обусловлено рядом предикторов, связанных с недостаточной комплаентностью пациента, и его реинфекцией, с одной стороны, и высокой резистентностью *T. vaginalis*, с другой. Помимо этого, многие авторы отмечают другие факторы, ослабляющие эффективность используемой терапии из-за недостаточной абсорбции фармакологического средства, низкой степени его доставки в место назначения, инактивации микрофлорой влагалища и др. [16–20].

Цель работы — оценить роль клеточного и гуморального компонента иммунной системы при трихомонадной инфекции на фоне применения метронидазола.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В условиях кафедры инфекционной болезни Кыргызской государственной медицинской академии им. И.К. Ахунбаева МЗ КР выполнено клиническое исследование в согласии с нормативами комитета университета и этикой научного исследования [21].

В работу включены 100 пациенток с трихомониазом, которые после рандомизации по возрасту, методам диагностики, были разделены на две группы в зависимости от методики применения метронидазола. Первая группа — основная (n=50): пациенты получили метронидазол по 500 мг 2 раза в день 7 дней. Вторая группа — клинического сравнения (n=50): больным назначен метронидазол по 2 г однократно 7 дней.

Критерии включения больных: персональное согласие для участия в работе; клиническое, биохимическое и инструментальное подтверждение диагноза «трихомониаз»; возбудитель — *T. Vaginalis*; давность заболевания — первые двое суток; доброкачественное происхождения патологии; возраст больных от 20 до 50 лет; легкие сопутствующие заболевания (гипертоническая болезнь, гастрит, варикозная болезнь и др.).

Критерии исключения: собственный отказ пациента от исследования; нарушение рекомендаций исследования; возраст старше 50 лет и моложе 21 года; злокачественное происхождение болезни; другие возбудители, кроме *T. Vaginalis*; тяжелые сопутствующие заболевания (инфаркт миокарда, стенокардия напряжения, инсульт, осложненная язва желудка, и др.); проведенные оперативные вмешательства; беременность; прием антибиотиков, кроме метронидазола.

В исследование включены условно здоровые люди (n=25) для установления значений референсных параметров, пол — женский, возраст — 18-48 лет.

Клинический диагноз урогенитального трихомониаза верифицирован на основании:

- клинического обследования, где обращали внимание на следующие жалобы: болевой синдром, наличие зуда и выделения; характер половой жизни; давность заболевания; время последнего полового контакта; предполагаемый источник инфекции;

- лабораторного исследования, проведенного при помощи микроскопии мазка (содержимое цервикального канала, уретры и заднего свода влагалища окрашенных и нативных препаратов раствором *Methylenum coeruleum* (1%), и культивирования флоры на питательные среды («Диагност-тест», Россия), на 3-5-9 дней.

Оценка чувствительности штаммов *T. vaginalis* — применение антипротозойных препаратов (димексида), метода иммуноферментного анализа крови — тест-система «Вектор-Бест» (Россия). Определение (методом иммуноферментного анализа крови, спектрофотометра «Мультискан», автоматического цитометра FACS «Becton Dickinson» (США)) плазменных антител класса IgG и IgA к возбудителю патологии; оценка активности иммунной системы по состоянию клеточного (по уровню Т-лимфоцитов (CD3+), Т-супрессоров/цитотоксических (CD8+), Т-хелперов/индукторов (CD4+), им-

мунорегуляторного индекса (ИЛИ, CD3+ + CD4+ / CD3+ + CD8+) в сыворотке крови) и гуморального (по содержаниям иммуноглобулина (Ig) E, A, G в плазме крови, НСТ-тест (спонтанный и активированный)) звеньев иммунитета.

Срок исследовательского контроля — 1, 4 и 7-й день.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 24.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во время проведения клинического опроса выявлено, что среди больных преобладал возраст 20-25 лет у 45,0%, в меньшей степени — возрастная группа 26-30 года — 27,0%, далее возраст 31-35, 36-40, и старше 41, составляя 27,0, 18,0 и 10,0%.

При изучении спектра сопутствующих микробиот (стафилококк, энтерококк, кишечная палочка, и др.) в отделяемом влагалища пациентов с урогенитальным трихомониазом найдены и условно-патогенные микроорганизмы (рис. 1).

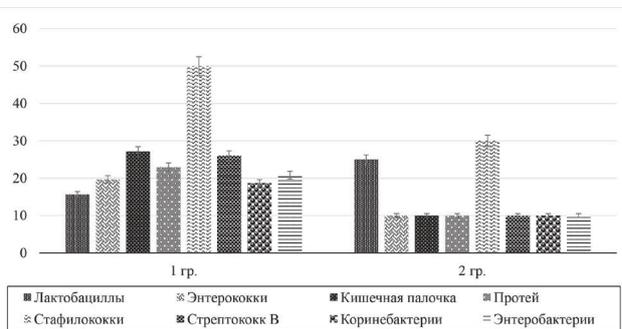


Рис. 1. Результаты бактериологического анализа исследования отделяемого влагалища

При анализе результатов иммунологического исследования установлено, что развитие трихомониаза сопровождается нарушением состояния, как клеточного компонента, так и гуморального (рис. 2, 3, 4).

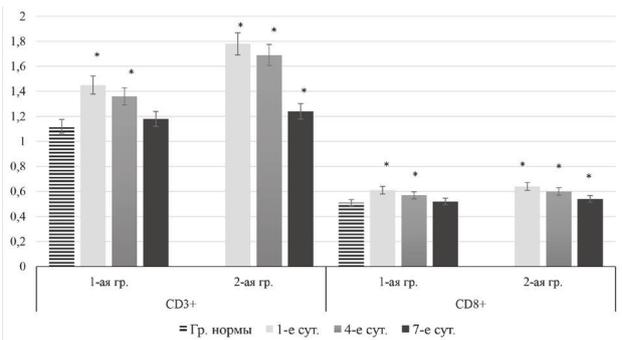


Рис. 2. Динамика показателей клеточного компонента иммунной системы

Итак, на первые сутки содержание Т-лимфоцитов в плазме крови было повышено как в основной группе (на 22,6%, p<0,05), так и в группе клинического сравнения (на 35,6%, p<0,05). На последующие сутки (4-е) уровень CD3+ начал снижаться, но с сохранением повышенной концентрации относительно нормы на 12,3% (p<0,05) — у пациентов первой группы и на 16,9% (p<0,05) — второй группы. К конечным суткам (7-м) значение данного параметра соответствовало исходу (рис. 2).

Количество Т-супрессоров/цитотоксических у больных также превышало референсный показа-

тель в начальном периоде (1-й день) наблюдения и при назначении метронидазола по 500 мг — на 27,3% ($p < 0,05$), и при дозе 2 г. в день — на 36,3% ($p < 0,05$). В среднем периоде (4-й день) исследования активность CD8+ превосходила исходный параметр — на 17,6% и 25,3% ($p < 0,05$) соответственно. В конечном периоде (7-й день) уровень Т-цитотоксических супрессоров пришел в норму у больных основной группы, но оставался выше относительно нормы — у пациентов группы сравнения на 16,2% ($p < 0,05$) (рис. 2).

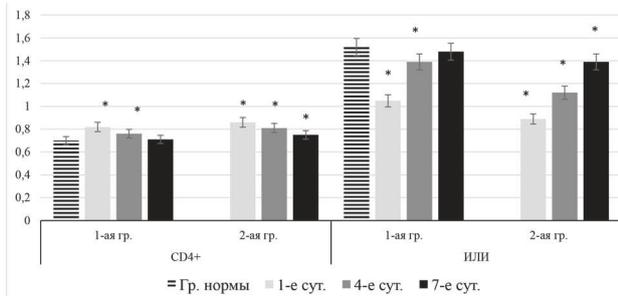


Рис. 3. Динамика показателей клеточного компонента иммунной системы

Активность Т-хелперов/индукторов (CD4+) при формировании заболевания (1-е сутки) была высока при сравнении с референсным показателем в первой группе — на 23,6% и во второй — на 26,8% ($p < 0,05$). На фоне применения метронидазола при дозе 500 мг, и дозе 2 г наблюдалось снижение их значения на 4-е сутки. Их уровень превосходил исходный параметр в основной группе на 14,7%, и в группе сравнения — на 17,2% ($p < 0,05$). В финальном (7-м) дне наблюдения содержание данных показателей пришло в норму (рис. 3).

Анализ динамики иммунорегуляторного индекса (CD3+ + CD4+ / CD3+ + CD8+) у больных трихомонадной инфекцией показал снижение его уровня на первом этапе наблюдения на 26,8% ($p < 0,05$) — основной группы и 33,1% ($p < 0,05$) — группы сравнения, и на втором этапе — на 15,4% и 19,3% ($p < 0,05$) соответственно. На конечном этапе исследования содержание иммунорегуляторного индекса в плазме крови была ниже нормы лишь у пациентов второй группы на 11,1% ($p < 0,05$) (рис. 3).

Результаты изучения активности гуморального компонента иммунитета показали статистически достоверные отличия между исследуемыми группами ($p < 0,05$).

У женщин с трихомонадной инфекцией, входящих в 1-ю группу, фагоцитарная активность нейтрофилов согласно данным НСТ-тесту (активированному и спонтанному) была повышена на 1 сутки на 69,5% и 85,7% ($p < 0,05$), и на 4-е — на 29,8% и 40,3% ($p < 0,05$). На 7-е сутки фагоцитарная активность нейтрофилов была незначительно выше нормы (рис. 1).

У пациенток второй группы результаты НСТ-теста показали, что фагоцитарная активность нейтрофилов была повышена на протяжении всего срока наблюдения (активированный показатель превышал референсный уровень на 74,3–45,1% ($p < 0,05$), а спонтанный — на 80,5–53,6% ($p < 0,05$)).

По ходу изучения биологически активных белковых соединений крови (IgA, IgG, IgE) в плазме крови оказалось, что начальная фаза трихомониаза конвоируется нарушением иммунной системы

организма в ответ на инфицирование *T. Vaginalis* (рис. 4).

У пациентов основной группы установлена тенденция к уменьшению концентрации IgA и IgG на первые только 4 суток наблюдения соответственно на 14,8% и 12,2%, и 16,7%, и 13,8% ($p < 0,05$), и в то же время к увеличению содержания IgE на 15,3% и 11,8% ($p < 0,05$).

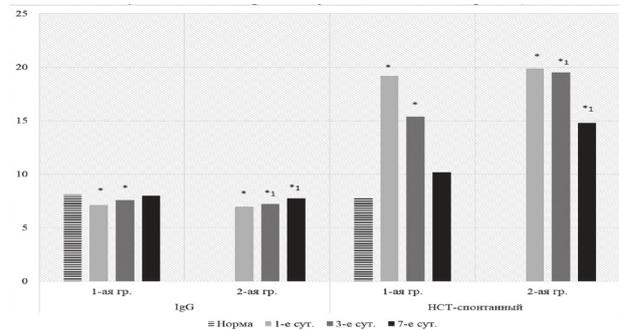


Рис. 4. Динамика показателей гуморального компонента иммунной системы

В группе сравнения величина IgA и IgG в плазме крови была понижена относительно исхода на 1-е сутки на 16,8% и 19,3%, 4-е — на 14,6% и 17,2%, и на 7-е — на 12,3% и 14,8% ($p < 0,05$). В тот же срок уровень IgE превышал группу нормы на 18,3 — 13,7% ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, при распространении *Trichomonas vaginalis* по слизистой мочеполовой системы фагоцитируются более мелкие, патогенные микроорганизмы (известные возбудители инфекции, передаваемые половым путем), и неспецифические микроорганизмы, что ведет к их интратрихомонадной персистенции. Итак, трихомониаз является смешанной протозойно-бактериальной инфекцией [22–24].

В результате анализа полученных данных установлено, что ранний период формирования трихомонадной инфекции характеризуется изменениями условно-патогенных микрофлор, таких как энтерококк, стафилококк, кишечная палочка, лактобациллы и др. Согласно данным литературы, это констатирует, что трихомонадная инфекция сопровождается изменениями вагинального биотопа и дисбалансом микроорганизмов, что способствует рецидивированию патологического процесса и ухудшению качества жизни [25].

Иммунологическими исследованиями, проведенными *in vitro*, обнаружено, что микроорганизм влагалищной трихомонады паразитирует на влагалищном эпителии, проникает через межклеточное пространство и разрывает ткань, что активирует воспалительный процесс. С другой стороны, активируется иммунный ответ в виде серии патологического процесса: развитие лейкоцитоза, гиперреакция замедленного типа, активация клеточного иммунитета, продукция гуморальных антител, стимулирование фагоцитоза, расщепление белков трихомонады. Однако, данная реактивность характеризуется каскадной активностью, что приводит к изменению функциональной активности иммунной системы и нарушению баланса его компонентов [26–28].

Результаты нашего исследования согласовались с вышеуказанными. Установлено, что трихомониаз характеризуется активацией иммунной

системы как клеточного, так и гуморального компонента (рис. 2, 3, 4). В начальное время развития патологии отмечены увлечение количества Т-лимфоцитов, CD 8, центральных регуляторов иммунной реакции, Т-хелперов/индукторов, IgA, IgG, с одной стороны, и снижение иммунорегуляторного индекса, и IgE с другой. В тоже время зарегистрирована повышенная активность фагоцитарного состояния нейтрофилов.

По фармакологическим рекомендациям показано, что эффективность многих современных средств, паллиативных к влажалоидной трихомонаде и применяемых интравагинально в качестве основного компонента лечения трихомониаза, представляется маловыраженной. При этом, согласно данным американского норматива, на данный момент базисным средством лечения трихомонадной инфекции является метронидазол [29–31].

Наши данные показали, что раннее включение метронидазола у пациентов с трихомониазом оказывает положительное фармакологическое действие в восстановлении функционального состояния иммунитета, причем, как клеточного состава, так и гуморального. При этом установлено, что эффективность метронидазола зависит от метода

лечения. Выявлено, что схема 500 мг 2 раза/сутки 7 дней оказала высокое влияние в нормализации дисбаланса иммунного ответа в раннем сроке трихомониаза в сравнении со схемой 2 г 1 раз/день/7 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученными результатами установлено, что ранний срок трихомонадной инфекции, вызванной *T. Vaginalis*, сопровождается выраженными изменениями в структуре иммунной системы в виде активации как клеточного (достоверного повышения CD3+, CD4+, CD8+), так и гуморального (достоверного увлечения фагоцитарной способности нейтрофилов, ингибирования — IgG и IgA, активация IgE) звеньев иммунитета.

Данные изменения были сопряжены с применяемой схемой метронидазола. Оказалось, что назначение данного препарата по 500 мг внутрь два раза в день более эффективнее, чем по 2 г один раз в день. Установлено, что дисбаланс иммунной системы в первой группе был обратимым, где исследуемые показатели приближались к норме на 7-е сутки, а во второй — стойким (большинство параметров превосходили референсный уровень на конечном этапе).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Екубова М.А., Мухаммаджонова Л.А. Обзор заболеваемости ИППП по андижанской области за последние годы (2017-2019 гг.) // *Re-health Journal*. 2020. № 2-2 (6). С. 56-59.
2. Турсунбаева А.Т., Муйдинов Ф.Ф. Актуальность современной профилактики и диагностики трихомонадной инфекции // *Вестник Ошского государственного университета*. 2020. № 2-5. С. 119-125.
3. Курашвили Л.В., Тяжелкова Г.В., Долгушева М.В., Коробовцева Т.Н., Микуляк Н.И. Роль условно-патогенной микрофлоры в механизмах развития женского и мужского бесплодия // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки*. 2020. № 4 (56). С. 133-143.
4. Rowley J., Vander Hoorn S., Korenromp E., Low N., Unemo M., Abu-Raddad L.J., Chico R.M., Smolak A., Newman L., Gottlieb S., Thwin S.S., Broutet N., Taylor M.M. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis global prevalence and incidence estimates, 2016 // *Bull World Health Organ*. 2019. № 97 (8). P. 548-562P. Doi: 10.2471/BLT.18.228486. Epub 2019 Jun 6. PMID: 31384073; PMCID: PMC6653813.
5. Аполихина И.А., Плахова К.И., Припутневич Т.В., Саидова А.С. Алгоритм диагностики и лечения урогенитального трихомониаза у женщин // *Акушерство и гинекология*. 2020. № S12. С. 16-18.
6. Edwards T., Burke P., Smalley H., Hobbs G. *Trichomonas vaginalis*: Clinical relevance, pathogenicity and diagnosis // *Crit Rev Microbiol*. 2016. № 42(3). P. 406-17. Doi: 10.3109/1040841X.2014.958050. Epub 2014 Nov 10. PMID: 25383648.
7. Платонов А.В., Базанов Е.К., Козлова А.В., Платонов А.А., Бойкова Л.С. // Состояние заболеваемости болезнями, передающимися половым путем, и пути оптимизации работы по их профилактике в амурской области // *Здравоохранение Дальнего Востока*. 2021. № 2 (88). С. 30-33.
8. Рубаник Л.В., Мельник П.С., Глинская И.Н., Дронина А.М., Полещук Н.Н. Многолетняя динамика заболеваемости урогенитальным трихомониазом в республике Беларусь и проблемы лабораторной диагностики // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа*. 2019. Т. 8. № 2. С. 199-211.
9. Van Schalkwyk J., Yudin M.H.; Infectious disease committee. Vulvovaginitis: screening for and management of trichomoniasis, vulvovaginal candidiasis, and bacterial vaginosis // *J Obstet Gynaecol Can*. 2015. № 37 (3). P. 266-274. Doi: 10.1016/S1701-2163(15)30316-9. PMID: 26001874.
10. Ладанова М.А. Анализ деятельности дерматовенерологической службы краснодарского края за 2014-2018 годы // *Школа Науки*. 2020. № 1 (26). С. 14-15.
11. Meites E., Gaydos C.A., Hobbs M.M., Kissinger P., Nyirjesy P., Schwebke J.R., Secor W.E., Sobel J.D., Workowski K.A. A Review of Evidence-Based Care of Symptomatic Trichomoniasis and Asymptomatic *Trichomonas vaginalis* Infections // *Clin Infect Dis*. 2015. № 61 Suppl 8 (Suppl 8). P. S837-48. Doi: 10.1093/cid/civ738. PMID: 26602621; PMCID: PMC4657597.
12. Van Gerwen O.T., Muzny C.A. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis* infection // *F1000Res*. 2019. № 8:F1000 Faculty Rev-1666. Doi: 10.12688/f1000research.19972.1. PMID: 31583080; PMCID: PMC6758837.
13. Luo Z.Z., Cai Y.M., Chen X.S. New treatment recommendations for trichomoniasis in women // *Lancet Infect Dis*. 2018. № 18 (12). P. 1307-1308. Doi: 10.1016/S1473-3099(18)30666-2. PMID: 30507449.
14. Мусаева Я.В., Хасханова Л.Х. Применение метронидазол-содержащих препаратов в гинекологической практике // *Вестник Медицинского института*. 2019. Т. 16. № 2. С. 24-28.
15. Гомберг М.А. Трихомониаз — редко диагностируемая, самая частая инфекция, передаваемая половым путем // *Фармакология & Фармакотерапия*. 2021. № 2. С. 60-61.
16. Гришкевич А.Н. Терапия трихомониаза у беременных // *Научные вести*. 2019. № 2. С. 115-121.
17. Нгема М.В., Притуло О.А., Виндерская Г.А., Прохоров Д.В., Кузнецова М.Ю., Шеренговская Ю.В. Современные аспекты лечения урогенитального трихомониаза у женщин // *Поликлиника*. 2020. № 6. С. 59-62.
18. Van Gerwen O.T., Muzny C.A. Recent advances in the epidemiology, diagnosis, and management of *Trichomonas vaginalis* infection // *F1000Res*. 2019. № 8:F1000 Faculty Rev-1666. Doi: 10.12688/f1000research.19972.1. PMID: 31583080; PMCID: PMC6758837.
19. Bagga R., Arora P. Genital Micro-Organisms in Pregnancy // *Front Public Health*. 2020. № 8. P. 225. Doi: 10.3389/fpubh.2020.00225. PMID: 32612969; PMCID: PMC7308476.
20. Зиганшин А.М., Адигамова Г.С., Мудров В.А. Эффективность антибактериальной терапии урогенитального три-

хомониаза у женщин // В книге: Рациональная фармакотерапия в урологии — 2020. Тезисы. 2020. С. 44-45.

21. Сайко Е.А. Научный текст и проблемы культуры и этики научного исследования // Книга. Исследования и материалы. 2018. № S1. С. 51-60.
22. Тихомиров А.Л. Оптимизация антимикробной терапии в амбулаторной гинекологической практике // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 9. С. 36-40.
23. Платонов А.В., Базанов Е.К., Козлова А.В., Платонов А.А., Бойкова Л.С. Состояние заболеваемости болезнями, передающимися половым путем, и пути оптимизации работы по их профилактике в амурской области // Здоровье Дальнего Востока. 2021. № 2 (88). С. 30-33.
24. Šoba B., Skvarč M., Matičič M. Trichomoniasis: a brief review of diagnostic methods and our experience with real-time PCR for detecting infection // Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat. 2015. № 24 (1). P. 7-10. Doi: 10.15570/actaara.2015.3. PMID: 25770306.
25. Карахалис Л.Ю., Иванцов Н.С. Влияние влагалищной микробиоты на течение беременности и роды // Кубанский научный медицинский вестник. 2020. Т. 27. № 6. С. 30-43.
26. Hernández H.M., Marcet R., Sarracent J. Biological roles of cysteine proteinases in the pathogenesis of *Trichomonas vaginalis* // Parasite. 2014. № 21. P. 54. Doi: 10.1051/parasite/2014054.
27. Mercer F., Johnson P.J. *Trichomonas vaginalis*: Pathogenesis, Symbiont Interactions, and Host Cell Immune Responses // Trends Parasitol. 2018. № 34 (8). P. 683-693. Doi: 10.1016/j.pt.2018.05.006.
28. Kalia N., Singh J., Kaur M. Microbiota in vaginal health and pathogenesis of recurrent vulvovaginal infections: a critical review // Ann Clin Microbiol Antimicrob. 2020. № 19 (1). P. 5. Doi: 10.1186/s12941-020-0347-4. PMID: 31992328; PMCID: PMC6986042.
29. Secor W.E., Meites E., Starr M.C., Workowski K.A. Neglected parasitic infections in the United States: trichomoniasis // Am J Trop Med Hyg. 2014. № 90 (5). P. 800-804. Doi: 10.4269/ajtmh.13-0723.
30. Громова О.А., Баранов И.И., Тапильская Н.И., Савичева А.М., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Пивень Л.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. Клинические исследования препаратов, содержащих метронидазол/миконазол // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. Т. 19. № 1. С. 90-102.
31. Kissinger P., Muzny C.A., Mena L.A., Lillis R.A., Schwebke J.R., Beauchamps L., Taylor S.N., Schmidt N., Myers L., Augostini P., Secor W.E., Bradic M., Carlton J.M., Martin D.H. Single-dose versus 7-day-dose metronidazole for the treatment of trichomoniasis in women: an open-label, randomised controlled trial // Lancet Infect Dis. 2018. № 18 (11). P. 1251-1259. Doi: 10.1016/S1473-3099(18)30423-7.

Сведения об авторах:

С.М. Джумабаева — аспирант
Д.А. Адамбеков — доктор медицинских наук,
академик Национальной Академии наук
Кыргызской республики
М.Б. Лю — аспирант
А.Б. Мырзагали — аспирант

Information about the authors

S.M. Dzhumabayeva — Postgraduate student
D.A. Adambekov — Doctor of medicine, Academician
of the National Academy of Sciences of the Kyrgyz
Republic
M.B. Liu — Postgraduate student
A.B. Myrzagali — postgraduate student

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 27.10.2021; одобрена после рецензирования 01.02.2022;
принята к публикации 02.02.2022.
The article was submitted 27.10.2021; approved after reviewing 01.02.2022;
accepted for publication 02.02.2022.

ВЫРАЖЕННОСТЬ ДЕПРЕССИВНОЙ СИМПТОМАТИКИ И СОЦИАЛЬНО-ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛИЗМОМ В РЕСПУБЛИКЕ ДАГЕСТАН В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕРРИТОРИАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ ПРОЖИВАНИЯСаламат Рустамовна Шамсиева¹, Наида Раджабовна Моллаева²,
Джинна Ивановна Лебедева³^{1, 2} ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Махачкала, Республика Дагестан³ ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России, Тюмень, Россия¹ shamsieva_salamat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1648-3997>² naidadgma@mail.ru³ j.lebedeva1965@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2478-9619>**Аннотация**

Введение. Проживание в городской и сельской местности может влиять на риск развития и особенности течения алкогольной зависимости и коморбидных с ней состояний. **Цель работы** — оценка степени выраженности депрессивной симптоматики и социально-демографических характеристик пациентов с алкоголизмом в Республике Дагестан в зависимости от территориальных особенностей проживания. **Материалы и методы.** В исследовании приняло участие 104 пациента в возрасте $51,2 \pm 9,9$ года (от 27 до 74 лет), состоящих на учете в ГБУ «Республиканском наркологическом диспансере» Республики Дагестан с диагнозом алкогольной зависимости. В зависимости от территориальных особенностей проживания пациенты были разделены на 2 группы: 62 (59,6%) пациента, проживающие в городской местности, и 42 (40,4%) — проживающие в сельской местности. С целью оценки социально-демографических характеристик всем больным было проведено анкетирование. Степень выраженности депрессивной симптоматики оценивали с помощью шкалы Бека. **Результаты.** Анализ характеристик алкогольной зависимости не выявил различий между группами ($p > 0,05$). Обнаружено, что у пациентов, проживающих в сельской местности, степень депрессии была более выражена, чем у тех, кто проживал в городской местности: легкая степень — 7,3% и 29,0% ($p < 0,05$), умеренная — 9,8% и 1,6% ($p < 0,05$) и выраженная — 39,0% и 25,8% ($p < 0,05$) соответственно. Степень выраженности депрессии коррелировала с наличием работы у пациентов ($r = 0,324$; $p < 0,001$). **Обсуждение.** Употребление алкоголя приводит к более тяжелому проявлению депрессии, способствуя физиологическим изменениям организма. И наоборот, люди с депрессией более склонны к неконтрольному употреблению алкоголя, что по их субъективному мнению облегчает психосоциальные страдания. Связь между злоупотреблением алкоголем и депрессивными симптомами является двунаправленной, это означает, что оба этих расстройства влияют на развитие и течение друг друга и одновременно усугубляют риск развития другого расстройства. **Выводы.** Для лиц с алкогольной зависимостью, проживающих в сельской местности Республики Дагестан, характерна безработица, коррелирующая с тревожно-депрессивной симптоматикой, а также более тяжелая степень выраженности депрессии.

Ключевые слова: сельская местность, городская местность, алкогольная зависимость, депрессия.

Для цитирования: Шамсиева, С. Р. Выраженность депрессивной симптоматики и социально-демографические характеристики пациентов с алкоголизмом в республике Дагестан в зависимости от территориальных особенностей проживания / С. Р. Шамсиева, Н. Р. Моллаева, Д. И. Лебедева // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 2, № 1. — С. 29-34. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-29-34>.

@ Шамсиева С.Р., Моллаева Н.Р., Лебедева Д.И.

SEVERITY OF DEPRESSIVE SYMPTOMATOLOGY AND SOCIO-DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ALCOHOLISM IN THE REPUBLIC OF DAGESTAN DEPENDING ON TERRITORIAL PATTERNS OF RESIDENCESalamat R. Shamsieva¹, Naida R. Mollaeva², Dzhinna I. Lebedeva³^{1, 2} Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Dagestan Republic, Russia³ Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia¹ shamsieva_salamat@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1648-3997>² naidadgma@mail.ru³ j.lebedeva1965@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2478-9619>**Abstract**

Introduction. Living in urban and rural areas can affect the risk of developing and the course of alcohol dependence and comorbid conditions. **The aim of the work** was to evaluate the degree of depressive symptoms and socio-demographic characteristics of patients with alcoholism in the Republic of Dagestan, depending on the territorial features of residence. **Materials and methods.** The study involved 104 patients aged 51.2±9.9 years (27 to 74 years), registered in the State Budgetary Institution «Republican narcological dispensary» of the Republic of Dagestan with a diagnosis of alcohol dependence. The patients were divided into 2 groups depending on the territorial features of their residence: 62 (59.6%) patients residing in urban areas and 42 (40.4%) residing in rural areas. In order to evaluate socio-demographic characteristics all patients were questioned. The degree of severity of depressive symptoms was assessed with the Beck scale. **Results.** Analysis of alcohol dependence characteristics revealed no differences between the groups ($p>0.05$). The degree of depression was found to be more pronounced in patients living in rural areas than in those living in urban areas: mild depression was 7.3% and 29.0% ($p<0.05$), moderate depression was 9.8% and 1.6% ($p<0.05$), and severe depression was 39.0% and 25.8% ($p<0.05$), respectively. The severity of depression correlated with the presence of work in patients ($r=0.324$; $p<0.001$). **Discussion.** Alcohol consumption leads to a more severe manifestation of depression, contributing to physiological changes in the body. Conversely, depressed people are more prone to uncontrolled alcohol consumption, which in their subjective opinion alleviates psychosocial suffering. The connection between alcohol abuse and depressive symptoms is bidirectional, meaning that both of these disorders influence the development and course of the other and simultaneously exacerbate the risk of developing the other disorder. **Conclusions.** Alcohol-dependent individuals living in rural areas of the Republic of Dagestan are characterized by unemployment that correlates with anxiety-depressive symptoms, as well as a more severe degree of depression severity.

Keywords: rural area, urban areas, alcohol addiction, depression**For citation:**Shamsieva, S. R. Severity of depressive symptomatology and socio-demographic characteristics of patients with alcoholism in the Republic of Dagestan depending on territorial patterns of residence / S. R. Shamsieva, N. R. Mollaeva, D. I. Lebedeva // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 29-34. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-29-34>.**ВВЕДЕНИЕ**

Злоупотребление алкоголем — серьезная проблема, которая становится все более значимым фактором риска заболеваемости и смертности во всем мире [1]. Географическое положение может быть важным фактором при определении уровня риска развития проблем, связанных с алкоголем. Некоторые факторы, связанные с проживанием в городской или сельской местности, могут повышать риск, в то время как другие могут иметь протективный эффект. Например, доступность алкоголя, нормы его допустимого употребления, демографические характеристики и экономические факторы варьируют в зависимости от географического региона и могут влиять на поведение, связанное с употреблением алкоголя [2].

Чтобы понять профиль риска, связанного с алкоголем, важно учитывать взаимодействие ряда демографических характеристик с географическим положением. Понимание взаимосвязи между употреблением алкоголя и географическим положением требует большего, чем оценка плотности населения и близости местности к мегаполису.

Ряд социальных и культурных факторов связаны с особенностями употребления алкоголя, а также характеризуют городские и сельские районы. К ним относятся религиозные культурные обычаи, общественные и семейные отношения, экономические условия, доступность алкоголя и др. [3, 4].

К.К. Karriker-Jaffe (2011) сообщил о различных взаимосвязях между исходами употребления алкоголя и социально-экономическим статусом населения. Неблагоприятные взаимоотношения с соседями связаны с более значительным употреблением алкоголя среди взрослых, в то время как хорошие отношения — с более широким употреблением алкоголя среди несовершеннолетних [5]. Так, К.Т. Bernstein с соавт. (2007) сообщили, что лица, живущие в городских районах с неудовлетворительным качеством жилья (проблемы с лестницами, окнами или с отоплением), чаще сообщали о злоупотреблении алкоголем [6]. Нарушения общественного порядка, определяемые плотностью населения, уровнем преступности и т. д., положительно связаны с частотой употребления алкоголя среди подростков и взрослых [7].

Как предполагаемая, так и фактическая доступность алкоголя из официальных и неофициальных источников может влиять на распространенность его употребления и связанных с этим проблем [8]. У подростков широкое воздействие рекламы алкоголя связано с увеличением количества употребляемых алкогольных напитков и большей вероятностью развития алкоголизма [7].

Социальные отношения в обществе могут влиять на алкогольное поведение. Семейное окружение, включая родительский контроль, их одобрение и стиль общения между детьми и родителями, оказывает сильное влияние на характер употребления алкоголя среди молодежи [9]. Все эти факторы важно учитывать при разработке программ профилактики алкоголизма.

Цель работы — оценка степени выраженности депрессивной симптоматики и социально-демографических характеристик пациентов с алкоголизмом в Республике Дагестан в зависимости от территориальных особенностей проживания.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (GCP) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен на заседании Локального этического комитета при ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ от 12 мая 2017 г.

В исследовании приняло участие 104 пациента (102 (98,1%) мужчины и 2 (1,9%) женщины) в возрасте 51,2±9,9 года (от 27 до 74 лет), состоящих на учете в «Республиканском наркологическом диспансере» (г. Махачкала) в период с 2018 по 2020 гг. Диагноз алкогольной зависимости был верифицирован по классификационным критериям МКБ-10 при наличии 3 или более признаков, возникавших в течение определенного времени на протяжении года. Пациенты исследовались на 7 день после выхода из запоя.

Критерии включения больных в исследование: ясно выраженное добровольное информированное согласие больного на исследование; возраст старше 18 лет; уровень обучения в школе: не менее 5 лет (до настоящего заболевания пациент умел читать, писать); наличие достоверного диагноза алкогольной зависимости, алкогольного психоза.

Критерии исключения из исследования: отказ больного от добровольного информированного согласия на участие в исследовании; сомнительные данные по диагнозу; коморбидная патология зависимости от алкоголя с эндогенными психическими расстройствами; сочетанное употребление алкоголя и других психоактивных веществ; пациенты с серьезной сопутствующей патологией других органов и систем организма, которые могут повлиять на результаты исследования; беременность, лактация.

В зависимости от территориальных особенностей проживания пациенты были разделены на 2 группы: первая — 62 (59,6%) пациента, проживающие в городской местности и вторая — 42 (40,4%), проживающие в сельской местности.

Всем больным было проведено анкетирование с целью оценки социально-демографических особенностей с оценкой уровня образования, социального статуса, жилищных условий, наличия судимости, возраста первой пробы алкоголя, продолжительности систематического употребления

алкоголя, количества дней в запое, длительности заболевания, возраста формирования синдрома отмены, возраста постановки на учет. Стадии алкоголизма определялись в соответствии с критериями МКБ-10 для синдрома зависимости от алкоголя. В связи с тем, что чувствительность самооценочных шкал при относительно невысоком уровне депрессии выше по сравнению с клиническими методами, степень выраженности депрессивной симптоматики оценивали с помощью шкалы Бека (0-9 баллов — отсутствие депрессии; 10-15 — легкая депрессия; 16-19 баллов — умеренная депрессия; 20-29 баллов — выраженная депрессия и более 30 баллов — тяжелая депрессия) [10].

Для статистической обработки результатов применяли программу Statistica 12.0. При статистической обработке данных нормальность распределения определяли по критерию Колмогорова—Смирнова. Данные представляли как $M \pm SD$ (M — средняя, SD — стандартное отклонение) при нормальном распределении и как медиану (25 и 75 перцентили) при ненормальном распределении. Для сравнения двух групп использовали критерий Манна—Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. С целью определения взаимосвязи степени выраженности депрессии с социально-демографическими показателями пациента был проведен корреляционный анализ по методам Пирсона и Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди обследованных пациентов 2-ая стадия алкоголизма была у 65 (62,5%) пациентов, 3-я — у 39 (37,5%).

Не было выявлено значимых различий по таким показателям как социальный статус, уровень образования и стадия алкоголизма между оцениваемыми группами ($p > 0,05$) (табл. 1). Оказалось, что среди пациентов, проживающих в городской местности, было значимо больше аварцев и меньше других национальностей (агулец, лакец, лезгин, ногай, рутулец, табасаранец) ($p < 0,05$), что обусловлено особенностями проживания мелких народностей в РД. Работающих в городской местности было значимо больше, чем в сельской, что связано с меньшим количеством рабочих мест в сельской местности ($p < 0,05$).

Все пациенты были удовлетворены своими жилищными условиями. Наличие судимости наблюдалось у 7 (11,3%) и 3 (7,1%) пациентов, проживающих в городской и сельской местности соответственно ($p > 0,05$). Отягощенная наследственность по алкогольной зависимости отмечалась у 18 (29,0%) пациентов, проживающих в городской местности и у 12 (28,6%) в сельской местности ($p > 0,05$). Курили 76 (73,1%) пациентов (45 (72,6%) и 31 (73,8%) пациент, проживающие в городской и сельской местности соответственно) ($p > 0,05$).

Анализ характеристики алкогольной зависимости не выявил различий между пациентами, проживающими в городской и сельской местности, по показателям: длительность заболевания, возраст постановки на учет, количество дней в запое, возраст первой пробы алкоголя, продолжительность систематического употребления алкоголя, возраст формирования синдрома отмены, продолжительность синдрома отмены на момент осмотра, возраст формирования синдрома отмены, продолжительность синдрома отмены на момент осмотра, а также длительность ремиссии (табл. 2).

Таблица 1

Социально-демографические особенности обследованных пациентов

Характеристика	Количество обследованных пациентов					
	Городская местность (n=62)		Сельская местность (n=42)		Всего (n=104)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Социальный статус						
Женат	3	4,8			3	2,9
Разведен	39	62,9	29	69,0	68	65,4
Холост	20	32,3	13	31,0	33	31,7
Стадия алкоголизма						
1-2	36	58,1	29	69,0	65	62,5
3	26	41,9	13	31,7	39	37,5
Национальность						
Аварец	25	40,3	10 *	23,8	35	33,7
Даргинец	15	24,2	10	23,8	25	24,0
Лакец	9	14,5	4	9,5	13	12,5
Лезгин	7	11,3	8	19,0	15	14,4
Другая	6	9,7	10 *	23,8	16	15,4
Уровень образования						
Неполное среднее	6	9,7	4	9,5	10	9,6
Полное среднее	42	67,7	30	71,4	71	69,2
Профессиональное среднее	9	14,5	6	14,3	15	14,4
Незаконченное высшее	2	3,2			2	1,9
Высшее	3	4,8	2	4,8	5	4,8
Работа						
Работает	27	43,5	10 *	23,8	37	35,6
Не работает	21	33,9	20	47,6	41	39,4
Пенсионер	13	21,0	10	23,8	23	22,1
Инвалидность	1	1,6	2	4,8	3	2,9

Примечание: * $p < 0,05$ — значимые различия между пациентами, проживающими в городской и сельской местности.

Таблица 2

Характеристика алкогольной зависимости у обследованных пациентов

Показатель	Количество обследованных		Критерия Манна-Уитни, p
	Городская местность	Сельская местность	
Длительность заболевания (лет)	14 [11; 17]	13 [11; 16,5]	0,591
Возраст постановки на учет (лет)	51 [44; 59]	52,5 [42,5; 57,5]	0,845
Количество дней в запое	9 [5; 10]	10 [5; 10]	0,289
Возраст первой пробы алкоголя (лет)	22,5 [20; 25]	21 [20; 25]	0,659
Продолжительность систематического употребления алкоголя (лет)	7 [3; 10]	6 [5; 10]	0,730
Возраст формирования синдрома отмены (лет)	38 [35; 41]	37,5 [34; 41]	0,615
Продолжительность синдрома отмены на момент осмотра (дни)	3 [3; 3]	3 [3; 3,5]	0,260
Самая длительная ремиссия (дни)	36 [12; 48]	36 [10,5; 48]	0,512

У пациентов, проживающих в городской местности, балл по шкале Бека составил 16 [11; 29] и 25,5 [15,5; 29,5].

Выявлено, что у пациентов, проживающих в сельской местности, степень выраженности депрессии была более выражена, чем у тех, кто проживал в городской местности. При этом число

пациентов без признаков депрессии было одинаково в обеих группах (табл. 3).

При этом степень выраженности депрессии коррелировала с наличием работы у пациентов ($r=0,324$; $p < 0,001$), что свидетельствует о том, что отсутствие работы у лиц, страдающих алкоголизмом, предрасполагает к развитию депрессивной симптоматики.

Степень выраженности депрессии у обследованных пациентов

Характеристика	Количество обследованных					
	Городская местность (n=62)		Сельская местность (n=42)		Всего (n=104)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нет депрессии	13	21,0	8 (%)	19,0	21 (%)	20,2
Легкая депрессия	18	29,0	3 (%)*	7,1	21 (%)	20,2
Умеренная депрессия	1	1,6	5 (%)*	11,9	6 (%)	5,8
Выраженная депрессия	16	25,8	16 (%)*	38,1	32 (%)	30,8
Тяжелая депрессия	14	22,6	10 (%)	23,9	24 (%)	23,0

Примечание: * $p < 0,05$ — значимые различия между пациентами, проживающими в городской и сельской местности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Географическое положение, то есть проживание в сельской или городской местности, ассоциируется с дискретной культурой и социальной средой, которая может оказывать влияние на поведение людей и состояние их здоровья [11]. Так, в Республике Дагестан городские жители имеют больший доступ к спонсируемым государством социальным ресурсам, например, рабочим местам, образованию и здравоохранению, тогда как сельские жители имеют ограниченный доступ.

Социально-экономическое неравенство при психических расстройствах, включая расстройства, вызванные употреблением алкоголя, и депрессивные расстройства, может быть объяснено различными причинно-следственными связями [12].

Коморбидность между алкоголизмом и депрессивной симптоматикой хорошо известна [13]. Результаты исследований показывают, что чрезмерное употребление алкоголя связано с повышенным риском развития депрессивной симптоматики и других проблем в сфере психического здоровья [14-16].

Проблемы с алкоголем приводят к более высокому уровню депрессивных симптомов, способствуя индивидуальным биологическим (т. е. нейрофизиологическим и/или метаболическим) изменениям [17]. Люди с депрессией более склонны к неконтрольному употреблению алкоголя с целью облегчить психосоциальные страдания [18]. Кроме того, данные более поздних исследований показывают, что связь между злоупотреблением алкоголем и депрессивными симптомами является двунаправленной, это означает, что оба этих расстройства влияют на развитие и течение друг друга и одновременно усугубляют риск

развития другого расстройства [19]. В-третьих, некоторые исследования предполагают, что злоупотребление алкоголем и депрессивные симптомы имеют общие факторы риска, такие как экологические, генетические и социальные ковариаты, которые приводят к взаимодействию обоих заболеваний [20]. Кроме того, необходимо учитывать некоторые отличительные социокультурные аспекты пациентов.

Люди с низким социально-экономическим статусом часто сталкиваются с большими социальными трудностями, что увеличивает их восприимчивость к негативным для здоровья последствиям при воздействии различных факторов риска [21, 22]. Выявление более высокой распространенности депрессивной симптоматики и алкоголизма среди проживающих в сельской местности, подтверждает это утверждение. Полученные нами данные согласуются с другими исследованиями, которые показали, что люди, проживающие в сельской местности, находятся в более неблагоприятном социальном положении, обычно имеют высокую распространенность проблем со здоровьем, в том числе депрессивных расстройств и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, чаще получают инвалидность и имеют ограниченный доступ к медицинской помощи [23, 24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для лиц с алкогольной зависимостью, проживающих в сельской местности Республики Дагестан, характерна безработица, коррелирующая с тревожно-депрессивной симптоматикой, а также более тяжелая степень выраженности депрессии, что необходимо учитывать при разработке программ реабилитации данной категории больных.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Бабушкина, Е.И. Анализ влияния различных факторов на эпидемиологическую ситуацию по алкоголизму в Свердловской области/ Е.И. Бабушкина, А.П. Сиденкова// Уральский медицинский журнал. — 2020. — № 11(194). — С. 66-70.
2. Dixon, M.A. Alcohol Use Patterns Among Urban and Rural Residents: Demographic and Social Influences/ M.A. Dixon, K. Chartier// Alcohol Res. — 2016. — № 38(1). — P. 69-77.
3. Rural and urban substance use differences: Effects of the transition to college/ K.J. Derefinko, Z. Bursac, M.G. Mejia, R. Milich, D.R. Lynam// Am J Drug Alcohol Abuse. — 2018. — № 44(2). — P. 224-234.
4. A qualitative exploration of rural and semi-urban Sri Lankan men's alcohol consumption/ J.B. Sørensen, F. Konradson, T. Agampodi, B.R. Sørensen, M. Pearson, S. Siribaddana, T. Rheinländer// Glob Public Health. — 2020. — № 15(5). — P. 678-690.
5. Karriker-Jaffe, K.J. Areas of disadvantage: a systematic review of effects of area-level socioeconomic status on substance use outcomes/ K.J. Karriker-Jaffe// Drug Alcohol Rev. — 2011. — № 30(1). — P. 84-95.
6. The built environment and alcohol consumption in urban neighborhoods/ K.T. Bernstein, S. Galea, J. Ahern, M. Tracy, D. Vlahov// Drug Alcohol Depend. — 2007. -№ 91(2-3). — P. 244-252.
7. A systematic review of the influence of community level social factors on alcohol use/ A. Bryden, B. Roberts, M. Petticrew, M. McKee// Health Place. -2013. — № 21. — P. 70-85.
8. Alcohol outlets, youth drinking, and self-reported ease of access to alcohol: a constraints and opportunities approach/ A.J.

- Treno, W.R. Ponicki, L.G. Remer, P.J. Gruenewald// Alcohol Clin Exp Res. — 2008. — № 32(8). — P. 1372-1379.
9. Pathways to adolescent alcohol use: family environment, peer influence, and parental expectations/ S.G. Nash, A. McQueen, J.H. Bray// J Adolesc Health. -2005. — № 37(1). — P. 19-28.
10. An inventory for measuring depression/ A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh// Arch Gen Psychiatry. — 1961. — № 4. — P. 561-571.
11. Rural definition of health: a systematic literature review/ C. Gessert, S. Waring, L. Bailey-Davis, P. Conway, M. Roberts, J. Van Wormer// BMC Public Health. — 2015. — № 15. — P. 378.
12. Socio-economic inequalities in the association between alcohol use disorder and depressive disorder among Thai adults: a population-based study/ S. Assanangkornchai, J. Nontarak, W. Aekplakorn, S. Chariyalertsak, P. Kessomboon, S. Taneepanichskul// BMC Psychiatry. — 2020. — № 20(1). — P. 553.
13. The changing alcohol drinking patterns among older adults show that women are closing the gender gap in more frequent drinking: the Tromsø study, 1994-2016/ L.T. Stelander, A. Høyе, J.G. Bramness, G. Selbæk, L.H. Lunde, R. Wynn, O.K. Grønli // Subst Abuse Treat Prev Policy. — 2021. — № 16(1). — P. 45.
14. Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика/ Е.С. Акарачкова, А.И. Байдаулетова, А.А. Беляев, Д.В. Блинов, О.А. Громова, М.С. Дулаева, М.В. Замерград, А.И. Исайкин, Л.Р. Кадырова, А.А. Клименко, А.А. Кондрашов, О.В. Косивцова, О.В. Котова, Д.И. Лебедева, В.Э. Медведев, А.С. Орлова, Е.В. Травникова, О.Н. Яковлев// ООО «Скифия-принт» (Санкт-Петербург). — 2020. — 138 С.
15. Потенциальные маркеры алкогольной зависимости: состояния тревоги и депрессии, индивидуально-личностные характеристики/ Т.И. Иванова, К.Ф. Васильченко, А.И. Блох, А.Ю. Федорова, А.А. Усова, Д.Г. Новиков, Н.А. Кириченко, К.С. Тагаков// Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2020. — № 4(109). — С. 51-57.
16. McHugh, R.K. Alcohol Use Disorder and Depressive Disorders/ R.K. McHugh, R.D. Weiss// Alcohol Res. — 2019. — № 40(1). — Parcr.v40.1.01.
17. Boden, J.M. Alcohol and depression/ J.M. Boden, D. Fergusson// Addiction. — 2011. — № 106(5). — P. 906-914.
18. Does providing a brief internet intervention for hazardous alcohol use to people seeking online help for depression reduce both alcohol use and depression symptoms among participants with these co-occurring disorders? Study protocol for a randomised controlled trial/ J.A. Cunningham, C.S. Hendershot, F. Kay-Lambkin, C. Neighbors, K.M. Griffiths, K. Bennett, A. Bennett, A. Godinho, C. Schell// BMJ Open. — 2018. — № 8(7). — P. e022412.
19. Gender differences in the relationship between alcohol use and depressive symptoms in St. Petersburg, Russia/ W. Zhan, A.V. Shaboltas, R.V. Skochilov, A.P. Kozlov, T.V. Krasnoselskikh, N. Abdala// J Addict Res Ther. — 2012. — № 3(2). — P. 1000124.
20. Explaining the association between anxiety disorders and alcohol use disorder: A twin study/ F.A. Torvik, T.H. Rosenström, K. Gustavson, E. Ystrom, K.S. Kendler, J.G. Bramness, N. Czajkowski, T. Reichborn-Kjennerud// Depress Anxiety. — 2019. — № 36(6). — P. 522-532.
21. Social determinants of depression and suicidal behaviour in the Caribbean: a systematic review/ C.R. Brown, I.R. Hambleton, N. Sobers-Grannum, S.M. Hercules, N. Unwin, E. Nigel Harris, R. Wilks, M. MacLeish, L. Sullivan, M.M. Murphy// BMC Public Health. — 2017. — № 17(1). — P.577.
22. Maselko, J. Social Epidemiology and Global Mental Health: Expanding the Evidence from High-Income to Low- and Middle-Income Countries/ J. Maselko/ Curr Epidemiol Rep. — 2017. — № 4(2). — P.166-173.
23. Collins, S.E. Associations Between Socioeconomic Factors and Alcohol Outcomes/ S.E. Collins// Alcohol Res. — 2016. — № 38(1). — P. 83-94.
24. Social inequalities in health and mental health in France. The results of a 2010 population-based survey in Paris Metropolitan Area/ E. Jacquet, S. Robert, P. Chauvin, G. Menvielle, M. Melchior, G. Ibanez// Plos One. — 2018. — № 13(9). — P. e0203676.

Сведения об авторах:

С.Р. Шамсиева — аспирант
 Н.Р. Моллаева — доктор медицинских наук
 Д.И. Лебедева — кандидат медицинских наук

Information about the authors

S.R. Shamsieva — Postgraduate student
 N.R. Mollaeva — Doctor of Medicine
 D.I. Lebedeva — MD

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 16.11.2021; одобрена после рецензирования 27.12.2021;
 принята к публикации 02.02.2022.
 The article was submitted 16.11.2021; approved after reviewing 27.12.2021;
 accepted for publication 02.02.2022.

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ВЕДУЩИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ В СЕЛЬСКИХ МУНИЦИПАЛЬНЫХ РАЙОНАХ

Светлана Валерьевна Новикова ¹, Андрей Владимирович Важенин ²,
Юрий Аркадьевич Тюков ³, Андрей Александрович Котов ⁴

¹ Центр амбулаторной онкологической помощи ООО «НовоМед», Магнитогорск, Россия
²⁻⁴ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Челябинск, Россия

¹ novikova.sv@novomed-mc.ru

² onco74@chelonco.ru

³ tua111@rambler.ru

⁴ akotow@rambler.ru

Аннотация

Введение. Ведущими локализациями злокачественных новообразований (ЗНО) по частоте выявления в России являются рак молочной железы (РМЖ) и тела матки у женщин (РТМ) — 51,8 и 18,3% соответственно, у мужчин — рак легкого (РЛ) и предстательной железы (РПЖ) — 47,4 и 41,4% соответственно. **Цель работы** — установить основные причины высокого уровня запущенности ЗНО ведущих локализаций у жителей сельских муниципальных образований Челябинской области. **Материал и методы.** Исследование проводилось на генеральной совокупности населения, проживающего в 5-ти сельских муниципальных районах Челябинской области, включенных Минздравом области в Магнитогорский онкологический кластер, с ЗНО молочной железы и тела матки, легкого и предстательной железы (всего 1696 единиц наблюдения). **Результаты.** При проведении медицинских осмотров в базовых сельских муниципальных районах выявление РМЖ и РТМ находится в пределах от 0,1 до 0,3 случаев и 0,04 — 0,1 случаев на 100 осмотренных женщин, РПЖ — 0,04-0,1 на 100 смотренных мужчин. В смотровых кабинетах выявление еще ниже — от 0,005 до 0,03 случаев и 0,007-0,02 случаев на 100 женщин и 0,01-0,05 случаев на 100 мужчин. Уровни выявления ЗНО в сельской местности на порядок ниже аналогичных показателей среди городского населения. Только при выявлении РЛ медицинские осмотры сельского населения не отстают в своей результативности от показателей горожан. **Обсуждение.** Онкологическую эпидемиологическую ситуацию в сельских муниципальных районах Магнитогорского онкологического кластера можно охарактеризовать как крайне неудовлетворительную, что связано с более низким, чем в городе, уровнем зарегистрированной заболеваемости и обусловлено низкой эффективностью активных методов выявления ЗНО. **Заключение.** Более низкий уровень заболеваемости ЗНО в сельской местности по сравнению с городскими показателями обусловлен малой эффективностью активных методов выявления новообразований. Основной путь выявления ЗНО ведущих локализаций, за исключением отдельных лет наблюдения, является самостоятельное обращение сельских пациентов к онкологу, что и обуславливает высокий уровень запущенности.

Ключевые слова: рак молочной железы; рак тела матки; рак легкого; рак простаты, сельские районы.

Для цитирования: Основные направления выявления злокачественных новообразований ведущих локализаций в сельских муниципальных районах / С. В. Новикова, А. В. Важенин, Ю. А. Тюков, А. А. Котов // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 35-41. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-35-41>.

@ Новикова С.В., Важенин А.В., Тюков Ю.А., Котов А.А.

MAIN DIRECTIONS OF DETECTION OF MALIGNANT NEOPLASMS OF LEADING LOCALIZATIONS IN RURAL MUNICIPAL DISTRICTSSvetlana V. Novikova ¹, Andrey V. Vazhenin ², Yuri A. Tyukov ³, Andrey A. Kotov ⁴¹ Outpatient Cancer Care Center NovoMed, Magnitogorsk, Russia²⁻⁴ South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia¹ novikova.sv@novomed-mc.ru² onco74@chelconco.ru³ tua111@rambler.ru⁴ akotow@rambler.ru**Abstract**

Introduction. The leading localizations of malignant neoplasms in terms of detection frequency in Russia are breast cancer (BC) and uterine cancer by women (RTM) — 51.8 and 18.3%, accordingly, by men — lung cancer (RL) and prostate cancer (PC) — 47.4 and 41.4%, respectively. **Study objective** was the identification of the main reasons of the high level of neglect of cancer of the leading localizations among residents of rural municipalities of the Chelyabinsk region. **Material and methods.** The study was carried out on the general population of people living in 5 rural municipal districts of the Chelyabinsk region, included by the Ministry of Health of the region in the Magnitogorsk oncological cluster, with malignant neoplasms of the mammary gland and the body of the uterus, lung and prostate gland (total 1696 observation units). **Results.** During medical examinations in basic rural municipal areas, the detection of breast cancer and RTM is in the range from 0.1 to 0.3 cases and 0.04 to 0.1 cases per 100 examined women, prostate cancer — 0.04-0.1 per 100 examined men. In medical examination suits, the detection is even lower — from 0.005 to 0.03 cases and 0.007 to 0.02 cases per 100 women and 0.01 to 0.05 cases per 100 men. The levels of cancer detection in rural areas are substantially lower than similar indicators among the urban population. Only when RL is detected, medical examinations of the rural population do not lag behind the indicators of the townspeople in their effectiveness. **Discussion.** The oncological epidemiological situation in municipal areas of the Magnitogorsk oncological cluster can be characterized as extremely unsatisfactory, due to a lower level of registered morbidity than in the city and to the low efficiency of active methods for detecting cancer. **Conclusion.** The lower incidence of malignant neoplasms in rural areas compared to urban indicators is due to the low efficiency of active methods for detecting neoplasms. The main way to identify malignant neoplasms of the leading localizations, with the exception of individual years of follow-up, is the independent appeal of rural patients to an oncologist, which causes a high level of neglect.

Keywords: breast cancer; cancer of the body of the uterus; lungs' cancer; prostate cancer

For citation:

Main directions of detection of malignant neoplasms of leading localizations in rural municipal districts / S. V. Novikova, A. V. Vazhenin, Yu. A. Tyukov, A. A. Kotov // Ural medical journal. — 2022. -Vol. 21 (1). — P. 35-41. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-35-41>.

ВВЕДЕНИЕ

По данным ВОЗ, в последние десятилетия наблюдается устойчивая тенденция к росту онкологической заболеваемости, которая ежегодно увеличивается на 1,5%. Общая численность случаев ЗНО достигла 14,1 млн, а количество смертей выросло до 8,2 млн случаев в год [1]. В Российской Федерации к 2019 году количество вновь выявленных за год ЗНО достигло максимальной величины — 640,9 тысяч случаев, в сравнении с предыдущим годом рост — 2,0% [2].

По данным Московского онкологического института им. П. А. Герцена? ведущими локализациями ЗНО по частоте выявления стали рак молочной железы (РМЖ) и тела матки у женщин (РТМ) — 51,8 и 18,3% всех ЗНО соответственно, у мужчин — рак легкого (РЛ) и предстательной железы (РПЖ) — 47,4 и 41,4% соответственно [3].

В РФ ежегодно выявляется более 60 тысяч новых случаев РЛ, при этом 48 тысяч ЗНО приходится на мужчин. [2]. РМЖ, по данным всероссийского ракового регистра, занимает второе место среди всех ЗНО и первое место среди ЗНО женщин. Из миллиона вновь выявленных случаев РМЖ в мире,

50 тысяч регистрируется у российских женщин [4, 5]. Третье место по распространенности среди всех ЗНО и второе у мужчин приходится на РПЖ. Если в начале XXI века в мире выявлялось около четверти миллиона новых случаев РПЖ, то через два десятка лет этот уровень достиг 700 тысяч новых случаев в год [6]. РТМ является самой часто встречающейся патологией у пациентов с онкогинекологическими заболеваниями. В мире отмечается неуклонный рост выявляемости (до 320 тыс. новых случаев) и смертности (до 76 тыс. смертельных исходов) ежегодно. [7]. В Челябинской области аналогичное соотношение между этими четырьмя локализациями ЗНО уже длительное время наблюдается среди сельского населения, и характеризуется высоким уровнем выявления III-IV стадий болезни — от 50,0% до 82,7% [8].

Цель работы — установить основные причины высокого уровня запущенности ЗНО ведущих локализаций у жителей сельских муниципальных образований Челябинской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели исследование проводилось на генеральной совокупности

населения, проживающего в 5-ти сельских муниципальных районах Челябинской области, включенных Минздравом области в Магнитогорский онкологический кластер, с ЗНО молочной железы и тела матки, легкого и предстательной железы (всего 1696 единиц наблюдения). Необходимая информация получена из популяционного ракового регистра Челябинской области за 2010–2019 годы, из неофициальных отчетов «Об эффективности активных методов выявления ЗНО» пяти центральных районных больниц.

Расчитывались средние и относительные величины и их ошибки репрезентативности. С помощью непараметрического критерия итераций (повторений) выяснялось наличие или отсутствие тенденции в оценке уровней динамических рядов. Для выяснения статистически значимых различий в динамике был применен расчет непараметрического критерия Вилкоксона-Уайта [9].

Разнесение в таблицы и сводка первичного собранного материала, а также проведение статистического анализа проводилось с использованием программ Microsoft Office и Microsoft Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ

За период наблюдения с 2010 по 2019 год уровень выявления ЗНО среди сельского населения составил в среднем по РМЖ и РТМ — $62,22 \pm 4,88$ и $33,78 \pm 1,41$ случаев на 100 тыс. женщин соответственно, по РЛ и РПЖ — $103,59 \pm 3,28$ и $50,75 \pm 4,86$ на 100 тыс. мужчин соответственно. По трем из четырех ведущих локализаций ЗНО среди сельского населения, кроме РЛ, выявляемость достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у проживающих в городах области. Все это происходит на фоне очень высокого уровня запущенных случаев, что достоверно ($p < 0,05$) выше показателей городского населения по РМЖ и РТМ — $62,45 \pm 2,45\%$ и $44,41 \pm 2,89\%$ соответственно, по РЛ и РПЖ — $69,68 \pm 3,09\%$ и $63,51 \pm 3,79\%$ соответственно.

Высокий уровень запущенных случаев ЗНО ведущих локализаций требует анализа путей, выявления и их эффективности. Целесообразно исследовать маршрутизацию пациентов отдельно для ранних (I и II) и поздних (III и IV) стадий изучаемых локализаций ЗНО.

Ранние стадии РМЖ выявлялись на протяжении всего десятилетия наблюдения с помощью трех мероприятий (табл. 1): на профилактических медицинских осмотрах с использованием маммографии; при обследовании в смотровом кабинете и при самостоятельном обращении женщин к онкологу. Главную роль в этом процессе играет медицинский осмотр, с помощью которого в среднем за десять лет выявлено $44,3 \pm 6,0\%$ всех больных с ранними стадиями РМЖ. Однако эффективность профилактических осмотров в течение рассматриваемого периода не была одинаковой и менялась от $4,2\%$ в 2010 году до $47,1\%$ в 2019 году, то есть произошел десятикратный рост удельного веса этого мероприятия при выявлении ранних стадий РМЖ.

В то же время у $39,5 \pm 3,2\%$ женщин патологический процесс диагностируется онкологом на приеме, при обращении пациенток самостоятельно с жалобами на «дискомфорт» в области молочных желез. Удельный вес таких случаев выявления ранних стадий РМЖ в течение всего периода наблюдения был подвержен серьезным колебаниям в различные годы, но в целом произошло его ста-

тистически значимое ($p < 0,05$) снижение с $54,2\%$ в 2010 году до $44,1\%$ в 2019 году, темп снижения составил $18,6\%$.

Третьим по значимости путем выявления ранних стадий РМЖ является обследование в женском смотровом кабинете. В среднем за десятилетний период было выявлено $16,2 \pm 2,2\%$ случая ЗНО молочной железы на I и II стадиях. Доля этого пути выявления ранних стадий РМЖ за десять лет снизилась почти в пять раз с $41,6\%$ в 2010 году до $8,8\%$ в 2019 году. В целом следует отметить, что активными методами выявления ЗНО (профилактический осмотр и обследование в смотровом кабинете) ранние стадии РМЖ в среднем за десятилетний период выявлялись в шести из десяти случаев.

При выявлении на поздних стадиях (III и IV) РМЖ роль активных методов выявления снижается — в среднем за период наблюдения патология выявляется только в четырех из десяти случаев (табл. 2). Причем в этих случаях главную роль играют женские смотровые кабинеты, а не медицинские осмотры с маммографией — $21,1 \pm 4,5\%$ против $17,3 \pm 3,4\%$ соответственно. Ведущим путем выявления РМЖ на поздних стадиях становится самостоятельное обращение женщин к онкологам, которые в среднем за период наблюдения диагностировали $60,3 \pm 4,9\%$ поздних стадий РМЖ. Кроме того, появляется и еще один путь выявления РМЖ — это обнаружение опухоли врачом не онкологической специальности. Такие случаи не были постоянными и имели место только в 2015 и 2018 годах.

В качестве аргумента низкой результативности активных методов диагностики РМЖ может служить то обстоятельство, что выявление патологического процесса с помощью медицинских осмотров в базовых сельских муниципальных районах на порядок ниже аналогичных показателей в городе и находится в пределах от 1 до 3 случаев на 1000 осмотренных женщин, а выявление РМЖ в смотровых кабинетах еще ниже — от 0,05 до 0,3 случаев на 1000 осмотренных (табл. 3).

Ранние стадии РТМ выявлялись на протяжении всего десятилетнего периода исследования с помощью тех же четырех мероприятий, что и поздние стадии РМЖ. Первое место по значимости приходится на самостоятельное обращение женщины к онкологу — $75,5 \pm 5,0\%$ всех ранних случаев РТМ. На втором месте по частоте обследование в женском смотровом кабинете — $19,4 \pm 3,2\%$, и только на третьем месте находятся медицинские профилактические осмотры — всего $7,1 \pm 2,2\%$. Кроме этого, $2,2 \pm 0,2\%$ всех случаев установления ранних стадий РТМ были выявлены врачом не онкологической специальности. При выявлении РТМ на поздних стадиях единственным постоянным путем выявления остается самостоятельное обращение женщины к онкологу, который выявил $96,7 \pm 2,5\%$ патологии. И только в 2012 году треть РТМ на поздних стадиях были выявлены в смотровом кабинете.

Таким образом, активными методами выявления ЗНО диагностируется преимущественно РТМ на ранних стадиях, причем уровень выявления крайне низкий и подвержен большим колебаниям по годам: $0,07-0,6$ случаев на 1000 осмотренных в смотровом кабинете и $0,4-1$ случай на 1000 осмотренных на профилактическом осмотре. Эти показатели также на порядок уступают данным по осмотрам городских женщин. Ранние и поздние

стадии РЛ выявлялись на протяжении всего десятилетнего периода наблюдения с помощью тех же четырех мероприятий. Первое место по значимости и в том, и другом случае приходится на самостоятельное обращение мужчин к онкологу — 47,4±6,3% всех ранних и 73,2±2,8% всех поздних стадий РЛ.

На втором месте по частоте выявления РЛ находятся профилактические осмотры с проведением флюорографии — 46,5±5,2% и 23,9±2,3% соответственно.

Выявление РЛ на двух других мероприятиях происходило эпизодически, от двух до четырех лет за десятилетний период наблюдений, в результате ранние стадии РЛ диагностировались в 4,8±1,2% случаев в смотровом кабинете и 1,3±0,2% врачом не онкологической специальности на приеме; поздние же стадии — 1,1±0,2% и 1,8±0,2% соответственно. Следует отметить, что РЛ — это единственное ЗНО из ведущих локализаций, при котором выявление опухоли на профилактическом осмотре с флюорографией у жителей базовых сельских районов не отличается от показателей среди горожан и составляет в среднем 0,6 на 1000 осмотренных.

Ранние стадии РПЖ выявлялись на протяжении всего десятилетнего периода наблюдения с помощью трех мероприятий: на профилактическом медицинском осмотре, с использованием ПСА; при обследовании в смотровом кабинете и при самостоятельном обращении мужчины к онкологу.

Главную роль в этом процессе играет медицинский осмотр с тестом ПСА — 40,2±6,5%, на втором месте выявление РПЖ при обращении пациента

к онкологу — 39,3±7,5% и на последнем месте по выявлению ранних стадий РПЖ находятся смотровые мужские кабинеты — 20,5±3,2%.

Обращает на себя внимание крайне неудовлетворительный уровень выявления ЗНО всех четырех локализаций на ранних стадиях врачами-специалистами не онкологического профиля, что связано с низкой укомплектованностью штатов сельских ЦРБ врачами-специалистами. В результате чего доктора заняты профильной, но «менее ответственной» патологией, а при подозрении на ЗНО пациент переадресовывается к онкологу. Такая практика не позволяет формировать онкологические компетенции врачей.

В течение десятилетнего периода наблюдения роль активных методов выявления РПЖ возрастает более, чем в четыре раза, в 2019 году с их помощью ранние стадии РПЖ выявляются в шести из десяти случаев. При поздних стадиях злокачественного процесса на первое место выходит выявление РПЖ при самостоятельном обращении пациента к онкологу, что происходит в каждом втором случае.

Эффективность же двух активных методов выявления ЗНО сравнивается, на них приходится по четверти всех выявленных поздних стадий РПЖ. И только в 2014 году имело место выявление РПЖ врачом не онкологической специальности. Обращает на себя внимание тот факт, что показатель выявления РПЖ с помощью теста ПСА снизился к 2019 году вдвое и составил всего 2 случая на 1000 осмотренных. В тоже время выявление РПЖ в смотровом кабинете выросло незначительно и составило всего 0,5 случая на 1000 осмотренных.

Таблица 1

Пути выявления ранних (I и II) стадий ЗНО ведущих локализаций у жителей базовых сельских муниципальных районов (в%)

Локализация, шифр по МКБ № 10	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
РМЖ, С 50										
профосмотр с маммографией	4,2	26,0	29,0	63,2	62,5	50,0	57,5	47,8	55,6	47,1
в смотровом кабинете	41,6	26,0	25,8	10,5	16,6	10,0	7,5	8,7	6,7	8,8
обратилась сама	54,2	48,0	45,2	26,3	20,9	40,0	35,0	43,5	37,7	44,1
РТМ, С 54										
профосмотр	9,1	-	5,3	7,7	12,5	3,9	10,4	-	-	22,2
в смотровом кабинете	27,3	16,7	26,3	7,7	12,5	3,9	15,6	15,8	29,4	22,2
обратилась сама	54,5	66,7	68,4	84,8	75	92,2	68,8	84,2	64,7	55,6
врачом на приеме	9,1	-	-	-	-	-	5,2	-	5,4	-
РЛ, С 34										
профосмотр с флюорографией	16,7	27,2	36,4	28,6	60	35,7	59,1	80	88,2	33,7
в смотровом кабинете	20,8	27,2	-	-	-	-	-	-	-	-
обратился сам	58,3	45,6	54,5	71,4	40	64,3	40,9	20	11,8	66,7
врачом на приеме	4,2	-	9,1	-	-	-	-	-	-	-
РПЖ, С 61										
профосмотр с проведением ПСА	7,8	23,1	33,3	22,7	36,8	66,7	64,7	61,5	54,4	31
в смотровом кабинете	7,8	7,7	22,3	27,3	31,6	14,3	29,4	7,7	22,8	34,5
обратился сам	84,4	69,2	44,4	50	31,6	19	5,9	30,8	22,8	34,5

Пути выявления поздних (III и IV) стадий ЗНО ведущих локализаций в базовых сельских муниципальных районах (в%)

Локализация	Шифр по МКБ № 10	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
РМЖ:	С 50										
профосмотр с маммографией		-	25	7,7	25	12,9	23,5	10,7	35,8	6,3	26,3
в смотровом кабинете		30,8	16,7	23,1	50	29	23,5	20	7,1	-	5,3
обратилась сама		69,2	58,3	69,2	25	58,1	47,1	69,3	57,1	81,3	68,4
врачом на приеме		-	-	-	-	-	5,9	-	-	12,4	
РТМ:	С 54										
профосмотр		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
в смотровом кабинете		-	-	33,3	-	-	-	-	-	-	-
обратилась сама		100	100	66,7	100	100	100	100	100	100	100
РЛ:	С 34										
профосмотр с флюорографией		21,4	34	33,3	18,4	10,5	19,3	28,9	18	30	25
в смотровом кабинете		7,2	8,6	-	-	-	-	-	-	-	-
обратился сам		71,4	57,4	61,5	78,9	86	78,9	71,1	82	70	75
врачом на приеме		-	-	5,2	2,7	3,5	1,8	-	-	-	-
РПЖ:	С 61										
профосмотр с ПСА		-	31,6	33,3	18,1	10	43,8	18,2	17,7	55	27,2
в смотровом кабинете		21,1	31,6	11,1	45,5	30	12,4	25,4	23,5	15	45,5
обратился сам		78,9	36,8	55,6	36,4	50	43,8	56,4	58,8	30	27,2
врачом на приеме		-	-	-	-	10	-	-	-	-	-

Таблица 3

Показатели активных способов выявления ЗНО в сельских муниципальных районах Челябинской области

Способ выявления	2015	2016	2017	2018	2019
Выявляемость РМЖ на профосмотре с ММГ (на 1000 осмотренных)	3	3	1	1	1
Структура РМЖ по стадиям (в%):					
I — II стадия	84,4	86,2	75,0	93,8	80,9
III –IV стадия	15,6	13,8	25,0	6,2	19,1
Выявляемость РМЖ в смотровом кабинете (на 1000 осмотренных)	0,3	0,1	0,05	0,06	0,3
Структура РМЖ по стадиям (в%):					
I — II стадия	70,0	66,7	50,0	100,0	83,3
III –IV стадия	30,0	33,3	50,0	-	16,7
Выявляемость РПЖ на профосмотре с ПСА (на 1000 обследованных)	4	3	3	3	2
Структура РПЖ по стадиям (в%):					
I — II стадия	88,9	58,8	63,2	50,0	78,6
III –IV стадия	11,1	41,2	36,8	50,0	21,4
Выявляемость РПЖ в смотровом кабинете (на 1000 осмотренных)	0,3	0,2	0,1	0,5	0,5
Структура РПЖ по стадиям (в%)					
I — II стадия	40,0	50,0	50,0	62,5	81,8
III –IV стадия	60,0	50,0	50,0	37,5	18,2
Выявляемость РЛ на профосмотре с флюорографией (на 1000 осмотренных)	0,6	0,5	0,5	0,6	0,6
Структура РЛ по стадиям (в%)					
I — II стадия	17,3	40,0	38,6	39,6	29,8
III –IV стадии	82,7	60,0	61,4	60,4	70,2
Выявляемость РТМ в смотровом кабинете (на 1000 осмотренных)	0,07	0,1	0,1	0,6	0,2
Выявляемость РТМ в профосмотре (на 1000 осмотренных)	0,4	0,5	-	-	1

ОБСУЖДЕНИЕ

Экономические реформы, которые Российская Федерация переживает последние три десятилетия, сказались на всех слоях нашего общества и привели к новым социально-экономическим реалиям. Так, по мере укрупнения сельскохозяйственного производства путем замены колхозно-совхозного характера труда фермерским способом ведения хозяйства, в сельской местности произошло высвобождение значительных масс «излишней» рабочей силы [10, 11]. Постоянный источник средств существования сельские вынуждены были искать в городах. Фактически в современной России сельское население вернулось к «отхожему промыслу», возникшему еще в дореволюционной стране [12]. В несколько выигрышном положении оказались сельские муниципальные районы вокруг крупного промышленного металлургического центра — г. Магнитогорска, им не пришлось менять место жительства после устройства на работу в Магнитогорске. Они по-прежнему проживали со своими семьями на селе и ежедневно выезжали и возвращались с работы из города. При этом медицинскую помощь они получали по месту регистрации, то есть в технически слабо оснащенных сельских медицинских организациях [13, 14]. Но по факту они, во-первых, подвергались производственным вредностям наравне с промышленными рабочими из числа горожан и, во-вторых, стали длительное время пребывать в одном из самых экологически неблагоприятных городов мира [15]. То есть вероятность возникновения ЗНО выросла, а возможность их диагностики сельским здравоохранением осталась прежняя и весьма скромная.

В результате онкологическую эпидемиологическую ситуацию в сельских муниципальных районах Магнитогорского онкологического кластера можно охарактеризовать как крайне неудовлетворительную, что связано с более низким, чем в городе, уровнем зарегистрированной заболеваемости и обусловлено низкой эффективностью активных методов выявления ЗНО, а именно: по РМЖ 0,22 выявленных случая ЗНО на 100 осмотренных; по РТМ — 0,2 случая; по РЛ — 0,06 случая и по РПЖ 0,33 случая, активно выявляется меньшая часть ЗНО, преимущественно на ранних стадиях. Самостоятельное обращение сельских пациентов к онкологу, обуславливает высокий уровень запущенности ЗНО рассматриваемых локализаций. Низкий коэффициент корреляции (0,6–0,11) между причинным (выявление) и результативным (запущенность) факторами указывает на значительное влияние других факторов в этой причинно-следственной связи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Более низкий уровень заболеваемости ЗНО в сельской местности по сравнению с городскими показателями обусловлен малой эффективностью активных методов выявления новообразований. Основной путь выявления ЗНО ведущих локализаций, за исключением отдельных лет наблюдения, является самостоятельное обращение сельских пациентов к онкологу, что и обуславливает высокий уровень запущенности.

Определенную негативную роль в снижении результативности активных способов выявления ЗНО в сельских муниципальных районах играет техническая отсталость диагностической базы сельских ЦРБ. Решение данной проблемы возможно через внедрение государственно-частного сотрудничества в амбулаторной онкологии.

Таким образом, без понимания закономерностей формирования высокого уровня запущенности ЗНО основных локализаций невозможно предложить и реализовать эффективные мероприятия по совершенствованию онкологической помощи сельскому населению, в том числе и той его части, которая трудится на городских промышленных предприятиях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. López-Campos J.L., Ruiz-Ramos M., Fernandez E. Recent lung cancer mortality trends in Europe: effect of national smoke-free legislation strengthening. *Eur J Cancer Prev.* 2018; 27(4): 296-302.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2020.
3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2019.
4. Елизарова А.А. Актуальные аспекты заболеваемости раком молочной железы в современных условиях // Сборник тезисов V Всероссийской конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Volgamedscience». Нижний Новгород: 2019; 677-678
5. Ghoncheh M., Pournamdar Z., Salehiniya H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17(3):43-46.
6. Taitt H.E. Global Trends and Prostate Cancer: A Review of Incidence, Detection, and Mortality as Influenced by Race, Ethnicity, and Geographic Location. *Am J Mens Health.* 2018;12(6):1807-1823.
7. Desai V.B., Wright J.D., Gross C.P. Prevalence, characteristics, and risk factors of occult uterine cancer in presumed benign hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; 1(39): 1-39
8. Важенин А.В., Ратнер Е.В., Аксенова И.А. Эпидемиологические особенности онкологической ситуации и показатели состояния онкологической помощи населению в Челябинской области в 2019 году. Челябинск; 2020.
9. Симушкин С. В. Методы теории вероятностей. Часть 1. Многомерные модели. Математические основания: Учебное пособие. Казань: 2016; 255.
10. Третьяк, Л.А., Белкина, Н.С., Лиховцева, Е.А. Экономика сельскохозяйственной организации: Учебное пособие. М.: ИТК Дашков и К; 2015.
11. Сергиенко А.М., Родионова Л.В. Социально-демографические ресурсы и барьеры устойчивого развития сельских территорий. Социология и общество: традиции и инновации в социальном развитии регионов: сборник докладов 6-го Всероссийского социологического конгресса (Тюмень, 14-16 октября 2020 г.). Тюмень: 2020; 5727-5735.
12. Жидкевич Н.Н. Социальный портрет современного российского отходника. Журнал социологии и социальной антропологии. 2016. Том XIX. № 1 (84);73-89.
13. Белова Н.И. Сельское здравоохранение: состояние, тенденции и проблемы. Социологические исследования: 2017. № 3; 97–105.

14. Козырева П. М., Смирнов А. И. Проблемы медицинского обслуживания в сельской местности. Гуманитарий Юга России: 2018. Том 7. № 4;33-49.
15. Семина М.Ю., Доминова Р.Т., Яблокова О.А. Магнитогорск. Экологические проблемы стального сердца России: информационный дайджест/ Магнитогорск: 2017; 23.

Сведения об авторах:

С.В. Новикова — главный врач
А.В. Важенин — доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
Ю.А. Тюков — доктор медицинских наук,
профессор,
А.А. Котов — кандидат медицинских наук

Information about the authors

S.V. Novikova — head doctor
A.V. Vazhenin — Doctor of Medicine, Professor,
Academician of the Russian Academy of Sciences
Yu.A. Tyukov — Doctor of Medicine, Professor
A.A. Kotov — MD

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 22.11.2021; одобрена после рецензирования 02.12.2021;
принята к публикации 02.02.2022.
The article was submitted 22.11.2021; approved after reviewing 02.12.2021;
accepted for publication 02.02.2022.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ COVID-19: МНЕНИЕ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКИХ УНИВЕРСИТЕТОВ

Елена Сергеевна Матвеева¹, Анна Михайловна Федорова²

^{1, 2} ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

¹ lim7274@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7538-027X>

² fedorova_a.m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4953-3484>

Аннотация

Введение. Одним из острых вопросов в сфере охраны здоровья населения в настоящее время остается борьба с пандемией COVID-19, в том числе вакцинопрофилактика, ее возможности, необходимость и безопасность. Немаловажную роль в успехе прививочной кампании играет ее правильная профессиональная пропаганда. Частью профессионального сообщества являются и обучающиеся медицинских университетов, которые максимально приближены к населению и могут стать для него источником информации, способным влиять на решение граждан о необходимости или отказе от вакцинации. **Цель работы** — изучить отношение студентов медицинских университетов, как носителей специальной информации, к вакцинации против COVID-19. **Материалы и методы.** Проведено анкетирование 151 студента медицинских университетов (г. Челябинск и г. Екатеринбург) преимущественно 4-6 курсов лечебного, педиатрического, медико-профилактического факультетов. **Результаты.** Многие из обучающихся, принявших участие в исследовании, знакомы с новой коронавирусной инфекцией (сами перенесли инфекцию, заняты в оказании медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией), более 80% имеют прививки против COVID-19. Не планируют прививаться в ближайшее время 63,0% непривитых опрошенных, причем половина из них по причине неуверенности в эффективности вакцины. Не боятся неблагоприятных последствий вакцинации 44,9% всех опрошенных, а большая часть (55,1%) ожидают реакций и даже осложнений после антиковидных прививок. Считают вакцинацию эффективной для борьбы с COVID-19 47,5%, не уверены в эффективности вакцинации 52,5% опрошенных. **Дискуссия.** Эффективность вакцинации при воздушно-капельных инфекциях определяется одномоментным охватом значительной (не менее 70,0%) доли населения. Опрошенные в большинстве своем намерены рекомендовать вакцинацию против COVID-19 (почти 63%), тем не менее 37,1% пока к этому не готовы. Мотивами к проведению собственной вакцинации в равной степени служат понимание ее необходимости и боязнь административных ограничений. Свои суждения об изучаемой проблеме участники исследования формируют преимущественно на основе популярных публикаций и выступлений в средствах массовой информации, что подтверждается их низкой обращаемостью к официальным статистическим данным и специальным источникам. **Заключение.** К настоящему времени студенты медицинского университета не имеют выраженного интереса к изучению новой коронавирусной инфекции, поэтому в ходе образовательного процесса в условиях пандемии COVID-19 необходимо уделять особое внимание обсуждаемой проблеме.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, пандемия COVID-19, вакцинация, студенты медицинского университета.

Для цитирования: Матвеева, Е. С. Вакцинация против covid-19: мнение студентов медицинских университетов / Е. С. Матвеева, А. М. Федорова // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 42-47. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-42-47>.

@ Матвеева Е.С., Федорова А.М.

VACCINATION AGAINST COVID-19: THE OPINION OF MEDICAL STUDENTS

Elena S. Matveeva¹, Anna M. Fedorova²^{1, 2} South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia¹ lim7274@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7538-027X>² fedorova_a.m@mail.ru; <https://orcid.org/0000-003-4953-3484>

Abstract

Introduction. One of the pressing issues in public health today is the fight against the COVID-19 pandemic, including vaccine prophylaxis, its possibilities, necessity and safety. Proper professional advocacy plays an important role in the success of the vaccination campaign. Medical school students are also part of the professional community, who are as close as possible to the population and can be a source of information for them to influence their decisions about whether or not to vaccinate. **The aim of the work** was to study the attitudes of medical university students, as carriers of special information, toward vaccination against COVID-19. **Materials and methods.** A questionnaire survey was administered to 151 medical university students from Chelyabinsk and Ekaterinburg, mainly from the 4th to 6th years of medical, pediatric, and preventive medicine faculties. **Results.** Many of the trainees participating in the study are familiar with the new coronavirus infection (have themselves had an infection, are involved in providing medical care to patients with the new coronavirus infection), and more than 80% have been vaccinated against COVID-19. 63.0% of unvaccinated respondents do not plan to vaccinate in the near future, half of them due to uncertainty about the effectiveness of the vaccine. 44.9% of all respondents were not afraid of adverse effects of vaccination, and a large proportion (55.1%) expected reactions and even complications after vaccinated against COVID-19. They consider vaccination to be effective against COVID-19 47.5%, and 52.5% of those surveyed are not sure about vaccination effectiveness. **Discussion.** The effectiveness of vaccination for airborne infections is determined by the one-step coverage of a large (at least 70.0%) portion of the population. Most of the students surveyed intend to recommend vaccination against COVID-19 (almost 63%); however, 37.1% are not yet ready to do so. The motivations for their own vaccination are equally understanding of its necessity and fear of administrative restrictions. The study participants form their judgments about the problem under study mainly on the basis of popular publications and mass media appearances, which is confirmed by their low appeal to official statistics and special sources. **Conclusion.** To date, medical university students have not had a pronounced interest in learning about the new coronavirus infection, so the educational process under the COVID-19 pandemic needs to pay special attention to the problem under discussion.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19 pandemic, vaccination, medical university students.

For citation: Matveeva, E. S. Vaccination against covid-19: the opinion of medical students / E. S. Matveeva, A. M. Fedorova // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 42-47. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-42-47>.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время одной из самых актуальных проблем, обсуждаемых в медицинском сообществе и обществе в целом, является пандемия новой коронавирусной инфекции. Иммунная реакция у каждого заболевшего имеет свои отличительные особенности уже с первых минут или часов болезни, что, в свою очередь, обуславливает индивидуальность и часто непрогнозируемость тяжести и стремительности развития клинической картины [1-7]. К самым надежным и эффективным способам борьбы с вирусными инфекционными заболеваниями относится вакцинопрофилактика, и коронавирусная инфекция не является исключением [8, 9]. Такой вывод можно сделать, опираясь на информацию Роспотребнадзора: наибольший экономический ущерб приносят инфекционные заболевания, против которых вакцинация не проводится вовсе или проводится избирательно (острые респираторные вирусные инфекции, острые кишечные инфекции, ветряная оспа, ВИЧ-инфекция, инфекционный мононуклеоз). Отчетливо прослеживается снижение заболеваемости на фоне увеличения охвата прививками против гриппа, а также ветряной оспы, введенных в календарь прививок в некоторых регионах [10].

Установлено, что полный цикл вакцинации от COVID-19 снижает риск заражения и способствует защите организма от тяжелых последствий при возникновении заболевания. Проводимые исследования демонстрируют, что риск возникновения заболевания COVID-19 снижается в 6,1 раза, частота тяжелых осложнений в 11,3 раз. Потребность в госпитализации среди заболевших из числа привитых снижается на 80-90% по сравнению с непривитыми заболевшими [11-14].

Немалую роль в достижении целей вакцинопрофилактики наряду с достаточной обеспеченностью вакцинами играет предоставление населению правдивой и понятной информации, которая, в первую очередь, должна исходить от медицинских работников. Это становится тем более важным потому, что вакцины против новой коронавирусной инфекции в условиях пандемии были разработаны в сжатые сроки, и у врачей, и у общества есть основания для беспокойства по поводу эффективности и безопасности препаратов [15-24].

В сложившихся обстоятельствах студенты медицинских университетов активно участвуют в оказании помощи населению на должностях медицинских работников и волонтеров и становятся источником специальной информации, в частно-

сти, их мнение будет оказывать влияние на формирование у населения отношения к вакцинации, убежденности в ее необходимости для обеспечения максимально возможной безопасности для себя и своих близких. В этой связи представляется актуальным изучить отношение студентов медицинских университетов к вакцинации против COVID-19.

Цель работы — изучить отношение студентов медицинских университетов, как носителей специальной информации, к вакцинации против COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Челябинск) и ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург) методом анкетирования. Для целей исследования авторами разработана анкета, содержащая 21 вопрос открытого и закрытого типа. Вопросы анкеты посвящены медико-социальной характеристике участников исследования, их отношению к вакцинации против COVID-19 и вакцинации по Национальному календарю, изучению мотивов согласия и отказа от вакцинации, а также изучению источников получения студентами необходимой информации. Участие в анкетировании носило добровольный и анонимный характер. Выборка участников исследования формировалась случайным способом. Для обработки материала использовались возможности Microsoft Office Excel 2010, метод расчета относительных величин, сравнительный анализ с применением критерия Стьюдента, графический метод. В анкетировании приняли участие 151 человек; студенты 6-го курса составили 11,9%, 5-го курса 41,5%, 4-го — 11,9%, 3-го — 5,9%, 2-го — 23,7%, 1-го — 5,1%. Большинство участников являются представителями клинических специальностей «Педиатрия» (45,7%), «Лечебное дело» (27,8%), «Стоматология» (4,6%). Студенты, обучающиеся по специальности «Медико-профилактическое дело», составили 21,9% от общего числа опрошенных.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Половина опрошенных совмещают обучение с работой в медицинских организациях (50,8%), причем каждый четвертый из общего числа участников исследования занят в оказании медицинской помощи пациентам с COVID-19 или с подозрением на COVID-19 (23,7%).

Большая часть респондентов (44,1%) переболели COVID-19. Не болели COVID-19 33,1% опрошенных, затруднились ответить 22,8%.

Среди перенесших инфекцию доля лиц, переболевших в клинически выраженной форме (среднетяжелой), и доля лиц, имевших бессимптомное течение, оказались практически равными, — 50,8% и 49,2% соответственно. Подавляющее большинство (82,2%) опрошенных вакцинированы против новой коронавирусной инфекции, из них 72,7% иммунизированы вакциной «Гам-Ковид-Вак» («Спутник V»), 14,1% — вакциной «Эпи-ВакКорона», 7,1% — вакциной «КовиВак», 6,1% — вакциной «Спутник-Лайт».

Среди непривитых опрошенных 63,0% не планирует прививаться в ближайшее время, 18,5% планируют произвести иммунизацию, столько же не определились. По причинам отказа от прививок респонденты распределились следующим об-

разом: не уверены в эффективности прививки и желают проанализировать ближайшие и отдаленные последствия вакцинации по 52,9 на 100 опрошенных. Треть (35,3 на 100 опрошенных) имеют медицинский отвод от вакцинации, а каждый десятый (11,8 на 100 опрошенных) не нашел времени пройти вакцинацию.

Кроме того, мы узнали, имеют ли респонденты опасения в отношении неблагоприятных последствий вакцинации (рис. 1). Выяснилось, что 44,9% не боятся неблагоприятных последствий вакцинации, а большая часть 55,1% ожидают реакций и даже осложнений после антиковидных прививок.

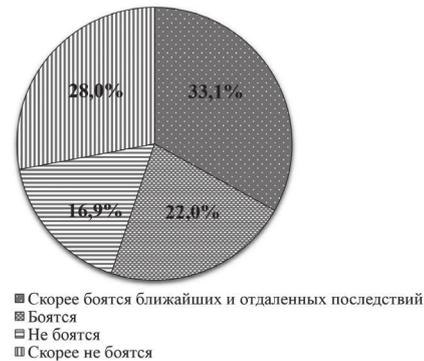


Рис. 1. Отношение к последствиям вакцинации против COVID-19

По вопросу об ощущении безопасности после вакцинации были получены разнонаправленные результаты: 39,8% опрошенных отметили, что вакцина скорее дает ощущение безопасности, чем нет, 7,6% считают, что однозначно вакцина дает ощущение безопасности, 34,7% отметили, что вакцина не дает ощущение безопасности, 17,8% ответили, что скорее нет, чем да. Таким образом, среди студентов-медиков имеет место перевес в сторону неуверенности в эффективности вакцинации для предотвращения заболевания COVID-19 или уменьшения его тяжести по сравнению с убежденностью в положительном эффекте вакцины (52,5% и 47,5% соответственно), хотя статистически достоверность вывода не доказана ($t < 2$, $p > 0,05$).

Мы выяснили, связаны ли сомнения участников исследования в необходимости вакцинации против COVID-19 с малым клиническим опытом применения таких вакцин или такой подход характерен и в отношении вакцинопрофилактики в соответствии с Национальным календарем.

Установлено, что подавляющее большинство — 88,1% — участников опроса абсолютно доверяет вакцинам, имеющим многолетний опыт применения, они прививаются сами и готовы порекомендовать данные вакцины близким и знакомым. Десятая часть (9,3%) не задумывалась об этом. Лишь малая доля опрошенных негативно воспринимают вакцинацию как метод профилактики любых инфекционных заболеваний: 1,7% опрошенных считают ее опасной, 0,8% сомневаются в эффективности (рис. 2)

Отношение студентов медицинских университетов к вакцинации против COVID-19, как способу воздействия на пандемию и снижения распространенности и тяжести заболевания, снижения летальности характеризуется следующим образом: 41,5% респондентов относятся положительно и считают, что вакцинация поможет сохранить здоровье и жизнь, относятся отрицательно 40,7%

(33,9% сомневаются в эффективности прививки, 6,8% относятся отрицательно и считают вакцину опасной для здоровья и жизни), 17,8% относятся к вакцинации против новой коронавирусной инфекции безразлично (рис. 3).



Рис. 2. Отношение к вакцинации против инфекций, входящих в Национальный календарь

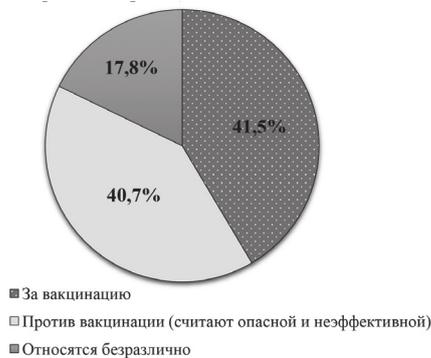


Рис. 3. Отношение к вакцинации против COVID-19

Доля позитивно относящихся к вакцинации препаратами с многолетним опытом (88,1%) применения достоверно выше доли позитивно относящихся к вакцинации против COVID-19 (41,5%), $t > 2$, $p < 0,001$. Также достоверно выше доля относящихся к вакцинации против COVID-19 отрицательно (40,7%) по сравнению с вакцинацией против других инфекций (2,6%), $t > 2$, $p < 0,001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность вакцинации при инфекциях, передающихся преимущественно воздушно-капельным путем, определяется одномоментным охватом значительной доли населения. С целью снижения распространения инфекции COVID-19 необходима вакцинация не менее 70% населения в каждой стране [1, 25, 26, 27, 28]. Низкие темпы прививочной кампании и слабая иммунная прослойка не способны сдержать натиск инфекции, тем более, что возбудитель быстро формирует новые антигенные штаммы. В такой ситуации задержка формирования иммунной прослойки не только не способствует снижению распространенности заболевания, но и дискредитирует вакцинацию как таковую [11, 29]. Успех прививочной кампании во многом определяется грамотно выстроенной пропагандой. Многие из участников нашего исследования имеют представление о новой коронавирусной инфекции (44,1% переболели сами; 23,7% работают в ковидных зонах), 82,2% привиты, тем не менее они по-разному настроены в отношении готовности рекомендовать вакцинацию. Так, 44,4% опрошенных отметили,

что порекомендуют вакцинацию близким и знакомым людям, 11,9% порекомендуют вакцинацию только пациентам, 7,0% порекомендуют вакцинацию только близким, 37,1% отметили, что не будут рекомендовать прививки против COVID-19.

Важно отметить, что на охват вакцинацией влияет степень экономического развития страны и степень доверия к решениям правительства и рекомендациям профессионального сообщества [18, 30]. Одними из факторов, напрямую влияющих на приверженность к вакцинации населения, являются уровень образования, доверие к производителю вакцин, доступность препаратов зарубежного производства [29]. В отношении доверия к производителю вакцины мнения наших респондентов также разделились: для 34,3% опрошенных производитель не имеет значения, 27,6% не доверяют ни одному производителю, 24,8% доверяют отечественной вакцине, 13,3% доверяют зарубежной вакцине.

В условиях распространения новой коронавирусной инфекции и проведения мировой прививочной кампании нами рассмотрены мотивы, которыми руководствуются студенты-медики, решая вопрос о собственной вакцинации. Лидирующую позицию занял мотив угрозы административных ограничений (56,7 на 100 опрошенных), убежденность, что вакцинация поможет защититься от негативных последствий инфекции, движет 42,3 на 100 опрошенных, просто следуют официальным рекомендациям 14,4 на 100 опрошенных, наши наблюдения совпадают с наблюдениями других исследователей [29, 31].

Среди причин отказа от вакцинации в большинстве случаев наши респонденты указывают отсутствие уверенности в эффективности и безопасности, к таким же выводам приходят и другие авторы [20-29, 31, 32, 33]. Вместе с тем в доступных нам публикациях отмечено, что опрошиваемые в большинстве случаев положительно относятся к вакцинации по Национальному календарю прививок, прививаются и не боятся нежелательных последствий [29-33].

Чтобы понять обоснованность мнения студентов-медиков о вакцинации против COVID-19, мы задали вопрос о том, насколько системно они интересуются информацией по изучаемой проблеме и какие используют для этих целей источники. Оказалось, что более половины — 51,7% — опрошенных не интересуются статистикой по коронавирусной инфекции, в том числе ходом вакцинопрофилактики против COVID-19, немногим более трети (37,3%) делают это от случая к случаю. Только десятая часть (11,0%) отслеживает информацию регулярно.

Большинство респондентов (65,3 на 100 опрошенных) отношение к изучаемой проблеме формирует на основе собственных суждений, но вместе с тем 67,8 на 100 опрошенных отметили, что интересовались мнением экспертов и специалистов в области иммунологии и вирусологии. Для 16,9 на 100 опрошенных имеет значение мнение знакомых, для 14,4 на 100 опрошенных — информация из СМИ, 11,9 на 100 опрошенных вообще не задумывались над данным вопросом.

Основываясь на бытующем среди населения мнении о возможном использовании государством вакцинации против новой коронавирусной инфекции с какими-либо иными целями, кроме создания иммунитета, мы узнали, разделяют ли студенты-медики эти опасения. Установлено, что

18,6% уверены, что именно так и есть, почти половина (47,5%) допускает такую возможность, каждый четвертый (24,6%) отрицает применение вакцинации против COVID-19 не по прямому назначению, 9,3% не задумывались над подобным вопросом (рис. 4).



Рис. 4. Мнение об использовании вакцинации не по прямому назначению

Последнее наблюдение подчеркивает тот факт, что будущие врачи в большей степени руководствуются сведениями, поступающими не из профессиональных источников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Студенты-медики не проявляют достаточно-го интереса к изучению новой коронавирусной инфекции, и к настоящему времени не сформировали устойчивого представления о вакцинации как действенном способе ее профилактики [34]. Безусловно, небольшой период применения вакцин против COVID-19 не может не вызывать беспокойство как у населения, так и у медиков, однако широкая прививочная кампания во всем мире позволяет получать достоверные сведения о переносимости вакцин и их эффективности. Таким образом, в ходе подготовки студентов медицинских университетов в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 необходимо уделять особое внимание изучению этой инфекции, в том числе вопросов эпидемиологии, клинического течения и исходов, возможностей лечения и профилактики. Необходимо формировать у них объективное, обоснованное научно-практическое опытом, отношение к вакцинации в целях ее здоровой пропаганды среди населения [34]. Правильное представление у врачей о применяемых медицинских вмешательствах позволит выбрать оптимальные назначения каждому пациенту с учетом индивидуальной клинико-эпидемиологической ситуации, готовности пациента к вмешательству, сделает пациента союзником врача и тем самым во многом поможет избежать нежелательных последствий.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Ковтун О.П. Иммуный ответ при коронавирусной инфекции COVID-19 у детей и взрослых / О.П. Ковтун, О.М. Оленькова, Я.Б. Бейкин // Уральский медицинский журнал. — 2021. — № 20 (4). — С. 12-17.
- Александрович Ю.С. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2 / Ю.С. Александрович, Е. И. Алексеева, М. Д. Баградзе, А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. — 2020. — № 17 (3). — С. 187-212.
- Зверева Н.Н. Коронавирусная инфекция у детей / Н.Н. Зверева, М.А. Сайфуллин, А. Ю. Ртищев // Педиатрия. — 2020. — № 99 (2). — С. 270-278.
- Фурман Е.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19 и дети / Е.Г. Фурман // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. — 2020. — № 99 (3). — С. 245-251.
- Румянцев А.Г. Коронавирусная инфекция COVID-19. Научные вызовы и возможные пути лечения и профилактики заболевания / А.Г. Румянцев // Российский журнал детской гематологии и онкологии. — 2020. — № 7 (3). — С. 47-53.
- Старшинова А.А. Новая коронавирусная инфекция: особенности клинического течения, возможности диагностики, лечения и профилактики инфекции у взрослых и детей / А.А. Старшинова, Е.А. Кушнарева, А.М. Малкова, И.Ф. Довгалюк, Д.А. Кудлай // Вопросы современной педиатрии. — 2020. — № 19 (2). — С. 123-131.
- Мелехина Е.В. Клинические особенности течения COVID-19 у детей различных возрастных групп. Обзор литературы к началу апреля 2020 года / Е.В. Мелехина, А.В. Горелов, А.Д. Музыка // Вопросы практической педиатрии. — 2020. — № 15 (2). — С. 7-20.
- Нагурная В.В. Сравнительный анализ российских вакцин против COVID-19 / В.В. Нагурная // StudNet. — 2021. — № 8 (4). — С. 1-13.
- Каплунов К.О. К вопросу об отношении родственников детей-пациентов к вакцинации против новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / К.О. Каплунов // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2020. — С. 197.
- Государственный доклад о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=12053
- covid.cdc.gov. Официальный сайт [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://covid.cdc.gov>. (дата обращения 11.11.21).
- СтопКоронавирус.РФ. Официальный сайт [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://вакцина.стопкоронавирус.рф/> (дата обращения 09.10.21).
- Роспотребнадзор официальный сайт [Электронный ресурс] // Режим доступа: https://www.rospotrebnadzor.ru/region/korono_virus/punkt.php (дата обращения 04.09.2021).
- О главном в России без политики [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://gogov.ru/articles/covid-v-stats> (дата обращения 04.12.21).
- Брико Н.И. Оценка отношения к иммунопрофилактике различных групп населения Российской Федерации / Н.И. Брико, А.Я. Миндлина, Р.В. Полибин, Н.П. Галина, А.С. Горохова, А.В. Ушанова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2017. — С. 98-103.
- Байбусинова А.Ж. Отношение, барьеры и проблемы вакцинопрофилактики в современном мире: обзор литературы / А.Ж. Байбусинова, А.К. Мусаханова, Г.М. Шалгумбаева // Наука и здравоохранение. — 2016. — № 3. — С. 123-134.
- Кригер Е.А. Отношение родителей к вакцинации детей и факторы, связанные с отказом от прививок / Е.А. Кригер, О.В. Самодова, Н.Л. Рогушина, Т.А. Борисова // Педиатрия. — 2016. — № 2 (95). — С. 91-95.
- Сидоренко С.В. Пневмококковая инфекция и современные возможности ее профилактики — эпидемиологический обзор ситуации в мире и в России / С.В. Сидоренко, Ю.В. Лобзин, С.М. Харит, И.С. Королева, В.К. Таточенко //

Вопросы современной педиатрии. — 2010. — № 9 (1). — С. 62-69.

19. Gross K. I know it has worked for millions of years: the role of the natural in parental reasoning against child immunization in a qualitative study in Switzerland. BMC Public Health. 2015; 15: 373.

20. Kata A. A postmodern pandora's box: anti-vaccination misinformation on the internet. Vaccine. 2010; 28: 1709-1716.

21. Аглиуллин Д.Р. Оценка мнения медицинских работников о вакцинопрофилактике / Д.Р. Аглиуллин, Ж.Г. Еремеева, С.Т. Аглиуллина, А.Р. Гайнетдинова, Т.Н. Королева, К.Г. Гусева // Практическая медицина. — 2020. — № 18 (6). — С. 155-158.

22. Апарцин К.А. Коллективная травма и COVID-19: преодоление неуверенности в вакцинации исследованием побочных эффектов вакцин / К.А. Апарцин // Политравма. — 2021. — № 3. — С. 6-16.

23. Иоселиани А.Д. Социальное поведение людей в пандемию COVID-19 / А.Д. Иоселиани, П.Д. Зарубина // Манускрипт. — 2021. — № 14 (6). — С. 1151-1155.

24. Рукина М.А. Отношение молодежи к вакцинации / М.А. Рукина // Телескоп: журнал социологических и маркетинговых исследований. — 2021. — № 3. — С. 139-145.

25. Спасенников Б.А. COVID-19: уроки вакцинации / Б.А. Спасенников // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н. А. Семашко. — 2021. — С. 116-125.

26. Hernández A.F. Safety of COVID-19 vaccines administered in the EU: Should we be concerned? Toxicol Rep. 2021; 8: 871-879.

27. Пахомов Д.В. Вакцинопрофилактика COVID-19 / Д.В. Пахомов // Практическая пульмонология. — 2020. — № 3. — С. 74-79.

28. Our World in Data. Официальный сайт [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://ourworldindata.org> (дата обращения 09.10.21).

29. Рязанцев С.В. Социально-демографические аспекты вакцинации населения России в контексте пандемии COVID-19 / С.В. Рязанцев, М.Н. Храмова, А.В. Смирнова // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2021. — № 5 (29). — С. 1047-1056.

30. О главном в России без политики [Электронный ресурс] // Режим доступа: <https://gogov.ru/covid-19/world> (дата обращения 04.12.21).

31. Абузярова Ю.Н. Отношение студентов медицинского вуза к вакцинации от COVID-19 / Ю.Н. Абузярова, А.Н. Семидетова // Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здоровья: сборник трудов V Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых. — 2021. — С. 6-7.

32. Хошанов Е.Е. Отношение работников здравоохранения к вакцинации от коронавирусной инфекции SARS-Cov-2 (COVID-19) / Е.Е. Хошанов // Школа науки DOI: 10.5281/zenodo.4813469

33. Кожухов П. Проблема вакцинации в современном обществе / П. Кожухов, Н. Вечкутов // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. — 2017. — № 7 (1). — С. 223-224.

34. Леленкова Л.Ю. Оценка информированности и отношения студентов-медиков к эпидемической ситуации и вакцинации против COVID-19 / Л.Ю. Леленкова, Н.В. Ножкина // Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: сборник трудов VI Международной (76 Всероссийской) научно-практической конференции. — 2021. — С. 783-788.

Сведения об авторах:

Е.С. Матвеева — кандидат медицинских наук,

доцент

А.М. Федорова — студент

Information about the authors

E.S. Matveeva — Candidate of Medical Sciences,

Associate Professor

A.M. Fedorova — student of pediatric faculty

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 24.12.2021; одобрена после рецензирования 24.01.2022;

принята к публикации 02.02.2022.

The article was submitted 24.12.2021; approved after reviewing 24.01.2022;

accepted for publication 02.02.2022.

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
И КОМОРБИДНОСТЬ ПАЦИЕНТОК ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА
НА ФОНЕ ПРИЁМА НИЗКИХ ДОЗ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛА**Н.В. Изможерова ¹, А.А. Попов ², А.В. Рябина ³,
А.А. Вихарева ⁴, Е.А. Сафьяник ⁵, А.В. Спевак ⁶^{1, 2, 4-6} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия³ ФГБУН Институт высокотемпературной электрохимии УрО РАН, Екатеринбург, Россия¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>² art_popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>³ Uroran1@sky.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>⁴ anna1993vi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>⁵ gelenochka@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4565-2366>⁶ docspevak@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1110-6962>**Аннотация**

Введение. Многолетние накопленные данные мировой литературы свидетельствуют о ключевой роли дотации витамина D в терапии и профилактике широкого круга заболеваний в постменопаузе, однако популяционный скрининг уровня 25(OH)D на сегодня не рекомендован. **Цель исследования** — оценить влияние терапии низкими дозами холекальциферола на статус 25(OH)D, клинико-функциональные особенности и коморбидность пациенток поздней постменопаузы, проживающих в г. Екатеринбург. **Материал и методы.** В одномоментном исследовании в период с октября 2018 г. по март 2020 г. приняли участие 145 жительниц Екатеринбурга в поздней постменопаузе, не нуждающихся в посторонней помощи в повседневной жизни. Участницы разделились на две группы: принимавшие низкие дозы холекальциферола (400-2000 МЕ в сутки) в течение предшествующих 6 месяцев (n=32) и не принимавшие (n=113). Проведена диагностика коморбидной патологии, оценка уровня 25(OH)D методом ECLIA, оценка модифицированного менопаузального индекса, шкал тревоги и депрессии HADS, качества жизни SF36, краткой шкалы оценки психического статуса MMSE, кистевой динамометрии, теста 6-минутной ходьбы, теста вставания со стула и тандем теста. **Результаты.** Регулярный прием 400-2000 МЕ/сутки холекальциферола длительностью не менее 6 месяцев способствует более высокой обеспеченности 25(OH)D (p<0,00001, критерий Манна-Уитни), но не позволяет достигнуть адекватных концентраций в 46,7% случаев (p<0,001; $\chi^2=31,49$). У принимавших низкие дозы холекальциферола пациенток реже встречались нарушения углеводного обмена (p=0,038, $\chi^2=6,548$). В обследованной группе не выявлено ассоциации применения холекальциферола с когнитивной функцией, выраженностью менопаузальных расстройств, тревоги и депрессии, качеством жизни пациенток поздней постменопаузы. **Дискуссия.** В целом полученные результаты согласуются с данными предшествующих исследований женщин в постменопаузе, но не могут быть экстраполированы на общую популяцию. **Заключение.** Дотация 400-2000 МЕ холекальциферола в течение 6-ти месяцев не обеспечивала адекватной обеспеченности витамином D в 46,7% случаев, но ассоциировалась со значимо более высокими уровнями 25(OH)D в сыворотке по сравнению с группой не получавших добавок витамина D.

Ключевые слова: дефицит витамина D, постменопауза, коморбидность, холекальциферол, качество жизни.

Для цитирования: Клинико-функциональные особенности и коморбидность пациенток постменопаузального периода на фоне приёма низких доз холекальциферола / Н. В. Изможерова, А. А. Попов, А. В. Рябина [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 48-56. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-48-56>.

@ Изможерова Н.В., Попов А.А., Рябина А.В., Вихарева А.А., Сафьяник Е.А., Спевак А.В.

CLINICAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTICS AND COMORBIDITY IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS TAKING LOW DOSES OF CHOLECALCIFEROL

N.V. Izmozherova ¹, A.A. Popov ², A.V. Ryabinina ³,
A.A. Vikhareva ⁴, E.A. Safianik ⁵, A.V. Spevak ⁶

^{1, 2, 4-6} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ The Institute of High Temperature Electrochemistry, Ekaterinburg, Russia

¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

² art_popov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

³ Uroran1@sky.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1536-8126>

⁴ anna1993vi@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-5951-2110>

⁵ gelenochka@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4565-2366>

⁶ docspevak@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1110-6962>

Abstract

Introduction. Vitamin D supplementation has been globally reported to be of paramount importance in treating and preventing a wide range of comorbid diseases in postmenopausal women but population-based screening for 25(OH)D levels is not currently part of recommendations. **The aim of the study** was to assess the low doses cholecalciferol supplementation impact on the 25 (OH) D status, clinical and functional status and comorbidity in late postmenopausal residents of Ekaterinburg. **Material and methods.** During the period from October 2018 to March 2020, 145 independently living postmenopausal residents of Ekaterinburg were enrolled in a cross-sectional study. Two groups were identified: 32 persons of Group 1 reported taking 400-2000 IU per day cholecalciferol during at least 6 months (n = 32) before enrolment and 113 women of Group 2 reported no previous cholecalciferol supplementation. Serum 25(OH)VitD level was assessed by the ECLIA method. Known comorbid conditions were registered. Modified menopausal index (MMI), HADS anxiety and depression scales, short form for quality of life evaluation (SF36), Mini-Mental State Examination (MMSE), hand dynamometry, 6-minute walk test, standing up test and tandem test were performed. **Results.** Supplementation of 400 to 2000 IU of cholecalciferol during at least 6 months was associated with significantly higher serum 25(OH)D level (p < 0.00001, Mann-Whitney test), but in 46.7% of cases (p < 0.001; $\chi^2 = 31.49$). Carbohydrate metabolism disorders were significantly less frequent in Group 1 (p = 0.038, $\chi^2 = 6.548$). In this setting, there were no associations of cholecalciferol supplementation with cognitive function, the severity of menopausal disorders, anxiety and depression, and the quality of life in late postmenopausal patients. **Discussion.** In general, the results obtained are consistent with the data of previous studies in postmenopausal women, but cannot be extrapolated to the general population. **Conclusion.** 400 to 2000 IU per day cholecalciferol supplementation for 6 months did not ensure adequate serum vitamin D level in 46.7% late postmenopausal women but was associated with significantly higher serum vitamin D level than in a comparison group.

Keywords: vitamin D deficiency, postmenopause, comorbidity, cholecalciferol, quality of life

For citation: Clinical and functional characteristics and comorbidity in postmenopausal patients taking low doses of cholecalciferol / N. V. Izmozherova, A. A. Popov, A. V. Ryabinina [et al.] // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 48-56. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-48-56>.

ВВЕДЕНИЕ

Принципиальная роль дотации витамина D в терапии и профилактике широкого круга заболеваний у женщин в постменопаузе широко обсуждается в мировой литературе. Существование более 50 метаболитов витамина D, прямое и опосредованное их действие на VDR определяет уникальность D-гормона в отношении не только костных, но и внекостных эффектов [1, 2]. В связи с этим рациональное дозирование витамина D является важнейшим аспектом его клинического применения.

В российском многоцентровом регистре распространенность недостаточности и дефицита 25(OH)D среди взрослого населения в возрасте 18-50 лет в Российской Федерации составляет 72,1% [3]. Сочетание низкой инсоляции ввиду территориального расположения России в северной широте выше 35 параллели, недостаточной интенсивности излучения УФ-В в течение суток,

загрязненность воздуха и ряда других факторов не позволяют компенсировать дефицит витамина D, независимо от возраста [2, 4]. Для жителей города Екатеринбург, ограниченных «солнечными» месяцами, дотация витамина D и синергичных витаминов и микронутриентов является важным аспектом сохранения здоровья [1]. Предикторами уровня 25(OH)D у женщин в постменопаузе, получающих добавки витамина D3, являются: потребление алкоголя, время пребывания на открытом воздухе, степень защиты кожи от солнца и доза холекальциферола [5]. Примечательной особенностью является дозозависимый отклик уровня 25(OH)D на добавки холекальциферола, установленный в рандомизированном исследовании пациентов старше 65 лет (n=305), где через 12 месяцев в группе получавших 4000 МЕ и 2000 МЕ уровня 36 нг/мл достигли 88% и 70%, соответственно [6]. Пиковым значениям индекса результативности вне зависимости от показания

к назначению соответствует доза 2000-4000 МЕ, а замедленный отклик концентраций 25(OH)D в крови пациента может указывать на необходимость учета аномалий генетического профиля [1].

Недостаточность микронутриентов, в том числе витамина D в период постменопаузы, может вносить негативный вклад в формирование метаболического синдрома, нарушений липидного профиля, потери силы и массы мышц, сохранение равновесия и развитие остеопороза [1]. На основании этих данных можно предположить, что адекватная дотация витамина D в период постменопаузы через компенсацию недостаточности и дефицита 25(OH)D позволит обеспечить профилактику коморбидной патологии [1]. Тем не менее, широкий популяционный скрининг концентрации 25(OH)D на сегодняшний день не рекомендуется ввиду отсутствия доказательств пользы коррекции дефицита витамина D у бессимптомных пациентов в крупных исследованиях по профилактике сердечно-сосудистой смертности и других неблагоприятных исходов [7].

Исходя из вышеизложенного, **целью исследования** явилась оценка влияния терапии низкими дозами холекальциферола на статус 25(OH)D, клинико-функциональные особенности и коморбидность пациенток поздней постменопаузы, проживающих в г. Екатеринбург.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Одномоментное исследование проводилось на базе МБУ «ЦГКБ № 6» г. Екатеринбург в период с октября 2018 г. по март 2020 г.

Исследовалась популяция пациенток, ранее направленных и наблюдавшихся на специализированных приемах по проблемам климактерического периода [8]. Критерии включения в исследование: подписанное добровольное информированное согласие, женский пол, длительность постменопаузы 5 лет и более, способность к самостоятельному самообслуживанию в повседневной жизни. Критерии невключения: выраженные психические и когнитивные расстройства, затрудняющие контакт, резекция желудка или проксимальных отделов кишечника в анамнезе.

Всем участницам исследования проводились унифицированный сбор жалоб и анамнеза, антропометрия (рост, вес, расчет индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$, окружность талии (ОТ), окружность бедра (ОБ), расчет отношения ОТ/ОБ). ОТ и ОБ измерялись сантиметровой лентой с точностью до 0,1 см. Оценка ИМТ проводилась согласно классификации ВОЗ: нормальной массе тела соответствовал ИМТ 18,5-24,9 кг/м², избыточной массе тела 25-29,9 кг/м², ожирению I степени 30-34,9 кг/м², ожирению II степени 35-39,9 кг/м², ожирению III степени ≥ 40 кг/м² [9]. Абдоминальное ожирение диагностировалось при увеличении окружности талии ≥ 80 см [9, 10].

Уровень 25(OH)D (25-гидроксивитамина D) оценивали с помощью электрохемилумinesцентного иммуноанализа (ECLIA). Сбор образцов венозной крови производился после 8-ми часового голодания. Прием профилактических и поддерживающих доз холекальциферола не прекращался перед исследованием. Интерпретация концентрации 25(OH)D в крови проводилась согласно классификации Российской Ассоциации Эндокринологов (РАЭ) [11]: адекватным уровнем считали концентрацию 25(OH)D более 30 нг/мл; недоста-

точным от 20 до 30 нг/мл; дефициту 25(OH)D соответствовала концентрация менее 20 нг/мл.

Оценка липидного обмена включала определение общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ) с помощью энзиматического колориметрического метода [12].

Оценка коморбидного статуса проводилась с использованием индекса коморбидности Чарлсон [13]. Диагностику метаболического синдрома, сахарного диабета (СД) 2 типа, ревматоидного артрита, остеоартроза и остеопороза проводили согласно действовавшим в период проведения исследования федеральным клиническим рекомендациям [10, 14, 15, 16].

Диагностику когнитивных нарушений проводили с помощью инструмента краткой шкалы оценки психического статуса MMSE (Mini Mental State Examination) [17]. Выраженность тревоги и депрессии анализировали с использованием шкалы HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) [18]. Выраженность менопаузальных расстройств оценивали с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) [19]. Качество жизни оценивалось с помощью опросника SF-36v2 [20], валидизированного для применения на русском языке [21].

Физическое функционирование оценивали по данным кистевой динамометрии, тесту 6-минутной ходьбы и краткой батарее тестов физического функционирования (The Short Physical Performance Battery, SPPB) [22]. Для оценки мышечной силы кисти использовали кистевой электронный динамометр ДК-50, подходящий для женщин. Для интерпретации использовали показатель относительной силы кисти, соотношенный с массой тела. Риск падений считался повышенным у лиц, выполняющих тест вставания со стула (Chair rising test) в течение более 10 секунд или неспособных его выполнить; у лиц, неспособных сохранять положение Тандем в течение 10 секунд [22].

Проведение научно-исследовательской работы одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России 19.10.2018 (протокол № 8).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica 13.0 (лицензия № JPZ9041805602ARCN25ACD-6). Учитывая, что характер распределения не соответствует нормальному, для сравнения несвязанных совокупностей использовался критерий Манна-Уитни. В каждой выборке рассчитывали медианы, 25-й, 75-й процентиля. Значимость различия частот оценивали с помощью точного критерия Фишера и критерия хи-квадрат Пирсона. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке гипотез принималось равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все участницы исследования находились в позднем постменопаузальном периоде. Медиана возраста составила 68 лет (25%-75%: 65-70), медиана возраста наступления менопаузы — 50 лет (47-52), длительность постменопаузы — 18 лет (15-21). Медиана роста составила 156 см (153-160), массы тела — 73 кг (63,0-81,4), ИМТ — 29,7 кг/м² (26,1-33,1), ОТ — 92 см (85-103), ОБ — 106 см (100-114), ОТ/ОБ — 0,86 (0,83-0,91).

Медиана концентрации 25(OH)D в группе составила 20,5 нг/мл (15,3-26,7). Адекватный уровень 25(OH)D установлен у 28 женщин (19,3%), недостаточность — у 50 (34,4%), а дефицит в 67 случаях (46,2%), в том числе тяжелый дефицит у 8 пациенток (5,5%).

Среди 145 обследованных 32 человека (22%) (группа 1) принимали холекальциферол в суточной дозе от 400 до 2000 МЕ в монотерапии (n=20) или в комбинированном с кальцием препарате (n=12), 113 человек (77,9%) (группа 2) не принимали холекальциферол или принимали его нерегулярно. Сравнение концентрации 25(OH)D в группах установило статистически значимо большую обеспеченность в группе 1 по сравнению с группой 2 ($p < 0,00001$, критерий Манна-Уитни): 33,5 нг/мл (24,4-39,1) против 19,3 нг/мл (14,1-23,8). Анализ обеспеченности 25(OH)D в группах представлен на рисунке 1.

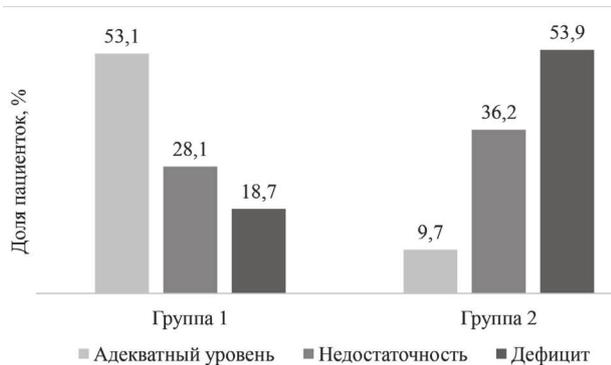


Рис. 1. Распределение концентраций 25(OH)D в группах, согласно классификации РАЭ, % ($p < 0,001$; $\chi^2 = 31,49$; $df = 2$)

Частота выявления уровня 25(OH)D ≥ 30 нг/мл возрастала от группы не принимавших холекальциферол, к принимавшим менее 1000 МЕ и, еще более, к принимавшим более 1000 МЕ холекальциферола в сутки (рис. 2). Медиана концентрации 25(OH)D составила 19,3 нг/мл, 25,5 нг/мл и 33,6 нг/мл среди не принимавших, принимавших менее 1000 МЕ и более 1000 МЕ холекальциферола, соответственно.

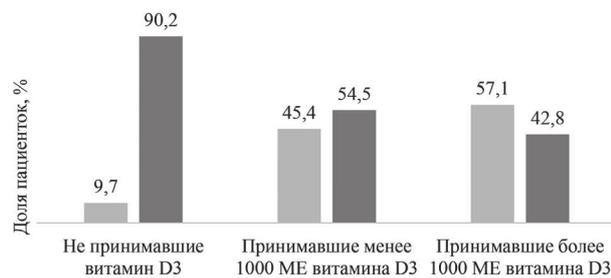


Рис. 2. Обеспеченность 25(OH)D пациенток в зависимости от дозы холекальциферола, % ($p < 0,001$; $\chi^2 = 30,76$; $df = 2$)

Анализ обеспеченности 25(OH)D установил статистически значимые сезонные различия в зависимости от сезона взятия крови среди пациенток, не принимавших холекальциферол (табл. 1).

Таблица 1
Обеспеченность 25(OH)D в зависимости от сезона забора крови среди не принимавших холекальциферол женщин

Сезон	Число женщин (n=113)	Концентрация 25(OH)D, нг/мл Медиана (25%-75%)
Январь-апрель	51	18,0 (12,6-22,6)*
Май-август	21	22,3 (17,2-26,3)*
Сентябрь-декабрь	41	18,5 (14,3-23,8)

Примечание: * — $p < 0,050$ (критерий Манна-Уитни).

Обеспеченность 25(OH)D была статистически значимо выше при осуществлении забора крови в период с мая по август, по сравнению с периодом с января по апрель ($p = 0,019$). В группе 1 подобных различий не было выявлено.

Сравнение групп, принимавших и не принимавших холекальциферол, представлено в таблице 2. Между группами не было различий по возрасту, показателям антропометрии и тестам физического функционирования.

Группы не различались по индексу коморбидности Чарлсон ($p > 0,05$): медиана индекса в группе 1 составила 3 балла (3-4), в группе 2 — 4 балла (3-5). По частоте метаболического синдрома различий не выявлено ($p > 0,05$). Среди не получавших гиполлипидемическую терапию пациенток, в группе 1 установлен статистически более высокий показатель уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) по сравнению с группой 2 ($p = 0,006$): 1,85 ммоль/л (1,63-1,97) против 1,48 ммоль/л (1,20-1,77). По остальным показателям липидного обмена различий не получено ($p > 0,05$). Установлена статистически значимо большая частота выявления нарушений углеводного обмена (нарушенной гликемии натощак (НГН), нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2 типа) в группе 2, по сравнению с группой 1 ($p = 0,038$, $\chi^2 = 6,548$; $df = 2$) (рис. 3).

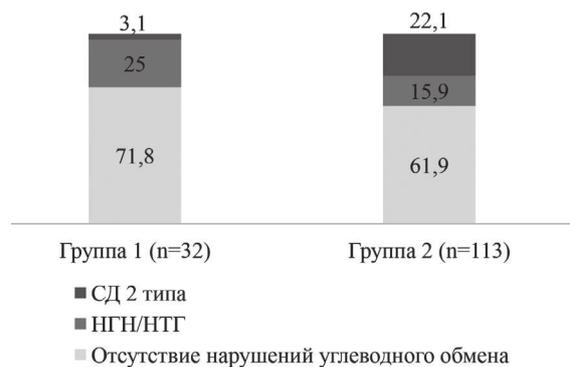


Рис. 3. Частота выявления нарушений углеводного обмена в группах, % ($p = 0,038$, $\chi^2 = 6,548$; $df = 2$)

В группе 1 значимо чаще встречался остеоартроз суставов кистей, ревматоидный артрит, остеопороз, в том числе осложненный (табл. 3).

Группы не различались по выраженности нейровегетативных, обменно-эндокринных и психоэмоциональных расстройств, тяжести тревоги и депрессии, по когнитивным способностям ($p > 0,05$) (табл. 4).

Таблица 2

Параметры антропометрии и физического функционирования в группах, медиана (25%-75%)

Характеристики	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=113)	P
Возраст, лет	67,0 (63,0-70,0)	68,0 (65,0-70,0)	0,3
Рост, см	157,0 (153,5-161,5)	156,0 (153,0-159,5)	0,3
Масса тела, кг	72,4 (61,8-82,7)	73,0 (63,7-81,4)	0,7
ИМТ, кг/м ²	28,8 (25,9-31,4)	29,7 (26,3-33,6)	0,3
ОТ, см	91,0 (83,5-103,0)	92,0 (85,0-103,0)	0,5
ОБ, см	105,0 (99,5-113,5)	107,0 (101,0-114,0)	0,4
ОТ/ОБ	0,86 (0,82-0,88)	0,87 (0,83-0,92)	0,4
Относительная сила доминирующей кисти, %	31,9 (25,8-38,6)	30,9 (24,8-36,5)	0,5
Относительная сила недоминирующей кисти, %	26,1 (19,9-30,0)	27,0 (20,1-34,1)	0,5
Тест 6-ти минутной ходьбы, м	474,0 (440,0-556,0)	487,0 (440,0-537,5)	0,9
Тест вставания со стула, с	11,2 (9,2-13,2)	11,4 (10,0-14,4)	0,4

Примечание: статистических различий между группами не выявлено (p>0,050, критерий Манна-Уитни).

Таблица 3

Частота выявления ревматоидного артрита, остеоартроза, остеопороза и его осложнений

Характеристики	Количество выявлений				P
	Группа 1 (n=32)		Группа 2 (n=113)		
	абс.	%	абс.	%	
Ревматоидный артрит	2	6,25			0,008*
Остеоартроз	26	81,2	84	74,3	0,420
Остеоартроз суставов кистей	14	43,7	27	23,8	0,028*
Остеоартроз коленных суставов	15	46,8	47	41,5	0,594
Остеоартроз тазобедренных суставов	9	28,1	36	31,8	0,687
Остеопороз	19	59,3	33	29,2	0,002*
Переломы в анамнезе	23	71,8	61	53,9	0,071
Остеопорозные переломы	20	62,5	49	43,3	0,056
Перелом позвоночника	5	15,6	1	0,88	<0,001*
Периферические переломы	21	65,6	60	53	0,208
Превышение порога терапевтического вмешательства по вероятности основных переломов FRAX без учета T-критерия	7	21,8	25	22,1	0,977

Примечание: * — p<0,050 (двусторонний точный критерий Фишера).

Таблица 4

Постменопаузальные расстройства, когнитивная функция, тревога и депрессия в группах, медиана (25%-75%)

Параметр	Группа 1 (n=32)	Группа 2 (n=113)	P
Нейровегетативные расстройства, балл	12,5 (9,5-16,0)	14,0 (10,0-17,0)	0,3
Обменно-эндокринные расстройства, балл	6,5 (5,0-8,5)	6,0 (5,0-9,0)	0,4
Психоэмоциональные расстройства, балл	8,0 (5,0-11,0)	10,0 (6,0-12,0)	0,2
Урогенитальные расстройства, балл	1,0 (1,0-2,0)	1, (0-2,0)	0,7
ММИ, балл	27,5 (22,0-35,5)	31,0 (22,0-37,0)	0,4
MMSE, балл	28,0 (26,0-29,0)	28,0 (26,0-29,0)	0,7
HADS тревога, балл	5,5 (3,5-9,5)	5,0 (3,0-8,0)	0,9
HADS депрессия, балл	6,0 (4,0-8,5)	6,0 (3,0-8,0)	0,9

Примечание: статистических различий в группах не выявлено (p>0,050, критерий Манна-Уитни).

В группе 2 пациентки чаще отмечали сниженные работоспособности (двусторонний точный критерий Фишера; $p=0,03$), по сравнению с группой 1: 92 пациентки (81,4%) против 20 (62,5%) в группе 2 и 1, соответственно.

Анализ приливов, мышечных болей, нарушений сна, утомляемости, раздражительности, плаксивости и других симптомов, входящих в оценку ММИ, не установил различий в группах ($p>0,05$).

Группы не различались по параметрам качества жизни ($p>0,05$) (рис. 4).

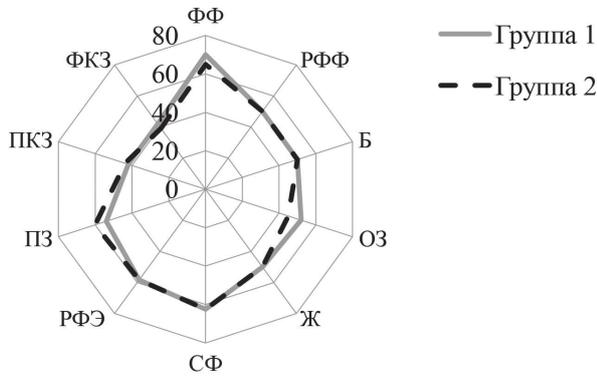


Рис. 4. Параметры качества жизни в зависимости от предшествующего приема холекальциферола, медиана (ФФ — физическое функционирование; РФФ — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; Б — физическая боль; ОЗ — общая оценка здоровья; Ж — жизненная активность; СФ — социальное функционирование; РФЭ — ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; ПЗ — психическое здоровье; ПКЗ — физический компонент здоровья; ПКЗ — психологический компонент здоровья)

Статистических различий между группами не выявлено ($p>0,050$, критерий Манна-Уитни).

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на дотации низких доз витамина D3 в 22% случаев, у 80,6% исследуемых пациенток отмечается недостаточная обеспеченность 25(OH)D. Российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование установило высокую частоту выявления D-гиповитаминоза среди взрослого населения в возрасте 18-50 лет: дефицит и недостаточность 25(OH)D встречались в 72,1% случаев [3]. Более высокую распространенность недостаточности 25(OH)D в настоящем исследовании можно объяснить исследованием женской популяции, более старшей возрастной категории (56-79 лет), имеющих ряд особенностей, ассоциированных с дефицитом эстрогенов (прибавка массы тела, нарушение эстрогензависимой активации 1 α -гидроксилазы и т. д.).

В группе 1 D-гиповитаминоз установлен в 46,8% случаев, т. е. встречался почти у каждой второй пациентки. Субанализ данных по дозированию витамина D³ (рис. 2) позволяет предположить дозозависимый ответ уровня 25(OH)D, что продемонстрировано в ранее проведенных исследованиях. В рандомизированном клиническом исследовании, ответ пациенток на низкие дозы витамина D (400-800 МЕ/сутки) был значительно меньше, чем у групп со средними (1600-2400 МЕ/сутки) и высокими дозами (3200-4800 МЕ/сутки) ($p<0,0001$) во всех категориях ИМТ [23]. Индивидуальная и недостаточная вариабельность ответа убедительно продемонстрирована в рандомизи-

рованных исследованиях и метаанализах, изучающих применение дотаций витамина D3 [6, 24-26]. В частности, через год приема витамина D в дозе 1000 МЕ/сутки недостаточность и дефицит витамина D наблюдались у 47,8% женщин, а при приеме в дозе 400 МЕ/сутки недостаточность и дефицит зарегистрированы у 74% женщин в постменопаузе [24]. В проспективном исследовании применения фиксированной дозы 2300-2500 МЕ холекальциферола в сутки в течение 4-6 месяцев у женщин в постменопаузе ($n=91$) с исходным уровнем 10-30 нг/мл продемонстрирована индивидуальная вариабельность ответа 25(OH)D: несмотря на достижение уровня 25(OH)D 30 нг/мл у значительной части пациенток, 26% ($n=24$) женщин не достигли его [25]. Применение более высоких доз в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентов старше 65 лет ($n=305$) привело к достижению уровня 36 нг/мл в 86% и 64%, в группе принимавших 4000 МЕ и 2000 МЕ, соответственно (по сравнению с 2% участников, получающих плацебо) через 6 месяцев [6].

По мнению О.А. Громовой и соавт., пиковым значениям индекса результативности вне зависимости от диагноза соответствует доза 2000-4000 МЕ, в то время как замедленный отклик концентраций 25(OH)D в крови пациента может указывать на необходимость учета аномалий генетического профиля [1].

Среди не принимавших холекальциферол женщин, в настоящем исследовании установлены существенные сезонные различия концентрации 25(OH). Высокие концентрации витамина D при осуществлении забора крови в период с мая по август могут быть интерпретированы максимальным гормонотропным действием излучения УФ-В для жителей Екатеринбурга, по сравнению с периодом с января по апрель, когда в условиях сниженной инсоляции истощаются запасы витамина D [3]. Сезонные колебания уровня витамина D продемонстрированы для разных возрастных категорий, как для мужчин, так и для женщин, при этом различия не всегда зависят от географического расположения [27, 28]. Максимальная концентрация 25(OH)D установлена в летний ($p<0,001$) и осенний ($p<0,001$) период, по сравнению с зимним периодом у женщин в постменопаузе, проживающих в Великобритании, независимо от применения холекальциферола [28]. Среди российской популяции установлены сезонные статистические различия по концентрации 25(OH)D: медиана концентрации 25(OH)D в сыворотке крови весной составила 18 нг/мл (11-26) и осенью 26 нг/мл (19-37) ($p<0,000001$, критерий Манна-Уитни) [3]. Соответствующие данные представлены в том числе среди подростков, проживающих на территории Москвы [27]. Отсутствие сезонных различий в группе получавших низкие дозы витамина D, вероятно, следует расценивать как прогностически благоприятный результат, поскольку именно с уменьшением обеспеченности холекальциферолом связывают зимний прирост респираторных заболеваний и обострения аутоиммунной патологии в зимнее и весеннее время [1, 2].

Накапливается все больше данных о молекулярных механизмах воздействия витамина D на регуляцию жирового обмена, инсулина и глюкозы [1, 26]. В нашем исследовании, у принимавших низкие дозы холекальциферола установлена меньшая частота выявления различных нарушений углеводного обмена и более высокий уровень

ХС ЛПВП, по сравнению с не принимавшими холекальциферол пациентками. СД 2 типа установлен в 22,1% и 3,1% случаев среди не принимавших и принимавших холекальциферол длительностью не менее 6 месяцев, соответственно ($p=0,038$, $\chi^2=6,548$). Полученные результаты согласуются с более ранними исследованиями, установившими протективные эффекты дотации низких доз холекальциферола в монотерапии [29] и в комбинации с кальцием [30]. Согласно метаанализу обсервационных исследований, потребление витамина D3 более 500 МЕ/сутки снижало риск СД 2 типа на 13% по сравнению с потреблением менее 200 МЕ/сутки [29]. Схожие данные получены в проспективном исследовании 83779 женщин, показавшем, что дотация более 400 МЕ/сутки витамина D по сравнению с потреблением менее 100 МЕ/сутки способствует уменьшению риска СД 2 типа на 13% в многомерной корректировке. В этом же исследовании комбинированное ежедневное потребление более 1200 мг кальция и более 800 МЕ витамина D способствовало 33% снижению риска СД 2 типа (ОШ 0,67 (0,49–0,90)) по сравнению с потреблением менее 600 мг и 400 МЕ кальция и витамина D, соответственно [30]. Ряд исследователей подчеркивают увеличение эффективности профилактики СД 2 типа при дотации 2000–4000 МЕ витамина D в сутки [31, 32]. По результатам применения 2000 МЕ холекальциферола у лиц высокого риска СД 2 типа установлено значимое увеличение секреции инсулина [31]; применение 4000 МЕ у лиц с СД 2 типа сопровождалось снижением уровня HbA1c, глюкозы плазмы натощак и индекса НОМА-IR [26].

Полученные ассоциации в отношении остеопороза, переломов позвоночника, остеоартроза мелких суставов кистей, ревматоидного артрита, скорее всего, свидетельствуют о большей осведомленности этих пациенток о необходимости применения холекальциферола. Данные женщины чаще посещали прием ревматолога или терапевта, где имели возможность получить своевременную информацию о лечении и профилактике своих заболеваний. Следует отметить, что помимо назначений специалистов, некоторые пациентки инициировали применение низких доз самостоятельно. Несмотря на то, что применение доз менее 800 МЕ у данной категории пациенток недостаточно для достижения целей профилактики, учет низких доз является немаловажным.

В нашем исследовании принимавшие холекальциферол пациентки реже отмечали снижение работоспособности, хотя результаты тестов физического функционирования не различались между группами. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании 305 пациенток старше 65 лет дотации как 2000 МЕ, так и 4000 МЕ витамина D³ в течение 1 года также не оказали значительного влияния на физические параметры [6]. Недавний метаанализ 47 рандомизированных клинических исследований с участием 58424 пациентов продемонстрировал, что только применение витамина D3 совместно с кальцием может снизить частоту падений [33]. Авторы метаанализа пришли к заключению о необходимости ежедневного потребления 800 МЕ и более витамина D3 в сочетании с кальцием для предотвращения падений [33].

Результаты предшествующих исследований не выявили связи дотаций витамина D с когни-

тивной функцией и психическим здоровьем [34, 35]. В одномоментном исследовании мы не обнаружили ассоциации приема добавок витамина D³ с качеством жизни, хотя в проспективном наблюдении 99826 женщин в постменопаузе применявшие менее 400 МЕ в сутки витамина D имели значительно более низкое качество жизни, связанное с психическим здоровьем, по сравнению с теми, кто потреблял более 400 МЕ /сутки [36].

В еще одном наблюдении добавки холекальциферола наряду с менопаузальной гормональной терапией повышала эффективность лечения психозмоциональных и нейровегетативных проявлений климактерического синдрома, улучшала качество жизни и снижала уровень депрессии у женщин в раннем периоде постменопаузы с дефицитом витамина D [37]. Отсутствие ассоциации приема витамина D³ с выраженностью ММИ обусловлено, прежде всего, поздним менопаузальным периодом, завершением менопаузальной гормональной терапии и применением доз холекальциферола, не являющихся лечебными.

Анализ применения низких доз холекальциферола в настоящем поперечном исследовании демонстрирует меньшую частоту выявления нарушений углеводного обмена, что, в определенной мере, подтверждает ранее полученные нами в проспективном исследовании данные у женщин в ранней постменопаузе [38].

Исследование имело ряд ограничений: одномоментный дизайн исследования не позволил оценить эффективность дотации низких доз и сезонные различия обеспеченности витамином D в ходе нескольких визитов. Оценка концентрации 25(ОН)D производилась наиболее доступным методом ECLIA, обладающим меньшей специфичностью по сравнению с высокоэффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ). Снижение точности измерения 25(ОН)D с помощью хемилуминисцентного иммуноанализа связано с ошибочным распознаванием 3-эпи-25(ОН)D³ (эпимеры), что может приводить к завышению оценки обеспеченности организма витамином D в среднем на 8–16% [39].

Преимуществами исследования явились однородность выборки (проживание пациенток на одной территории; этническая однородность; преимущественно пожилой возраст пациенток; постменопаузальный период); проведение поперечного среза до введения режима самоизоляции [40], что в значительной мере исключало значительные сезонные смещающие в связи с пребыванием в закрытом помещении. Тем не менее, экстраполяция этих данных на общую популяцию невозможна, т.к. исследуемая группа — пациентки позднего постменопаузального периода.

Вышеописанные результаты могут быть актуальны для терапевтов, врачей общей практики, эндокринологов, гинекологов, ревматологов, а также врачей любых специальностей, которые наблюдают данную категорию женщин. Следует обратить особое внимание, что несмотря на применение низких доз витамина D в течение 6-ти месяцев, определение концентрации 25(ОН)D является крайне важным у женщин позднего постменопаузального периода, так как принципиально меняет тактику применения витамина D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая распространенность D-гиповитаминоза, многогранность плейотропных эффектов D-гормона в отношении коморбидной патологии демонстрирует необходимость своевременной диагностики и компенсации дефицита и недостаточности его наиболее изученного, но не единственного метаболита — 25(OH)D у женщин не только в

периоде ранней, но и поздней постменопаузы. Дотация 400-2000 МЕ холекальциферола в течение 6-ти месяцев не обеспечивала адекватной обеспеченности витамином D в 46,7% случаев, но ассоциировалась со значимо более высокими уровнями 25(OH)D в сыворотке по сравнению с группой не получавших добавок витамина D.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы, 2-е изд., перераб. и доп. (ред. Е.И. Гусев, И.Н. Захарова). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021
2. Wacker M., Holick M.F. Sunlight and Vitamin D: A global perspective for health // *Dermatoendocrinol.* — 2013;5(1):51-108. doi: 10.4161/derm.24494.
3. Сулотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Каронова Т.Л., Трошина Е.А. Первое российское многоцентровое неинтервенционное регистровое исследование по изучению частоты дефицита и недостаточности витамина D в Российской Федерации у взрослых // *Терапевтический архив.* — 2021. — № 10 — С. 1209–1216.
4. Engelsen O. The relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status // *Nutrients.* — 2010;2(5):482-495. doi: 10.3390/nu2050482.
5. Ho V., Danieli C., Abrahamowicz M., Belanger A., Brunetti V., Delvin E., Lacaille J., Koushik A. Predicting serum vitamin D concentrations based on self-reported lifestyle factors and personal attributes // *Br J Nutr.* — 2018;120(7):803-812. doi: 10.1017/S000711451800199X.
6. Hin H., Tomson J., Newman C., Kurien R., Lay M., Cox J., Sayer J., Hill M., Emberson J., Armitage J., Clarke R. Optimum dose of vitamin D for disease prevention in older people: BEST-D trial of vitamin D in primary care // *Osteoporos Int.* — 2017;28(3):841-851. doi: 10.1007/s00198-016-3833-y.
7. Krist A.H., Davidson K.W., Mangione C.M., Cabana M., Caughey A.B., Davis E.M., Donahue K.E., Doubeni C.A., Epling J.W. Jr, Kubik M., Li L., Ogedegbe G., Owens D.K., Pbert L., Silverstein M., Stevermer J., Tseng C.W., Wong J.B. Screening for Vitamin D Deficiency in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement // *JAMA — J. Am. Med. Assoc.* — 2021; 325(14):1436–1442. doi: 10.1001/jama.2021.3069.
8. Изможерова Н.В., Обоскалова Т.А., Попов А.А., Воронцова А.В. К 25-летию изучения проблем климактерия на Урале // *Вестник Уральского государственного медицинского университета.* — 2020. — № 1-2. — С. 47-51.
9. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 1997, Geneva: WHO http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
10. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. — М., 2013. — С. 43. http://www.gipertonik.ru/files/recommendation/Recommendations_metabolic_syndrome.doc
11. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы Эндокринологии.* — 2016. — Т. 62. — № 4. — С. 60-84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
12. Friedewald W.T., Levy R.I., Fredrickson D.S. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge // *Clin Chem.* — 1972;18(6):499-502. doi: 10.1093/clinchem/18.6.499.
13. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., McKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J Chron Dis.* — 1987;40(5):373-383. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и рабочая группа авторов. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет.* — 2019. — Т. 22. — № S1. — С. 1-144. doi: 10.14341/DM221S1.
15. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017; 456 с.
16. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и рабочая группа авторов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Проблемы эндокринологии.* — 2017. — Т. 63. — № 6. — С. 392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.
17. Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J Psychiatr Res.* — 1975;12 (3):189-198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
18. Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // *J Psychosom Res.* — 2002;52(2):69-77. doi: 10.1016/S0022-3999(01)00296-3
19. Сметник В.П., Ткаченко Н.М., Глезер Г.А., Москаленко Н.П. Климактерический синдром. — М.: Медицина; 1988.
20. Brazier J.E., Harper R., Jones N.M., O’Cathain A., Thomas K.J., Usherwood T., Westlake L. Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care // *BMJ.* — 1992;305(6846):160-164. doi: 10.1136/bmj.305.6846.160.
21. Новик А. А. Исследование качества жизни в медицине: учебное пособие / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под ред. Ю. Л. Шевченко. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 304 с.
22. Guralnik J.M., Simonsick E.M., Ferrucci L., Glynn R.J., Berkman L.F., Blazer D.G., Scherr P.A., Wallace R.B. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission // *J Gerontol.* — 1994;49(2):M85-94. doi: 10.1093/geronj/49.2.m85.
23. Gallagher J.C., Yalamanchili V., Smith L.M. The effect of vitamin D supplementation on serum 25(OH)D in thin and obese women // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2013;136:195-200. doi: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.003
24. Macdonald H.M., Wood A.D., Aucutt L.S., Black A.J., Fraser W.D., Mavroei A., Reid D.M., Seccombe K.R., Simpson W.G., Thies F. Hip bone loss is attenuated with 1000 IU but not 400 IU daily vitamin D3: a 1-year double-blind RCT in postmenopausal women // *J Bone Miner Res.* — 2013;28(10):2202-2213. doi: 10.1002/jbmr.1959.
25. Binkley N., Lappe J., Singh R.J., Khosla S., Krueger D., Drezner M.K., Blank R.D. Can vitamin D metabolite measurements facilitate a «treat-to-target» paradigm to guide vitamin D supplementation? // *Osteoporos Int.* — 2015;26(5):1655-1660. doi: 10.1007/s00198-014-3010-0.
26. Mirhosseini N., Vatanparast H., Mazidi M., Kimball S.M. The Effect of Improved Serum 25-Hydroxyvitamin D Status on Glycemic Control in Diabetic Patients: A Meta-Analysis // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2017;102(9):3097-3110. doi: 10.1210/jc.2017-01024.
27. Zakharova I., Borovik T., Pludowski P., Tvorogova T., Solovyeva E., Sugyan N., Antonenko N., Balashova N., Kuular N., Marchenko V., Perova S., Prostatkova V., Simakova N., Simonenko I., Vasilyeva S., Mozhukhina M., Koroleva E., Rakhteenko A., Dmitrieva Yu., Klimov L., Kuryaninova V. Seasonality of Vitamin D Insufficiency in Children of Moscow // *American Journal of Pediatrics.* — 2017;3(6):83-88. doi: 10.11648/j.ajp.20170306.14.

28. Bevilacqua G., Laskou F., Clynes M.A., Jameson K.A., Boucher B.J., Noonan K., Cooper C., Dennison E.M. Determinants of circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and its association with musculoskeletal health in midlife: Findings from the Hertfordshire Cohort Study // *Metabol Open*. — 2021;12:100143. doi: 10.1016/j.metop.2021.100143.
29. Mitri J., Muraru M.D., Pittas A.G. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematic review // *Eur J Clin Nutr*. — 2011;65(9):1005-1015. doi: 10.1038/ejcn.2011.118.
30. Pittas A.G., Dawson-Hughes B., Li T., Van Dam R.M., Willett W.C., Manson J.E., Hu F.B. Vitamin D and calcium intake in relation to type 2 diabetes in women // *Diabetes Care*. — 2006;29(3):650-656. doi: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1961.
31. Mitri J., Dawson-Hughes B., Hu F.B., Pittas A.G. Effects of vitamin D and calcium supplementation on pancreatic β cell function, insulin sensitivity, and glycemia in adults at high risk of diabetes: the Calcium and Vitamin D for Diabetes Mellitus (CaDDM) randomized controlled trial // *Am J Clin Nutr*. — 2011;94(2):486-494. doi: 10.3945/ajcn.111.011684.
32. He S., Yu S., Zhou Z., Wang C., Wu Y., Li W. Effect of vitamin D supplementation on fasting plasma glucose, insulin resistance and prevention of type 2 diabetes mellitus in non-diabetics: A systematic review and meta-analysis // *Biomed Rep*. — 2018;8(5):475-484. doi: 10.3892/br.2018.1074.
33. Thanapluetiwong S., Chewcharat A., Takkavatakarn K., Praditpornsilpa K., Eiam-Ong S., Susantitaphong P. Vitamin D supplement on prevention of fall and fracture: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials // *Medicine (Baltimore)*. — 2020;99(34):e21506. doi: 10.1097/MD.00000000000021506.
34. Schietzel S., Fischer K., Brugger P., Orav E.J., Renerts K., Gagesch M., Freystaetter G., Stähelin H.B., Egli A., Bischoff-Ferrari H.A. Effect of 2000 IU compared with 800 IU vitamin D on cognitive performance among adults age 60 years and older: a randomized controlled trial // *Am J Clin Nutr*. — 2019;110(1):246-253. doi: 10.1093/ajcn/nqz081.
35. Guzek D., Kołota A., Lachowicz K., Skolmowska D., Stachoń M., Głabska D. Association between Vitamin D Supplementation and Mental Health in Healthy Adults: A Systematic Review // *J Clin Med*. — 2021;10(21):5156. doi: 10.3390/jcm10215156.
36. Motsinger S., Lazovich D., MacLehose R.F., Torkelson C.J., Robien K. Vitamin D intake and mental health-related quality of life in older women: the Iowa Women's Health Study // *Maturitas*. — 2012;71(3):267-273. doi: 10.1016/j.maturitas.2011.12.005.
37. Пестрикова Т.Ю., Ячинская Т.В. Колекальциферол как необходимый компонент комплексного лечения климактерического синдрома на фоне дефицита витамина D // *PMЖ*. — 2017. — № 15. — С. 1112-1115.
38. Попов А.А., Изможерова Н.В., Фоминых М.И. Оценка влияния приверженности рекомендациям по профилактике остеопороза на минеральную плотность костей предплечья и частоту коморбидной патологии в лечении остеопороза // *Остеопороз и остеопатии*. — 2009. — Т.12. — № 1. — С.23-26.
39. Carter G.D., Jones J.C., Shannon J., Williams E.L., Jones G., Kaufmann M., Sempos C. 25-Hydroxyvitamin D assays: Potential interference from other circulating vitamin D metabolites // *J Steroid Biochem Mol Biol*. — 2016;164:134-138. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.12.018.
40. УГ-141, от 25 марта 2020 г. О внесении изменений в Указ Губернатора Свердловской области от 18.03.2020 № 100-УГ «О введении на территории Свердловской области режима повышенной готовности и принятии дополнительных мер по защите населения от новой коронавирусной инфекции (2019-nCoV)».

Сведения об авторах:

Н.В. Изможерова — доктор медицинских наук, доцент
 А.А. Попов — доктор медицинских наук, доцент
 А.В. Рябинина — главный врач поликлиники
 А.А. Вихарева — ассистент кафедры
 Е.А. Сафьяник — старший преподаватель
 А.В. Спевак — аспирант

Information about the authors

Nadezhda V. Izmozherova — Doctor of Medicine, Associate Professor
 Artem A. Popov — Doctor of Medicine, Associate Professor
 Alla V. Ryabinina — Chief Physician
 Anna A. Vikhareva — Department assistant
 Elena A. Safianik — Senior Lecturer of the Department
 Alyona V. Spevak — Postgraduate Student

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 10.01.2022; одобрена после рецензирования 14.01.2022; принята к публикации 02.02.2022.
 The article was submitted 10.01.2022; approved after reviewing 14.01.2022; accepted for publication 02.02.2022.

АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

Г.А. Шишкина¹, Э.Г. Топузов², А.В. Петряшев³, Е.А. Ерохина⁴,
Ю.В. Плотников⁵, О.П. Серкова⁶, М.Б. Кравченко⁷, С.В. Исаев⁸

¹⁻⁸ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹ Galina.Shishkina@szgmu.ru

² Eskender.Topuzov@szgmu.ru

³ Aleksei.Petryashev@szgmu.ru

⁴ Elena.Erokhina@szgmu.ru

⁵ Urii.Plotnikov@szgmu.ru

⁶ sercovaolga@mail.ru

Аннотация

Введение. Пандемия COVID-19 внесла коррективы в деятельность системы здравоохранения. В том числе привела к сокращению сроков госпитализации. При хирургическом лечении больных колоректальным раком (КРР) возможность сокращения койко-дня ограничена. **Цель работы** — оценить результаты лечения больных КРР в период пандемии новой коронавирусной инфекции и до нее. **Материалы и методы.** Проведен анализ результатов лечения больных КРР, находившихся на лечении в клинике госпитальной хирургии им. В.А. Опеля в 2015 и 2020 годах. В группу А было включено 58 пациентов, проходивших лечение в 2020 г., в группу В — 44 пациента, лечившихся в 2015 г. В обеих группах преобладали пациенты со II стадией заболевания: в группе А — 31 больной (53,4%), в группе В — 19 (43,2%). **Результаты.** Средний срок госпитализации пациентов группы А составил 12 дней, группы В — 16 дней у пациентов с неосложненным послеоперационным периодом, при наличии осложнений — 31 день. В группе В с использованием лапароскопических технологий выполняли 47,7% оперативных вмешательств, в группе А данный показатель составлял 74,1%. В группе А осложнения в раннем послеоперационном периоде были выявлены у 8 пациентов (13,8%). В группе В осложнения диагностированы у 10 пациентов (22,7%). Выявлена тенденция на снижение частоты несостоятельности анастомоза в группе А. В группе В шести больным (85,7%) с развившимся данным осложнением потребовалось повторное оперативное лечение, а в группе А только двум пациентам (50%). **Обсуждение.** Результаты показывают эффективность рекомендаций по периоперационному ведению больных КРР, профилактике несостоятельности анастомоза. **Заключение.** На основе полученных результатов можно сказать, что в период пандемии удалось избежать снижения качества оказываемой хирургической помощи больным КРР. Внедрение рекомендаций по результатам исследований в данной сфере помогло добиться снижения частоты грозных послеоперационных осложнений (несостоятельности анастомоза).

Ключевые слова: колоректальный рак, несостоятельность анастомоза, COVID-19, хирургическое лечение колоректального рака.

Для цитирования: Анализ результатов лечения пациентов с колоректальным раком в условиях пандемии COVID-19 / Г.А. Шишкина, Э. Г. Топузов, А. В. Петряшев [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 57-62. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-57-62>.

@ Шишкина Г.А., Топузов Э.Г., Петряшев А.В., Ерохина Е.А.,
Плотников Ю.В., Серкова О.П., Кравченко М.Б., Исаев С.В.

ANALYSIS OF TREATMENT OUTCOMES OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER IN THE COVID-19 PANDEMICG.A. Shishkina¹, E.G. Topuzov², A.V. Petryashev³, E.A. Erokhina⁴, U.V. Plotnikov⁵, O.P. Serkova⁶, M.B. Kravchenko⁷, S.V. Isaev⁸¹⁻⁸ I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg, Russia¹ Galina.Shishkina@szgmu.ru² Eskender.Topuzov@szgmu.ru³ Aleksei.Petryashev@szgmu.ru⁴ Elena.Erokhina@szgmu.ru⁵ Urii.Plotnikov@szgmu.ru⁶ sercovaolga@mail.ru**Abstract**

Introduction. The COVID-19 pandemic has made adjustments to the health care system. Among other things, it has led to shortened hospital stays. In the surgical treatment of patients with colorectal cancer (CRC), the possibility of reducing the bed-day is limited. **The aim of the study** was to evaluate the results of treatment of CRC patients during and before the pandemic new coronavirus infection. **Material and methods.** We analyzed the results of treatment of patients with CRC who were treated at the Opiel Hospital Surgery Clinic in 2015 and 2020. Group A included 58 patients treated in 2020, Group B included 44 patients treated in 2015. Patients with stage II disease predominated in both groups: in group A — 31 patients (53.4%), in group B — 19 (43.2%). **Results.** The average period of hospitalization in the patients of the group A was 12 days, in the group B — 16 days in the patients with uncomplicated postoperative period, in case of complications — 31 days. In group B 47.7% of surgical interventions were performed using laparoscopic techniques, in group A this index was 74.1%. In Group A complications in the early postoperative period were detected in 8 patients (13.8%). In group B complications were diagnosed in 10 patients (22.7%). The incidence of anastomosis failure tended to decrease in group A. In group B six patients (85.7%) who developed this complication required repeated surgical treatment, and in group A only two patients (50%). **Discussion.** The results demonstrate the effectiveness of the recommendations for perioperative management of patients with CRC and prevention of anastomosis failure. **Conclusion.** Based on the results obtained, we can say that the quality of surgical care for patients with CRC was avoided during the pandemic. The implementation of research recommendations in this area has helped to reduce the incidence of serious postoperative complications (anastomosis failure).

Keywords: colorectal cancer; anastomosis leakage, COVID-19, colorectal resections.

For citation:

Analysis of treatment outcomes of patients with colorectal cancer in the COVID-19 pandemic / G. A. Shishkina, E. G. Topuzov, A. V. Petryashev [et al.] // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 57-62. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-57-62>.

ВВЕДЕНИЕ

Колоректальный рак является не только актуальным вопросом современной онкологии, но и одной из главных проблем общественного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения, рак ободочной и прямой кишки остается третьей по распространенности злокачественной опухолью после злокачественных новообразований легких и молочной железы (всего более 1,8 млн. случаев за 2018 год). На долю КРР приходится 10,2% всех типов опухолей в мире, он является второй по распространенности причиной смерти от рака (862 тыс. случаев за 2018 год) [1, 2, 3]. В нашей стране сохраняется высокий уровень заболеваемости и смертности от рака прямой и ободочной кишки. В 2018 г. выявлено более 41 тыс. новых случаев. В структуре онкологической заболеваемости в России рак толстой кишки занимает 3 место и составляет 11,5% [4, 5]. Хирургическое вмешательство остается основным методом лечения колоректального рака [4, 6-9].

Пандемия COVID-19 внесла коррективы в деятельность системы здравоохранения по всему миру. В связи с карантинными мероприятиями,

снижением социальной активности населения, ограничительными мерами произошло снижение объемов диспансеризации, плановых обследований, снизилась обращаемость пациентов за плановой медицинской помощью. Это привело к увеличению числа пациентов с осложнениями различных заболеваний, пациентов в более тяжелом общем состоянии [10, 11].

В то же время часть стационаров были переоборудованы под инфекционные. Другие столкнулись с проблемой перегруженности на фоне карантинных ограничений, временной приостановки плановой медицинской помощи, необходимости исключения проникновения и распространения инфекции в отделениях стационара. Все это привело в том числе к сокращению сроков госпитализации. При этом, независимо от диагноза, необходимо находить баланс между эффектом от проведенного лечения, при котором пациент без опасений может быть выписан на амбулаторное долечивание, и минимальным койко-днем.

При хирургическом лечении больных КРР врачи сталкиваются со значительным объемом оперативного вмешательства. После перенесенного оперативного вмешательства пациенты не-

которое время проводят в отделении интенсивной терапии. Несмотря на использование методик ускоренного восстановления (fast-track), внедрения новых методик оперирования, возможность сокращения сроков госпитализации у пациентов данной категории сильно ограничена [11, 12]. Радикальное сокращение койко-дня может иметь неблагоприятные последствия. В то же время сокращение сроков пребывания в стационаре поможет избежать дополнительных рисков инфицирования новой коронавирусной инфекцией, позволит увеличить оборот койки и оказать помощь большему числу больных.

Цель работы — оценить результаты лечения больных КРР в период пандемии новой коронавирусной инфекции и до нее.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ результатов лечения больных КРР и сравнение полученных результатов, которые получились на лечении в клинике госпитальной хирургии им. В.А. Оппея ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова в 2015 и 2020 годах.

Критериями включения в исследование являлись: госпитализация в плановом порядке для оперативного лечения КРР, проведение радикального или цитуредуктивного оперативного лечения с формированием анастомоза.

В группу А были включены 58 пациентов, прошедших лечение в 2020 г. У 18 пациентов (31%) группы А (12 женщин и 6 мужчин) опухоль локализовалась в прямой кишке. У 40 больных (69%) (22 женщины и 18 мужчин) злокачественное новообразование располагалось в ободочной кишке. Возраст больных в группе А варьировал от 32 до 87 лет. Средний возраст составил $66,55 \pm 11,98$ лет. Индекс коморбидности (CIRS) был $22,74 \pm 5,37$ балла.

В группу В были включены 44 пациента, лечившихся в 2015 г., из них 27 женщин (61,4%) и 17 мужчин (38,6%). У 20 больных (45,5%) (8 мужчин и 12 женщин) опухоль локализовалась в прямой кишке; в ободочной кишке — у 24 пациентов (54,5%) (9 мужчин и 15 женщин). Возраст больных группы В — от 44 до 81 года. Средний возраст составил $67 \pm 9,9$ лет. Индекс коморбидности (CIRS) был $21,07 \pm 5,88$ балла.

Объем предоперационного обследования в группах пациентов был идентичным в обеих группах. При этом в группе А практически все предоперационные исследования выполнялись на догоспитальном этапе, в то время как в группе В в ряде случаев они могли быть выполнены при поступлении больного в стационар [8, 13, 14].

У всех пациентов распространение опухолевого процесса оценивалось согласно классификации TNM. В группе А преобладали пациенты со II стадией заболевания (T3-T4N0M0): 12 больных (66,7%) с опухолью в прямой кишке и 19 человек (47,5%) с локализацией опухоли в ободочной кишке. В группе В большинство больных также были со II стадией заболевания (T3-T4N0M0) — 19 больных (43,2%): 10 больных с локализацией опухоли в прямой кишке (50%) и 9 с расположением опухоли в ободочной кишке (37,5%).

Обе группы были сопоставимы по возрасту ($p=0,83$), полу ($p=0,78$); локализации опухоли ($p=0,14$), в том числе с учетом полового состава в группах (у мужчин $p=0,14$; у женщин $p=0,74$); стадии заболевания ($p=0,48$); индексу коморбидности (CIRS) ($p=0,15$), в том числе с учетом локализации опухоли (у пациентов с локализацией опухоли

в прямой кишке $p=0,12$, у пациентов с локализацией в ободочной кишке $p=0,99$). Также объем оперативного вмешательства в обеих группах был идентичен. При распространении опухоли на соседние органы (T4 по классификации TNM) выполнялись резекции en-block.

В группах сравнения, сформированных в соответствии с целью и задачами исследования, был проведен анализ соответствия распределений количественных непрерывных показателей теоретическому распределению Гаусса. Полученные результаты показали, что в группах сравнения эмпирическое распределение соответствовало нормальному закону у показателей «возраст пациентов», «индекс коморбидности (CIRS)», «длительность госпитализации». Эти показатели представлены средним арифметическим значением (M) и стандартным отклонением (σ) в виде $M \pm \sigma$, для их сравнения применялся критерий Стьюдента с раздельным анализом вариаций. При межгрупповых сравнениях качественных признаков для оценки значимости различий применяли точный критерий Фишера (ТКФ) (двусторонний вариант). При проведении статистического анализа использовали пакет программ STATISTICA v. 10 (@ StatSoft). Различия считались статистически значимыми при достижении уровня значимости $p \leq 0,05$.

Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации, у всех пациентов, вошедших в исследование, получено информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе был оценен средний койко-день. В группе А средний срок госпитализации составил $12 \pm 1,68$ дней, в группе В — $16 \pm 3,7$ у пациентов с неосложненным послеоперационным периодом, а в случае наличия осложнений составил 31 день. Средний койко-день пациентов группы А был достоверно меньше ($p=0,00011$). Сокращение сроков госпитализации осуществлялось за счет сокращения сроков предоперационного периода, более широкого внедрения протоколов «fast-track» [12, 19], использования разработанных на базе университета рекомендаций по профилактике послеоперационных осложнений у больных КРР, ведению периоперационного периода, ранней диагностике послеоперационных осложнений, более широкого применения эндовидеохирургических технологий.

Так, в группе В только 47,7% оперативных вмешательств выполнялись с использованием лапароскопических технологий. В группе А этот показатель достиг 74,1%. В группе А достоверно чаще выполнялись эндовидеохирургические операции ($p=0,0077$). Использование лапароскопических методик оперирования доказано снижает интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде. При этом многочисленными исследованиями выявлено отсутствие влияния операционного доступа на частоту послеоперационных осложнений [8, 15-32].

В группе А осложнения в раннем послеоперационном периоде были выявлены у восьми пациентов (частота осложнений составила 13,8%). В группе В осложнения диагностированы у 10 пациентов (частота осложнений составила 22,7%). Можно увидеть снижение частоты осложнений у пациентов группы А по сравнению с группой В, однако различия статистически недостоверны ($p>0,05$) (табл.).

Таблица
Структура ранних послеоперационных осложнений

Осложнение	Количество пациентов				p
	Группа А		Группа В		
	абс.	%	абс.	%	
Несостоятельность анастомоза	4	6,9	7	15,9	0,2
Нагноение послеоперационной раны	2	3,4	1	2,2	1,0
Спаечная острая кишечная непроходимость	1	1,7	1	2,2	1,0
Кровотечение	1	1,7	1	2,2	1,0

Согласно полученным данным можно отметить тенденцию на снижение частоты несостоятельности швов анастомоза в группе А по сравнению с группой В (при этом различия статистически недостоверны). Несостоятельность анастомоза наблюдалась у пациентов с локализацией опухоли в левой половине толстой кишки, прежде всего, в прямой кишке. При этом, если среди пациентов группы В шести больным (85,7%) с развившимся данным осложнением потребовалось повторное оперативное лечение, то в группе А у двух больных отмечалась несостоятельность швов анастомоза класса А и В по классификации International Study Group of Rectal Cancer (ISGRC) [8, 33], и было достаточно проведения консервативных и малоинвазивных мероприятий. У двух пациентов группы А была диагностирована несостоятельность анастомоза класса С, что потребовало проведения повторных оперативных вмешательств. В связи с этим можно отметить тенденцию к снижению частоты развития несостоятельности анастомоза класса С, которая требует оперативного лечения ($p=0,07$).

Необходимо отметить, что в группе В один больной с развившейся несостоятельностью анастомоза умер (летальность при развитии осложнения составила 14,3%), в группе А летальных исходов не было. Однако, различия статистически недостоверны ($p>0,05$).

Выявлению несостоятельности швов сформированного анастомоза класса А и В по классификации ISGRC и снижению летальности способствовало использование рекомендаций на основе результатов исследований, проводимых в СЗГМУ им. И.И. Мечникова.

Не было выявлено достоверных различий между группами пациентов в отношении частоты развития кровотечения в послеоперационном периоде, спаечной острой кишечной непроходимости и нагноения послеоперационной раны.

Также были проанализированы результаты предоперационного обследования пациентов на предмет соответствия интраоперационным данным. При сравнении результатов лечения пациентов групп исследования была отмечена положительная тенденция в снижении количества случаев несоответствия дооперационных результатов обследований и послеоперационных данных (на 18,3%), однако различия статистически не достоверны ($p>0,05$). При этом достоверно реже стали отмечаться расхождения в отношении степени инвазии опухоли ($p=0,039$). Различия между остальными показателями были статистически недостоверны.

ОБСУЖДЕНИЕ

На данном этапе невозможно полностью оценить влияние пандемии COVID-19 на лечение пациентов с КРР. В отличие от литературных данных авторов Соединенного Королевства и Китая в нашем исследовании не было выявлено увеличения числа больных с более высокими стадиями заболевания или осложнениями КРР. Этот факт может быть объяснен тем, что в исследование вошли пациенты одной клиники, а анализ проводился относительно больных, госпитализированных в плановом порядке. Пациенты с осложненным течением КРР в большинстве своем поступают в экстренном порядке и чаще в скорпомощные стационары [10, 11].

В 2020 г. практически все предоперационные исследования были выполнены на догоспитальном этапе, что позволило разрабатывать оптимальную лечебную тактику еще до поступления больных в стационар. В свою очередь это приводит к перераспределению нагрузки на амбулаторное звено, что в условиях пандемии может приводить к увеличению сроков первичной диагностики и начала лечения. Подобная тенденция отмечена также в публикации коллектива авторов из Великобритании, литературных данных их КНР [10, 11].

Разработку лечебной тактики проводили с учетом результатов многочисленных исследований, направленных на снижение рисков развития послеоперационных осложнений, их лечения в случае возникновения, оптимизацию и индивидуализацию ведения больных в пред- и послеоперационных периодах. Использование эндовидеохирургических технологий доказано приводит к снижению интенсивности болевого синдрома в послеоперационном периоде. Все это в совокупности позволило снизить средний койко-день без отрицательного влияния на качество оказываемой помощи. При этом полученные данные согласуются с данными литературы в вопросе безопасности эндовидеохирургических технологий, менее интенсивным болевым синдромом при их использовании, увеличении доли подобных операций [6-9, 11, 12, 15, 19, 24, 27, 29].

По полученным результатам можно отметить тенденцию на снижение частоты развития несостоятельности анастомоза, в том числе, которая требует оперативного лечения ($p=0,07$). Этому способствовало внедрение клинических рекомендаций по профилактике несостоятельности анастомоза. Результаты исследования показывают эффективность предложенных методик. Подобные результаты отмечены и в ряде других публикаций, посвященных данной проблеме [7, 8, 12, 17, 18, 20-23, 33].

По результатам анализа представляется, что потенциально есть возможность дальнейшего сокращения длительности пребывания в стационаре. На данном этапе сокращение сроков госпитализации возможно за счет сокращения длительности выполнения гистологического исследования операционного материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период пандемии на фоне карантинных ограничений, сокращения сроков госпитализации удалось избежать снижения качества оказываемой хирургической помощи больным КРР. Более широкое внедрение рекомендаций по результатам исследований в данной сфере помогло добиться определенного снижения частоты грозных послеоперационных осложнений (несостоятельности анастомоза).

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Colorectal Cancer and Nutrition/ Kannan Thanikachalam, Gazala Khan // *Lancet*. — 2005.— Jan 8-14;365(9454) — P. 153-65.
2. Colorectal cancer/ Jürgen Weitz, Moritz Koch, Jürgen Debus, Thomas Höhler, Peter R Galle, Markus W Büchler// *World J Gastroenterol*.— 2014.— Dec 7;20(45) —P. 16964-75.
3. BRCA1 and BRCA2 mutations and the risk for colorectal cancer/ V Sopik, C Phelan, C Cybulski, S A Narod // *Asian J. Surg.*— 2018.— May;41(3) — P. 197-202.
4. Динамика заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от них в России / Д.Г. Заридзе, А.Д. Каприн, И.С. Стилиди // *Вопросы онкологии*. —2018. — Т.65, № 5. — С.578–591.
5. Мерабишвили, В.М. Онкологическая статистика (традиционные методы, новые информационные технологии) Часть I / В.М. Мерабишвили. — СПб.: «ИПК «Биконт», 2015. — 222 с.
6. Алексеев, М.В. Методы профилактики несостоятельности колоректального анастомоза (обзор литературы) / М.В. Алексеев, Ю.А. Шелыгин, Е.Г. Рыбаков // *Колопроктология*. —2015. — № 4(54). — С. 46–56.
7. Дифференцированный подход к формированию превентивных стом в хирургии рака прямой кишки /А.Ю. Навматуля [и др.] // *Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. —2016. — № 2. — С.54–57.
8. Петряшев А.В. Превентивные стомы в лечении колоректального рака : дис. ... канд. мед. наук: 14.01.17 / Петряшев Алексей Викторович. — СПб., 2018. — 142 с.
9. Место лапароскопических операций при раке ободочной и прямой кишок / А.М. Карачун [и др.] // *Практическая онкология*. — 2012. — Т. 13, № 4. — С. 261–268.
10. Impact of the COVID-19 pandemic on the detection and management of colorectal cancer in England: a population-based study/ Eva J A Morris, Raphael Goldacre, Enti Spata, Marion Mafham, Paul J Finan, Jon Shelton, Mike Richards, Katie Spencer, Jonathan Emberson, Sam Hollings, Paula Curnow, Dominic Gair, David Sebag-Montefiore, Chris Cunningham, Matthew D Rutter, Brian D Nicholson, Jem Rashbass, Martin Landray, Rory Collins, Barbara Casadei, Colin Baigent// *Support Care Cancer*. —2020.— May;28(5)— P. 2339-2350.
11. Организация лечебного процесса у больных колоректальным раком в условиях пандемии Covid-19 (обзор литературы)/ С.В. Чернышов, Е.М. Романова, М.А. Тарасов, С.А. Фролов, Е.Г. Рыбаков, Ю.Е. Ваганов// *Колопроктология*. —2021. — Т20, № 1. — М. 53–58.
12. Peri— and postoperative nutrition in colorectal cancer patients/ Stefan Reischl, Dirk F Wilhelm, Philipp-Alexander Neumann, Helmut Friess, Marc E Martignoni // *Lancet Gastroenterol. Hepatol*.— 2021.— Mar;6(3) — P. 199-208.
13. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT/ Shigeyoshi Kijima, Takahiro Sasaki, Koichi Nagata, Kenichi Utano, Alan T Lefor, Hideharu Sugimoto // *Surg. Clin. North Am.* — 2017. — Jun;97(3) — P. 503-513.
14. Imaging for Colorectal Cancer/ Yosef Nasser, Sean J Langenfeld // *Clin. Genet*. — 2015. — May;87(5) — P. 411-8.
15. Безопасен ли единый лапароскопический доступ в хирургии ободочной кишки? / Ю.А. Шелыгин, С.И. Ачкасов, О.И. Сушков, А.Г. Запольский // *Эндоскопическая хирургия*. —2014. — № 3. — С. 35–38.
16. Глушков, Н.И. Видеоассистированные операции в лечении осложненных форм рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста / Н.И. Глушков, Т.Л. Горшенин // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. — 2014. — Т.6, № 4. — С.7–11.
17. Несостоятельность колоректального анастомоза. Современное состояние проблемы (обзор литературы) / Д.В. Черданцев [и др.] // *Колопроктология*. —2015. —№ 4(54). — С. 57–64.
18. Попов, Д.Е. Факторы риска несостоятельности колоректальных анастомозов у больных раком прямой кишки (обзор литературы) / Д.Е. Попов // *Колопроктология*. —2014г. — № 2(48). — С. 48–56.
19. Топузов, Р.Э. Оптимизация показаний к применению лапароскопических технологий на хирургическом этапе лечения колоректального рака: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.17 / Топузов Рустем Эльдарович. — СПб., 2015. — 109с.
20. Факторы риска несостоятельности низких колоректальных анастомозов / М.А. Тарасов [и др.] // *Клиническая и экспериментальная хирургия журнал им. акад. Б.В. Петровского*. —2016. — № 2. — С 80–88.
21. Янушкевич, С.В. Протекция анастомозов в хирургии рака прямой кишки / С.В. Янушкевич, В.Ю. Янушкевич // *Новости хирургии*. —2017. — № 4. — С. 412–420.
22. Anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer with mesorectal excision: incidence, risk factors, and management / A. Tortorelli [et al.]// *The American surgeon*. —2015. — Jan; № 81(1). — P. 41–47.
23. Daams, F. Colorectal anastomotic leakage: aspects of prevention, detection and treatment/ F. Daams, M. Luyer, J.F. Lange// *World Journal of Gastroenterology*. —2013. — Apr 21; 19(15). — P. 2293–2297.
24. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASSIC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer/ D.G. Jayne, H.C. Thorpe, J. Copeland, P. Quirke, J.M. Brown, P.J. Guillou// *The British Journal of Surgery*. —2010. — Vol.97, № 11. — P.1638–1645.
25. Improving the outcomes in oncological colorectal surgery/ J.L. Van Vugt, K.W. Reisinger, J.P. Derikx, D. Boerma, J.H. Stoot// *World Journal of Gastroenterology*. —2014. — Sep 21; 20(35). — P. 12445–12457.
26. Jensen, C.C. Cost-effectiveness of laparoscopic vs open resection for colon and rectal cancer/ C.C. Jensen, L.M. Prasad, H. Abcarian// *Diseases of the Colon & Rectum*. —2012. — Vol.55(10). — P. 1017–1023.
27. Laparoscopic and open resection for colorectal cancer: an evaluation of cellular immunity/ C. Huang, R. Huang, T. Jiang, K. Huang, J. Cao, Z. Qiu// *BMC gastroenterology*. — 2010. — Vol.10. — P. 127.
28. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial/ J. Fleshman, D.J. Sargent, E. Green [et al.]// *Annals of Surgery*. —2007. — Vol.246(4). — P. 655–662. — Discussion 662–664.
29. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials/ S. Trastulli, R. Cirocchi, C. Listorti, D. Cavaliere, N. Avenia, N. Gulla, G. Giustozzi, F. Sciannameo, G. Noya, C. Boselli// *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. —2012. —Vol.14(6). — P. 277–296.
30. Laparoscopic-assisted versus open surgery for colorectal cancer: short— and long-term outcomes comparison/ A. Biondi, G. Grosso, A. Mistretta, S. Marventano, C. Toscano, S. Gruttadauria, F. Basile// *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques. Part A*. —2013. — Vol.23(1). — P. 1–7.
31. Major postoperative complications and survival for colon cancer elderly patients/ G. Grosso, A. Biondi, S. Marventano, A. Mistretta, G. Calabrese, F. Basile // *BMC surgery*. — 2012. — Vol.12(Suppl 1). — P. 520.
32. Major postoperative complications and survival for colon cancer elderly patients/ G. Grosso, A. Biondi, S. Marventano, A. Mistretta, G. Calabrese, F. Basile // *BMC surgery*. — 2012. — Vol.12(Suppl 1). — P. 520.
33. Clinical characteristics of anastomotic leakage after an anterior resection for rectal cancer by assessing of the international classification on anastomotic leakage/ K. Matsuda [et al.]// *Langenbecks Archives of Surgery*.—2015. — Feb;№ 400(2). — P. 207–212.

Сведения об авторах:

Г.А. Шишкина — доктор медицинских наук
Э.Г. Топузов — доктор медицинских наук
А.В. Петряшев — кандидат медицинских наук
Е.А. Ерохина — кандидат медицинских наук
Ю.В. Плотников — доктор медицинских наук
О.П. Серкова — лаборант кафедры
М.Б. Кравченко — ординатор
С.В. Исаев — ординатор

Information about the authors

Galina A. Shishkina — Doctor of Medicine
Eskender G. Topuzov — Doctor of Medicine
Aleksiej V. Petryashev — MD
Elena A. Erokhina — MD
Urij V. Plotnikov — Doctor of Medicine
Olga P. Serkova — Departmental technician
Marija B. Kravchenko — Resident
Sergej V. Isaev — Resident

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 08.12.2021; одобрена после рецензирования 04.02.2022;
принята к публикации 04.02.2022.
The article was submitted 08.12.2021; approved after reviewing 04.02.2022;
accepted for publication 04.02.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 1. С. 63-65.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, no 1. P. 63-65

Комментарий
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-1-63-65

**РЕДАКЦИОННЫЙ КОММЕНТАРИЙ К СТАТЬЕ ШИШКИНОЙ Г.А. С СОАВТОРАМИ
«АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19»**

Михаил Иосифович Прудков

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия
miprudkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>

Аннотация

В редакционном комментарии к статье «Анализ результатов лечения пациентов с колоректальным раком в условиях пандемии COVID-19» обсуждаются изменения, обусловленные пандемией COVID-19, произошедшие в контингентах больных колоректальным раком, и возможности интенсификации их хирургического лечения в условиях временного дефицита хирургических коек. Структура больных, оперированных в плановом порядке в условиях специализированного клинического отделения, не дает ответа на вопрос — изменилась или нет структура колоректального рака после наступления пандемии. При этом успешный опыт авторов по переходу на эндовидеохирургические операции и протокол «fast-track» свидетельствует об эффективности и безопасности интенсификации помощи больным колоректальным раком в условиях временного дефицита хирургических коек.

Ключевые слова: колоректальный рак, COVID-19.

Для цитирования: Прудков, М. И. Редакционный комментарий к статье Шишкиной Г.А. с соавторами «Анализ результатов лечения пациентов с колоректальным раком в условиях пандемии COVID-19» // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 63-65. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-63-65>.

@ Прудков М.И.

EDITOR'S COMMENTARY TO THE ARTICLE BY SHISHKINA G.A. ET AL. «ANALYSIS OF TREATMENT OUTCOMES OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC»

Mikhail I. Prudkov

Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
miprudkov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2512-2760>**Abstract**

The editorial comment to the article «Analysis of Treatment Outcomes of Patients with Colorectal Cancer in the Context of the COVID-19 Pandemic» discusses changes caused by the COVID-19 pandemic in the contingents of patients with colorectal cancer and possibilities of intensification of their surgical treatment in conditions of temporary shortage of surgical beds. The structure of the patients operated routinely in the conditions of the specialized clinical department does not answer the question whether the structure of colorectal cancer has changed after the pandemic. At the same time the successful experience of the authors concerning the transition to endovideosurgical operations and the «fast-track» protocol testifies to the effectiveness and safety of intensification of colorectal cancer patients care in the conditions of temporary shortage of surgical beds.

Keywords: colorectal cancer, COVID-19.**For citation:**

Prudkov, M. I. Editor's commentary to the article by shishkina G.A. et al. «Analysis of treatment outcomes of patients with colorectal cancer in the context of the covid-19 pandemic» // Ural medical journal. – 2022. – Vol. 21 (1). – P. 63-65. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-63-65>.

В статье Шишкиной Г.А. с соавт., поступившей в редакцию журнала, подняты большие и важные в практическом отношении вопросы — как отразилась пандемия на качестве оказания хирургической помощи больным колоректальным раком (КРР) и степени запущенности КРР.

Существует несколько основных видов хирургических стационаров, в которых оперируют пациентов с КРР. В их числе специализированные отделения колопроктологии в составе региональных онкологических центров, аналогичные отделения в составе общехирургических стационаров и хирургические отделения общей сети здравоохранения. Контингенты оперируемых в них больных существенно различаются.

Онкологические центры способны оказывать комплексную высокотехнологичную помощь таким больным. Они, как правило, работают в режиме планового госпиталя экспертного уровня. Поэтому больные с urgentными осложнениями опухолевого процесса (кишечная непроходимость, кишечное кровотечение, механическая желтуха) туда не поступают. В штатном расписании таких центров нет узких специалистов по диагностике и лечению коморбидной патологии, таких как кардиологи, кардиохирурги, аритмологи, неврологи, нефрологи, трансплантологи и т. п., что также ограничивает их возможности. В силу узкой специализации далеко не все онкологические центры широко используют методы эндовидеохирургии и протоколы ускоренного выздоровления.

Существуют также общехирургические центры экспертного уровня и специализированные колопроктологические отделения в составе многопрофильных больниц, также оказывающие преимущественно плановую хирургическую помощь. Они имеют более широкий спектр смежных специалистов, соответственно, лечат более

тяжелые контингенты больных с тяжелой сопутствующей патологией. Часть из них оказывает и неотложную помощь, что ведет к дальнейшему утяжелению контингента больных за счет поступлениями пациентов с urgentными осложнениями КРР, в том числе с онкологических приемов и перегоспитализаций из стационарных отделений онкологических центров.

Но наиболее тяжелые пациенты с самыми запущенными формами рака ободочной кишки поступают в общехирургические стационары. Бригада скорой помощи, прибывшая на вызов, не в состоянии дифференцировать причины перитонита, кишечной непроходимости или кровотечения. При возникновении непосредственной угрозы жизни пациента (септический шок, тяжелая кровопотеря, декомпенсированная кишечная непроходимость) врач скорой помощи обязан доставить пациента в ближайший общехирургический стационар даже при установленном диагнозе КРР.

В публикуемой статье речь идет о результатах планового лечения селективной группы больных КРР в общехирургическом стационаре экспертного уровня, госпитализированных для хирургического лечения до— и после начала пандемии COVID-19. Госпитализацию пациентов производили по одним и тем же показаниям. Поэтому структура контингента оперируемых больных после наступления пандемии не изменилась. Она и не могла измениться, если не менялись показания к госпитализации. Насколько это соотносится с общими изменениями в структуре КРР в условиях пандемии? В статье нет ответа. Нужна общая база данных из лечебных учреждений всех уровней и их системный анализ.

Следующий, не менее актуальный вопрос, поднятый в статье, — проблема временного дефицита хирургических коек. Действительно, зна-

чительную часть хирургических стационаров во всей стране пришлось перепрофилировать для оказания помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, поскольку именно они располагали достаточно мощными приемно-диагностическими и реанимационными отделениями, большим опытом оказания неотложной помощи с круглосуточным использованием аппаратов для рентгенологических и КТ-исследований. В результате возник дефицит хирургических коек, и возросла нагрузка на оставшиеся. Сокращения сроков стационарного лечения — один из путей решения, но возможно ли это без ухудшения качества помощи и насколько это осуществимо на практике?

Сведения об авторе:

М.И. Прудков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии, колопроктологии и эндоскопии, главный внештатный хирург-специалист Свердловской области и Уральского федерального округа

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflicts of interests.

Опыт клиники госпитальной хирургии им. В.А. Опеля ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова убедительно показывает, что видеолапароскопические операции и протоколы «fast-track» при строгом соблюдении показаний, действительно и значимо позволяют интенсифицировать плановое хирургическое лечение определенного контингента больных. При соблюдении показаний качество лечения не страдает, а улучшается. Методы минимизации хирургического лечения и программы ускоренного выздоровления, особенно в условиях пандемии COVID-19, заслуживают самого пристального внимания онкологов, хирургов и организаторов здравоохранения.

В заключение хотелось бы поздравить авторов с блестящими результатами и пожелать им дальнейших успехов.

Information about the author

M.I. Prudkov — Doctor of Medicine, Professor, Head of the Department of Surgery, Coloproctology and Endoscopy, chief freelance surgeon of the Sverdlovsk region and the Urals Federal District

СЕМЕЙНЫЙ СЛУЧАЙ МИОКЛОНУС-ЭПИЛЕПСИИ УНФЕРРИХТА–ЛУНДБОРГА

Борис Николаевич Бейн¹, Анна Вадимовна Городничева²

¹⁻² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

¹ beyn@rambler.ru

Аннотация

Введение. В статье представлено раритетное наблюдение семейного случая болезни Унферрихта-Лундборга, одного из вариантов миоклонус-эпилепсии, которая характеризуется гиперактивным состоянием корково-подкорковых двигательных механизмов, обуславливающих стационарный миоклонус подкоркового генеза и «запускающего» при его усилении генерализованные эпилептические припадки. В связи с малой частотой встречаемости ранее публиковались только одиночные наблюдения болезни Унферрихта-Лундборга. **Цель работы** — выделение клинических особенностей редкого семейного варианта миоклонус-эпилепсии Унферрихта-Лундборга в сравнении с проявлениями одиночных случаев, описанными в литературе. **Материалы и методы.** Представлен семейный случай заболевания у трех родных братьев, манифестировавший по мере достижения ими возраста дебюта болезни. Проанализирована родословная семьи в нескольких поколениях, дано описание жизни и проявлений заболевания каждого из братьев. Сопоставлена картина болезни единичных братьев и семиологии в единичных случаях миоклонус-эпилепсии. **Результаты и обсуждение.** На примере описания семейного случая заболевания подчеркивается значимость клинической характеристики, которая определяет дальнейшую стратегию диагностического поиска и применение инструментальных методов исследования. Помимо этого сбор жалоб, анамнеза, данные неврологического осмотра при диагностике болезни Унферрихта-Лундборга позволяют специалисту дифференцировать ее от различных вариантов наследственных миоклонус-эпилепсий (до 15 вариантов по данным литературы), схожесть симптоматики которых могут привести к ошибочной постановке диагноза. Проанализированы современные направления поддерживающей терапии болезни Унферрихта-Лундборга, позволяющие замедлить прогрессирующий характер неизлечимой патологии, дана характеристика действия отдельных препаратов. **Заключение.** Прослеживается ряд сходств и различий клинических проявлений миоклонус-эпилепсии Унферрихта-Лундборга при спорадических или семейном вариантах заболевания. Ведущая триада симптомов имеет хронологическое несовпадение инициации у отдельных больных и различное доминирование в каждом отдельном случае, что создает вариабельность заболевания.

Ключевые слова: миоклонус-эпилепсия Унферрихта-Лундборга, семейное наблюдение, дифференциальный диагноз, лечение.

Для цитирования: Бейн, Б. Н. Семейный случай миоклонус-эпилепсии Унферрихта–Лундборга / Б. Н. Бейн, А. В. Городничева // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 66-71. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-66-71>.

@ Бейн Б.Н., Городничева А.В.

A FAMILIAL CASE OF MYOCLONUS-EPILEPSY OF UNFERRICHT-LUNDBORGBoris N. Beyn¹, Anna V. Gorodnicheva²^{1, 2} Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, Ekaterinburg¹ beyn@rambler.ru**Abstract**

Introduction. The article presents a rare observation of a family case of Unverricht-Lundborg disease, a variant of myoclonus-epilepsy characterized by a hyperactive state of cortical-subcortical motor mechanisms that cause stationary myoclonus of subcortical genesis and «trigger» generalized epileptic seizures when it intensifies. Due to the low frequency of occurrence, only single observations of Unverricht-Lundborg disease have previously been published. **The aim** of this work was to highlight the clinical features of a rare familial variant of Unverricht-Lundborg myoclonus-epilepsy in comparison with the manifestations of single cases described in the literature. **Materials and methods.** We present a family case of the disease in three siblings, manifesting as they reached the age of disease debut. The family pedigree in several generations is analyzed, and the life and manifestations of the disease in each of the brothers are described. The disease pattern of single siblings and semiology in single cases of myoclonus epilepsy were compared. **Results and Discussion.** By the example of the description of a family case of the disease, the importance of clinical characteristics is emphasized, which determines the further strategy of diagnostic search and application of instrumental methods of investigation. In addition, the collection of complaints, history, and neurological examination data when diagnosing Unverricht-Lundborg disease allow a specialist to differentiate it from various variants of hereditary myoclonus-epilepsy (up to 15 variants according to the literature), the similarity of symptoms of which may lead to an erroneous diagnosis. Modern lines of supportive therapy of Unverricht-Lundborg disease, allowing to slow down the progressive nature of the incurable pathology, are analyzed, the characteristics of the action of individual drugs are given. **Conclusion.** There are a number of similarities and differences in the clinical manifestations of Unverricht-Lundborg myoclonus-epilepsy in sporadic or familial variants of the disease. The leading triad of symptoms has chronologically inconsistent initiation in individual patients and different dominance in each individual case, which creates variability in the disease.

Keywords: Unverricht-Lundborg myoclonus-epilepsy, family observation, differential diagnosis, treatment.

For citation:

Beyn, B. N. A familial case of myoclonus-epilepsy of Unverricht-Lundborg / B. N. Beyn, A. V. Gorodnicheva // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 66-71. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-66-71>.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Унферрихта-Лундборга (БУЛ) — наследственное заболевание из группы прогрессирующих форм миоклонус-эпилепсии, которые характеризуются генерализованными эпилептическими приступами, миоклониями и постепенным снижением интеллекта [1-12]. Кроме вариаций клинической картины, в последние десятилетия удалось выявить генетические anomalies: мутантный ген, названный EPM1, который локализован на хромосоме 21 и сцеплен с локусом 21q22.3 [13-15]. Данная генетическая аномалия приводит к дефициту белка цистатина-В-ингибитора лизосомальных цистинпротеаз, также известных как катепсины. Дисбаланс конкурентных ферментов способствует накоплению свободных радикалов, оксидантному стрессу нервной ткани и дегенеративному процессу вещества головного мозга [13]. Заболевание манифестирует чаще в интервале от 9 до 13 лет. Характерна клиническая триада признаков: стойкий миоклонус, генерализованные судорожные припадки, нерезко выраженная деменция. Предполагается ауто-сомно-рецессивный характер наследования, хотя в публикациях изложены только спорадические случаи заболевания [1-3, 10,13]. Ниже представлен семейный случай БУЛ.

Цель работы — выделение клинических особенностей редкого семейного варианта миоклонус-эпилепсии Унферрихта-Лундборга в срав-

нении с проявлениями одиночных случаев, описанными в литературе.

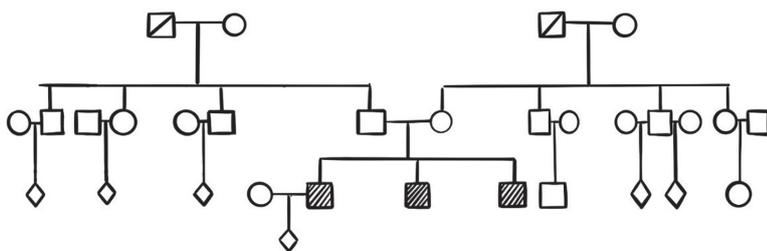
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализирован семейный случай болезни Унферрихта-Лундборга в семье трех родных братьев. Наследственность прослежена по линии отца и матери в трех поколениях. Проанализирован анамнез жизни, описана клиническая картина заболевания, представлены результаты описания неврологического статуса. Приведены результаты инструментальных исследований: ЭЭГ и электроэнцефалография.

На основании полученных данных трем братьям выставлен диагноз болезни Унферрихта-Лундборга. Исследование проведено в соответствии с этическими и юридическими нормами, в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации пересмотра 2013 года. Пациенты предоставили добровольное информированное согласие на проведение исследования и использование материалов в научных целях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Представлены пациенты — трое братьев, наследственность которых прослежена по линии отца и матери в нескольких поколениях (рис.).



Родословная семьи Ш. Родители здоровы; болезнь проявляет себя гнездно — у 3-х сыновей здоровых родителей. Остальные родственники и их дети (кузены и кузины больных мальчиков) анамнестически не обнаруживали признаков БУЛ. Возраст их превышал 16 лет. Ромбом обозначены двоюродные дети, у которых не удалось документально подтвердить пол

Пациент Сергей Ш., 20 лет. Первые симптомы заболевания появились в 13 лет, когда днем по пути в продуктовый магазин молодой человек упал, потерял сознание, наблюдались судороги в конечностях, напряжение тела, был доставлен в больницу. Подобный приступ повторился спустя год, после чего было замечено появление кратких подергиваний в различных частях тела и конечностях. Эти насильственные движения имели непостоянный, крупноразмашистый, несимметричный, беспорядочный характер. Генерализованные судорожные припадки продолжались не часто, преимущественно ночью, им предшествовало «предчувствие» в виде резкого учащения подергиваний, которые сливались в единую череду сокращений мышц. Иногда пациент успевал сказать: «Мама!», после чего наступала потеря сознания с общими судорогами. Подергивания на некоторое время прекращались, затем постепенно возобновлялись.

Со временем миоклонии стали затруднять повседневную деятельность пациента: мешать спуску по лестнице, передвижению. Речь стала носить толчкообразный характер, появилось псевдозаикание. Гиперкинез также усиливался при взгляде на Солнце, при волнении, на работе, при закрытии глаз.

Пациент женат, имеет годовалого ребенка. Со слов отца, ребенок «нервный». Сам больной отмечает снижение круга интересов, редко смотрит кино, книг не читает. Все свободное время проводит дома. Выполняет элементарную работу. Объективно: головной боли, менингеальных симптомов нет, неравномерность глазных щелей. Оживлены сухожильные и периостальные рефлексы. Тонус мышц дистоничен. Симптом Гордона-2. Частый спонтанный миоклонический гиперкинез в лице, мышцах языка, глотки, верхней части туловища и руках. Характер гиперкинеза двойного типа: крупноразмашистый, с перемещением конечности и мелкий, едва заметный, без движения.

Заключение психиатра: начальные признаки снижения личности. Для исключения малой хорей большой консультирован ревматологом. Данных за ревматизм нет.

Таким образом, у старшего брата прослеживаются проявления двух типов миоклонуса: эпилептического коркового и неэпилептического подкоркового. Подкорковый миоклонус провоцируется экзогенными факторами («светом солнца», «волнением», «работой»). Помимо этого, прослеживается миоклонус движения («при ходьбе, спуске по лестнице»).

Преимущественная локализация насильственных движений, что характерно для БУЛ, — верхние конечности, язык, лицо.

Имеется взаимосвязь миоклонуса и манифестации генерализованного судорожного припадка с утратой сознания (grand mal), проявляющаяся при учащении миоклонуса вплоть до «двигательной бури». Предполагается, что в этот момент перевозбуждение подкорковых моторных систем включает критическую активизацию коркового уровня с развитием генерализованных клонических судорог и утратой сознания. Межприступные нарушения указывают на преимущественное вовлечение стриопаллидарной системы и менее мозжечка. Корковые дисфункции проявляются постепенной деградацией двигательной активности (с упрощением двигательных программ) и мотивации.

Лечение включало постоянный прием фенобарбитала по 0,05 в табл. на ночь; пираретам по 0,2 утром и днем; глицин 0,1 под язык 3 раза в сутки; повторные курсы витамина В1 и В6 по 1 мл внутримышечно, между курсами — миллигамма по 1 драже 2 раза в день 1-2 месяца

Пациент Александр Ш., 16 лет. Родился недоношенным ребенком с массой тела 1 кг 900 г. Учится в школе без успехов, предметы не интересуют. Считает себя здоровым. Объективно: парез акта конвергенции слева и слабый центральный парез 7 и 12 нервов справа. Легкий акцент сухожильных рефлексов справа на фоне их общего оживления. Гиперкинез языка и вытянутых рук миоклонического характера, усиливающийся при закрытых глазах с элементами хореоформности.

На основании клинического обследования у пациента в течение нескольких лет определяется снижение качества учебного процесса, что взаимосвязано с падением интереса к обучению и знаниям вообще. Отмечается стереотипность двигательных схем, вялость. Объективно выявляются легкие симптомы пирамидной недостаточности в правых конечностях (возможно, отражение перинатальной патологии), а также наличие легкого гиперкинеза в лице и руках. Миоклонии усиливаются при закрытых глазах, имеются элементы хореоформности. Можно предполагать, с учетом заболеваемости братьев, инициальную стадию БУЛ (и в дальнейшем присоединение эпилептических припадков). Патология мозга подкрепляется картиной замедления ритма церебральных биопотенциалов.

Рекомендован прием пантогама по 0,5 в дозе 1/2 табл. утром и днем; глицин 0,1 под язык трижды в сутки — месячные курсы; миллигамма 1 табл. утром и вечером в течение 2-3 недель. Для контроля формирования эпилептиформной активности мозга — повторная запись ЭЭГ 2 раза в год

Пациент Петр Ш., 14 лет. Роды протекли без особенностей. Развивался в соответствии с возрастом. В последний год снизилась успеваемость в школе. В 13 лет в ходе туристического похода в палатке во сне случился судорожный припадок с потерей сознания. По возвращении домой во сне случился второй приступ с клоническими судорогами в лице и конечностях, лицо посинело. Амнезировал оба припадка. Объективно: выявляются непостоянные нистагмоидные подергивания глаз при взгляде вправо. Миоклонический гиперкинез

в языке, лице и вытянутых руках, особенно при закрытии глаз. Элементы хореоформности.

Очевидно, что заболевание началось год назад, но клиническая картина сформировалась полностью к 14 годам, включая пароксизмы типа grand mal, частые миоклонии в межприступном периоде и легкое понижение когнитивных функций.

Больному назначены постоянный прием бензонала 0,05 по ½ таблетки утром и вечером, пирацетам по 0,2 утром и днем длительно, повторные курсы пиридоксина и бенфотиамина по 1 таблетке утром в течение месяца.

Согласно результатам ЭЭГ исследования, у всех троих братьев отмечается отсутствие нормального альфа-диапазона (8-13 кол/сек) в структуре биопотенциалов. Доминирующим является нерегулярный тета-ритм частотой ниже 6 кол/сек, то есть замедленная базальная активность. На этом фоне возникают генерализованные вспышки тета— и дельта-групп волн и эпилептиформные комплексы «пик — медленная волна» высокой амплитуды. Снижена реакция на ритмическую фотостимуляцию. Гипервентиляция усиливает пароксизмальные явления. Замедление базальной активности и эпилептиформные разряды в ЭЭГ соответствуют ранним публикациям о подобных больных [1-3, 5, 16, 20].

По данным электронейромиографии с мышц верхних и нижних конечностей отмечены редкие, спонтанно возникающие в покое отдельные и групповые мышечные потенциалы повышенной амплитуды. При заданиях в положении лежа, с вытягиванием рук и ног вперед учащаются неритмические, беспорядочные залпы осцилляций с частотой исследования 1-3 в секунду, асинхронно в разных конечностях, отражающие миоклонические подергивания у пациентов.

Сведения о родителях. Отец больных, 43 года, работает кочегаром и разнорабочим. В детстве перенес заболевание с выпадением волос, при этом болела голова. Участник Великой Отечественной войны; имел ранение бедра с хронически текущим остеомиелитом кости. После войны регулярно употреблял алкоголь. Обычно запой продолжался по несколько дней, утром испытывал сильную дрожь в руках и теле. Дрожь бывала часто, состояние улучшалось после похмелья.

Иногда после значительной алкоголизации или при выходе из запоя испытывал устрашающие галлюцинации и сновидения (будто падает с горы вниз или другое). Повысилась толерантность к алкоголю (для опьянения доза достигала 1 или 1,5 литра водки). Дегradировал по интересам и в трудовой квалификации. К семье интереса не проявлял.

Явился в клинику по письму, в нетрезвом состоянии. Лицо одутловатое, выглядит старше своих лет. Гиперемия глаз. Зрачки узкие, вяло реагируют на свет. Черепные нервы — без нарушений. Парезов нет. Тонус мышц конечностей в норме. Сухожильные рефлексы вялые, патологических знаков нет. Периодически возникает крупноразмашистый тремор пальцев рук и головы ритмического характера. Дрожание незначительно усиливается при вытягивании рук и при пальценосовой пробе.

Мать больных детей содержит хозяйство дома, считает себя здоровой. При осмотре в клинике выявлены отдельные неврологические стигмы: легкая недостаточность мимических мышц, оживление сухожильных рефлексов, незначительное дрожание пальцев вытянутых рук. ЭЭГ исследо-

вание в норме, — доминирует модулированный альфа-ритм.

Таким образом, у родителей больных сыновей отсутствуют патогномоничные явления БУЛ, что предполагает передачу им патологического гена, скорее всего, от матери, являющейся родоначальником герединтарной патологии de novo.

Диагностика состояния родных братьев основывалась на патогномоничной для БУЛ триаде признаков:

1) генерализованные эпилептические судорожные припадки (типа grand mal) эпизодического характера;

2) изолированные частые короткие подергивания различных мышц лица и конечностей (преимущественно верхних конечностей), затрудняющих точные движения;

3) снижение интереса к обучению и остановка интеллектуального развития, постепенно приводящие к дементности.

Типичными являются дебют заболевания с 13 лет и взаимозависимость между подкорковым гиперкинезом, переходящим в эпилептический пароксизм.

Там, где нельзя вылечить заболевание в целом, возможно ослабить его проявления, в частности, эпилептические приступы и миоклонус, путем усиления компенсаторных механизмов головного мозга (метаболическая терапия).

Катамнез больных братьев продолжался два года. Под влиянием пролонгированной комплексной терапии у старшего брата частота ночных эпилептических судорожных припадков сократилась до одного-двух раз в неделю; отмечалась большая активность по хозяйству, помощь в семье. У младшего брата эпилептические приступы не повторялись на протяжении двух лет на фоне приема антиконвульсантов. У среднего и младшего братьев на фоне проведения ноотропной и метаболической терапии, глицина и бензобарбитала отмечено умеренное ослабление миоклонусов (акционных и спонтанных), а также большая социальная активность в школе и дома. В течение срока наблюдения заметных когнитивных нарушений не произошло.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приводимое наблюдение уникально тем, что в литературе неизвестны семейные случаи болезни Унферрихта-Лундборга: приводятся лишь примеры у отдельных разнополых пациентов [1, 3]. В нашем сообщении болезнь последовательно возникла с 13-летнего возраста у всех троих братьев-погодков. Это говорит о том, что унаследованное заболевание в данной семье сцеплено с полом. Это подкрепляется тем, что согласно родословной среди родных дядей и теток и их потомков больных нет.

Болезнь миоклонус-эпилепсия Унферрихта-Лундборга — раритетна: с 1960 года до настоящего времени в мировой литературе опубликованы сведения о 70 пациентах [1, 3]. Тем не менее, четкая триада ведущих признаков нозологии и дополнительные особенности течения (мягкость органической неврологической симптоматики и растянутость прогрессирования болезни, в том числе снижения умственной активности) позволили уже клинически дифференцировать БУЛ от других нозологических форм миоклонус-эпилепсии, а именно болезни Лафора, денто-рубро-паллидо-люсовской атрофии мозга и болезней

накопления (липофусциноза, сиалидоза, ганглиозидоза) и других. Это подтвердилось в нашем наблюдении у троих братьев.

Разумеется, сегодня клинические заключения дополняются применением современных технологий нейровизуализации мозга, регистрацией цифровой ЭЭГ [1, 3, 16-20] и направленным поиском генетического дефекта (верифицированного для БУЛ). Это используется при всех заболеваниях, где не установлены биологические и патологические маркеры, но методами молекулярной биологии возможно идентифицировать заболевание по месту генетического дефекта. Однако, несмотря на идентификацию гена, ответственного за болезнь Унферрихта-Лундборга, конкретные последствия локального дефекта цепи ДНК и, тем более, механизмы двигательных нарушений до сих пор фактически не известны [1, 3, 5, 9]. По косвенным данным предполагается нарушение серотонинергических механизмов, а также патология рецепторов бензодиазепина и глицина. Повлечены мембраны вакуоли клеток. В работе Koria M. (2007) [1], сравнивавшего методики позитронной эмиссионной томографии и МРТ-изображения мозга у больных БУЛ, было установлено увеличение функционирующих дофаминергических D2-рецепторов в стриатуме и таламусе. Поэтому в диагностике миоклонус-эпилепсии до настоящего времени опорным критерием нозологии является клиническая картина и особенности течения БУЛ. Проведение тщательного клинического дифференциального диагноза позволяет значительно сузить поиск генетического дефекта.

Хотя на сегодняшний день миоклонус-эпилепсия является неизлечимым и нарастающим заболеванием, доказана эффективность поддерживающей терапии у больных БУЛ [1, 3] при безотрывном использовании комплекса противоэпилептических средств и препаратов, облегчающих выраженность миоклонических подергиваний (кепра, топирамекс, высокие дозы пирасетама). Накоплен опыт применения более эффективных препаратов, кепра, топирамекс, высокие дозы ноотропила. Показано назначение больших доз нейротропных препаратов (антиоксидантов, активаторов энергетического метаболизма) для снижения темпа прогрессирования психической деградации, социальной активности пациентов. Нами отмечено положительное влияние сочетанного назначения барбитуратов и ноотропных средств и при семейном варианте БУЛ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин.-М., 2007.— 717 с.
2. Карлов В.А., Жидкова И.А., Мишина Е.Ю., Власов П.Н., Маргосюк Н.В., Тингаева Л.П., Перепелова Е.М., Перепелов В.А., Гладов Б.П., Труханов С.А. Болезнь Унферрихта-Лундборга у взрослой пациентки (клиническое наблюдение). Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2018;10(1S):56-61. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-56-616>.
3. Мухин К.Ю., Петрухин А.С., Холин А.А. Эпилептические энцефалопатии и схожие синдромы у детей. — М.: АртСервис Лтд, 2011. — 680 с.: ил.
4. Мухин К.Ю., Петрухин А.С. Эпилептология детского возраста.-М.: Медицина, 2000, 164-189.
5. Неврологические синдромы: Руководство для врачей / В.Л. Голубев, А.М. Вейн. — 2-е изд., доп. и перераб. — М.: МЕД-пресс-информ, 2007. — 736 стр.
6. Panayiotopoulos C.F. A clinical guide to epileptic syndroms and their treatment— Oxford: Bladon Medical Publishing, 2004. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-1S-56-61>
7. Anetta Lasek-Bal, Maria Lukasik, Amadeusz Zak, Anna Sulek, Magdalena Bosak. Unverricht-Lundborg disease: Clinical course and seizure management based on the experience of polish centers// Seizure. — v. 69. — 2019. — p. 87-91
8. Roger D. M. et al. Epileptic syndroms in Infancy, Childhood and Adolescence. London, John Libbey, 1992
9. Болезни нервной системы: руководство для врачей; в 2 т./ред. акад. Н.Н. Яхно, 2021 с. 143-150.

В последние годы интенсивно проводятся исследования, изучающие возможность коррекции генетической мутации с помощью «антисмысловой терапии». Методика использует внедрение в клетки пациентов олигонуклеотидов-корректоров. Эта процедура изменяет процесс сплайсинга (деструкции последовательностей триплетов ДНК) и ликвидирует мутационные участки пре-РНК [13-14]. Пока эти данные не вышли за пределы научных лабораторий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, прослеживается ряд сходств и различий клинических проявлений миоклонус-эпилепсии Унферрихта-Лундборга при спорадических или семейных вариантах заболевания. Анализ публикаций отдельных наблюдений и серии больных миоклонус-эпилепсией Унферрихта-Лундборга в литературе свидетельствовал о наличии у всех пациентов триады основных критериев заболевания (эпилептические припадки, изолированные распространённые миоклонии в верхней половине тела и интеллектуальное снижение пациентов). Замедленный темп снижения личности и интеллекта, который отмечается, как при спорадических, так и в описанном семейном варианте, в конечном итоге, обозначает четкий описательный рельеф миоклонус-эпилепсии Унферрихта-Лундборга, сужая круг возможных генетических аномалий. Однако стоит отметить, что ведущая триада симптомов имеет хронологическое несовпадение инициации у отдельных больных и различное доминирование в каждом отдельном случае, что создает вариабельность заболевания. Прослеженная клиническая закономерность имела место и в описанном семейном варианте заболевания у разных братьев. Можно сделать вывод о том, что характерные признаки присутствуют при полном раскрытии болезни, однако манифестация симптомов сохраняет индивидуальные особенности. Апробация нами симптоматической терапии в семейном случае БУЛ оказалась полезной в подавлении силы и частоты эпилептических припадков, тогда как высокие дозы ноотропных средств смягчали повторение миоклоний и их амплитуду, что позволяет говорить о необходимости разнонаправленного симптоматического лечения, а также о проведении исследований по поиску иных, более эффективных вариантов излечения наследуемой болезни Унферрихта-Лундборга.

10. Давиденков С.Н. Эпилепсия. Руководство по неврологии, 1960, т.6, с.257-321.
11. Диагностика и лечение эпилепсии у детей (ред. Темин П.А., Никанорова М.Ю.)— Можайск, Терра, 1997.
12. Engel J. Seizures and Epilepsy. Philadelphia, F.A. Davis, 1989.
13. Matos, L.; Duarte, A.J.; Ribeiro, D.; Chaves, J.; Amaral, O.; Alves, S. Correction of a Splicing Mutation Affecting an Unverricht-Lundborg Disease Patient by Antisense Therapy. Genes 2018, 9, 455. <https://doi.org/10.3390/genes9090455>
14. Beck-Managetta, Janz D., Hoeffmeister G. Genetic of the epilepsies/ Berlin, Heidelberg Springer-Verlag, 1989, 119-126
15. Simone L.L., Federico F., Tortolla P. Metabolic changes in neuronal migration disorders: evaluation by combined and proton MR spectrography. Epilepsy, 1999; 40: 872-879.
16. Bureau V., Tassinari S.A.J. et al. Epileptic syndroms in infancy, childhood and adolescence// Fourth ed., United Kingdom: John Libbey, 2005, p. 337-346
17. Ogino N., Ohtsuka Y., Yamatogi Y. Clinical— electroencephalic and long-term follow up study. Brain Dev. 1986, 8: 162
18. Гнездицкий В.В. Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография.— Таранрог, ТГРУ, 2000.— 636 с.
19. Aicardi J.J., Duncan C.A., Panayiotopoulos C.P.A. Absences and related epileptic syndroms. London, Churchill Livingstone, 1995
20. Мыслободский М.С. Гиперсинхронные ритмы коры больших полушарий.— М., Наука, 1999.
21. Гусев Е.И., Белоусов Ю.Б., Гехт А.Б. Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов.— Издательство «Речь», 2000.
22. Болдырев А.И. Психические расстройства у больных эпилепсией.— М.: Медицина, 2002.

Сведения об авторах:

Б.Н. Бейн — доктор медицинских наук, профессор
А.В. Городничева — студентка

Information about the authors

B.N. Beyn — Doctor of Medicine, Professor
A.V. Gorodnicheva — student

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 30.09.2021; одобрена после рецензирования 13.01.2022;
принята к публикации 02.02.2022.
The article was submitted 30.09.2021; approved after reviewing 13.01.2022;
accepted for publication 02.02.2022.

Уральский медицинский журнал. 2022. Т. 21, № 1. С. 72-76.
Ural medical journal. 2022; Vol. 21, no 1. P. 72-76

Клиническое наблюдение
УДК: 616.13-089.5
DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-1-72-76

ДЕКСМЕДОМИДИН В АНЕСТЕЗИИ ПЛАНОВОЙ ЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА

Артем Владимирович Царьков¹, Александр Львович Левит²

¹ ГБУЗ «Челябинская Областная Клиническая Больница», Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

¹ temiktsarkov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5919-9649>

² <https://orcid.org/0000-0002-9112-1259>

Аннотация

Введение. Эндоваскулярное стентирование коронарных артерий является эффективным, малоинвазивным и быстроразвивающимся методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС). Остается открытым вопрос по выбору препарата для адекватного и безопасного проведения мониторируемой седации у пациентов при данном виде хирургических процедур. **Цель исследования** — обсудить клинический случай применения дексмедетомидина при плановом эндоваскулярном стентировании коронарных артерий. **Материалы и методы.** Представлено описание клинического случая применения дексмедетомидина в анестезии при плановом стентировании правой коронарной артерии (ПКА), его анальгетический эффект при развитии диссекции правой коронарной артерии. **Результаты.** Пациент С., 72 года, после планового эндоваскулярного стентирования правой коронарной артерии 3 стентами на момент его поступления в отделение интенсивной терапии не отмечал наличие ангинозных болей и дискомфорта за грудиной. Пациент был переведен в профильное отделение через 8 часов после стентирования в стабильном состоянии. Не требовал обезболивания опиоидами в операционной и в отделении интенсивной терапии. Уровень кардиоспецифического тропонина Т в сыворотке крови через 6 часов после выполненного стентирования ПКА составил менее 0,2 нг/мл. На контрольной ЭКГ после проведения хирургической интервенции не было описано отрицательной динамики. **Обсуждение.** Дексмедетомидин обладает доказанным анальгетическим эффектом, благодаря прямому влиянию на периферическую нервную систему. **Заключение.** Применение дексмедетомидина имеет свое место в перипроцедурной седации у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановых рентгенэндovasкулярных стентированиях коронарных артерий, в том числе у пациентов со значительными (более 90%) и протяженными стенозами коронарных артерий. Клиническое применение дексмедетомидина при плановых малоинвазивных вмешательствах на коронарных артериях требует более пристального внимания и изучения.

Ключевые слова: дексмедетомидин, плановое эндоваскулярное стентирование коронарных артерий, мониторируемая седация.

Для цитирования: Царьков, А. В. Дексмедетомидин в анестезии плановой эндоваскулярной реваскуляризации миокарда / А. В. Царьков, А. Л. Левит // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 72-76. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-72-76>.

@ Царьков А.В., Левит А.Л.

DEXMEDETOMIDINE IN ANESTHESIA FOR PLANNED ENDOVASCULAR MYOCARDIAL REVASCULARIZATIONArtem V. Tsarkov¹, Aleksandr L. Levit²¹ Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russia² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia¹ temiktsarkov@rambler.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5919-9649>² <https://orcid.org/0000-0002-9112-1259>**Abstract**

Introduction. Endovascular stenting of coronary arteries is an effective, minimally invasive and rapidly developing method of coronary heart disease (CHD) treatment. The question regarding the choice of a drug for adequate and safe monitoring sedation in patients during this type of surgical procedures remains open. **The aim of the study** was to discuss a clinical case of dexmedetomidine in elective endovascular stenting of coronary arteries. **Materials and methods.** A clinical case of dexmedetomidine in anesthesia during elective stenting of the right coronary artery and its analgesic effect in the development of right coronary artery (RCA) dissection are described. **Results.** Patient S., 72 years old, after planned endovascular stenting of the right coronary artery with 3 stents at the time of his admission to the intensive care unit (ICU) had no angina pains and sternal discomfort. The patient was transferred to the specialized department 8 hours after stenting in a stable condition. Serum cardiospecific troponin T level was less than 0.2 ng/ml 6 hours after RCA stenting. No negative dynamics was described on the control ECG after surgical intervention. **Discussion.** Dexmedetomidine has a proven analgesic effect due to its direct effect on the peripheral nervous system. **Conclusion.** The use of dexmedetomidine has its place in periprocedural sedation in patients with coronary heart disease during planned endovascular coronary artery stenting, including patients with significant (over 90%) and extended coronary artery stenoses. The clinical use of dexmedetomidine in elective minimally invasive coronary interventions requires closer attention and study.

Keywords: dexmedetomidine, planned endovascular coronary stenting, monitored sedation.

For citation:

Tsarkov, A. V. Dexmedetomidine in anesthesia for planned endovascular myocardial revascularization / A. V. Tsarkov, A. L. Levit // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 72-76. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-72-76>.

ВВЕДЕНИЕ

Эндоваскулярное стентирование коронарных артерий является эффективным, малоинвазивным и быстроразвивающимся методом лечения ишемической болезни сердца (ИБС) и обеспечения адекватного кровотока по эпикардиальным венечным артериям [1, 2]. Безусловно, применение такого способа анестезиологического пособия, как мониторируемая седация, является оптимальной методикой при эндоваскулярной реваскуляризации миокарда [3]. Тем не менее, на сегодняшний момент остается открытым вопрос по выбору препарата для адекватного и безопасного проведения мониторируемой седации у пациентов при данном виде хирургических процедур [4–6].

Одним из вариантов препарата для мониторируемой седации с недавних пор можно рассматривать дексмедетомидин (дексдор) [5, 7, 8]. Согласно данным обзорных статей применение дексмедетомидина при плановых коронарных вмешательствах в условиях рентгенэндоваскулярной операционной может завоевать свою нишу для мониторируемой седации пациентов. К сожалению, на данный момент нет данных по изолированному применению дексмедетомидина как моно-препарата или компонента схемы для перипроцедурной седации у пациентов при плановых эндоваскулярных коронарных вмешательствах.

Цель исследования — обсудить клинический случай применения дексмедетомидина при плановом эндоваскулярном стентировании коронарных артерий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациент С. 72 лет поступил в кардиологическое отделение № 1 ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» 06.10.2021 года для проведения планового эндоваскулярного стентирования правой коронарной артерии.

Обратился с жалобами на периодические давящие боли за грудиной при обычных физических нагрузках, при ходьбе до 100 метров, которые купируются при остановке или при приеме нитроглицерина через 2-3 минуты; одышка смешанного характера при физических нагрузках, ходьбе до 200 метров, которая купируется при прекращении физической нагрузки.

Из анамнеза заболевания известно: повышение артериального давления на протяжении многих лет с максимальными цифрами АД: 170/90 мм рт. ст.

В 2002 году — острый инфаркт миокарда. В 2015 году выполнена открытая реваскуляризация миокарда в объеме маммарокоронарное шунтирование с передней межжелудочковой ветвью (ПМЖВ) левой коронарной артерии (ЛКА), аутовенозное секвенциальное аортокоронарное шунтирование с ветвью тупого края (ВТК) и огибающей ветвью левой коронарной артерии (ОВ ЛКА), аутовенозное аортокоронарное шунтирование с задней межжелудочковой ветвью правой коронарной артерии (ЗМЖВ ПКА). После открытой реваскуляризации отмечал улучшение клинического течения основного заболевания.

В сентябре 2021 года стал отмечать учащение ангинозных болей и нарушение толерантности к физической нагрузке. В связи с чем обратился к кардиологу поликлиники ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница» и был направлен на госпитализацию в кардиологическое отделение для проведения коронароангиографии и шунтографии с целью оптимизации терапии и определения дальнейшей тактики.

09.09.2021 выполнена коронароангиография с шунтографией, по данным которой: ствол левой коронарной артерии — протяженный стеноз до 90%; ПМЖВ ЛКА — протяженный стеноз до 70% с окклюзией в среднем сегменте и восстановлением дистального кровотока через маммарокоронарный шунт; ОВ ЛКА — выраженные атеросклеротические изменения на всем протяжении с максимальным стенозированием до 90%; ПКА — выраженные атеросклеротические изменения на всем протяжении с максимальным стенозированием до 90%. Аортокоронарный шунт с ВТК ЛКА — протяженный стеноз от устья до 80%; аортокоронарный шунт с ПКА — окклюзия в проксимальном сегменте; маммарокоронарный шунт с ПМЖВ ЛКА проходим на всем протяжении без признаков значимого стенозирования.

Основной диагноз при поступлении (06.10.2021) — ИБС. Стенокардия напряжения IIIФК. Постинфарктный кардиосклероз (ОИМ в 2002 году). МКШ с ПМЖВ, аутовенозное секвенциальное АКШ с ВТК и ОА. Аутовенозное АКШ с ЗМЖВ и 1 ДВ ПМЖВ от 17.02.2015 года. Гипертоническая болезнь III стадии, контролируемая, риск 4. ХСН I, фк 3.

Коморбидный фон:

1. Генерализованный атеросклероз. Окклюзия бедренных артерий с обеих сторон. XII 2Б ст. Стеноз правой ВСА 70%. ХСМН 3 ст.

2. Хронический гепатит умеренной степени активности лекарственного генеза на фоне длительного приема статинов.

3. Хронический бронхит курильщика, вне обострения.

На 07.10.2021 была запланирована плановая эндоваскулярная реваскуляризация правой коронарной артерии.

Пациент накануне осмотрен анестезиологом с целью предоперационной оценки рисков. Согласно шкале Американского Общества Анестезиологов (ASA), анестезиологический риск вмешательства составил 3.

Пациент подписал добровольное информированное согласие на проведение мониторируемой седации с применением дексмететомидина (дексдора). 07.10.2021 в 10:50 пациент доставлен в операционную. Обеспечен периферический венозный доступ, Гарвардский стандарт мониторинга пациента (ЭКГ, неинвазивное АД с 3-минутным интервалом измерения, SpO₂). Пациент не отмечал ангинозных болей и дискомфорта за грудиной. Исходный уровень высокоспецифичного сывороточного тропонина Т был ниже референсных значений (<0,29 нг/мл). Уровень сознания с оценкой по шкале RASS составил 0. Исходное артериальное давление — 199/81 мм рт. ст. (СрАД = 120 мм рт. ст.). Ритм сердца синусовый с частотой 73 в минуту. SpO₂ = 100%. Начата подача кислорода через назальные канюли со скоростью потока газа 5-6 л/мин.

После регистрации витальных показателей начато внутривенное введение дексмететомидина. Введена нагрузочная доза 0,4 мг/кг массы тела за 10 минут до начала инвазивной процедуры. Далее поддерживающая доза дексмететомидина составила 0,2-0,5 мкг/кг/час; корректировалась согласно

показателям гемодинамики и уровня седации по шкале RASS (целевой уровень составлял -1/-2 балла по RASS).

На этапе сосудистого доступа (катетеризация левой лучевой артерии) жизненные показатели не претерпели значительных изменений. АД = 202/74 мм рт. ст. (СрАД = 117 мм рт. ст.), ЧСС = 71 в минуту (ритм синусовый), SpO₂ = 100%. Уровень сознания пациента по шкале RASS составила на этом этапе 0.

На ангиографии ПКА отмечали протяженное диффузное кальцинированное атеросклеротическое поражение просвета артерии с максимальным пиком стеноза до 90% в проксимальной трети и до 95% в средней трети. Нативный кровоток по бассейнам левой и правой коронарных артерий представлены на рис. 1.

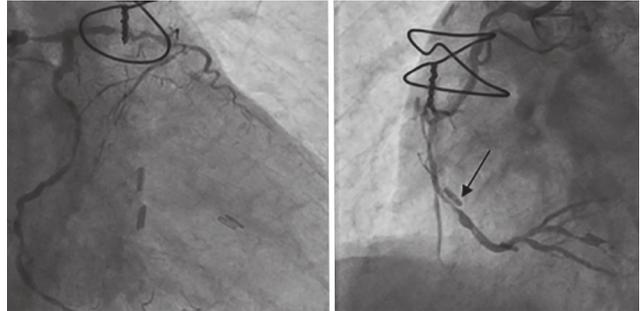


Рис. 1. Нативный кровоток пациента: а — по ЛКА, б — по ПКА

С целью подготовки артерии для ее последующего стентирования, выполнена ангиопластика баллонным катетером. После ангиопластики отмечается лимитирующая кровоток диссекция до уровня TIMI II (рис. 2).

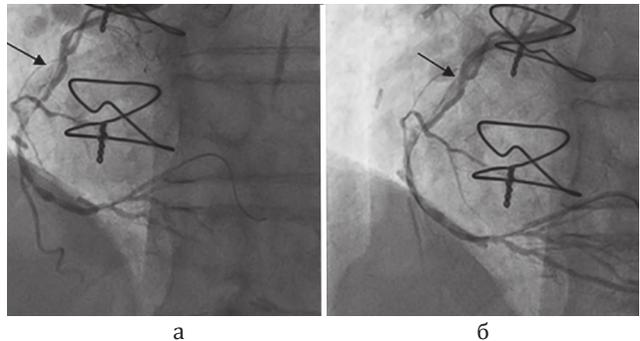


Рис. 2. Диссекция ПКА: а — первичный вид; б — конечный вид после баллонной ангиопластики перед установкой стентов

Ввиду выраженного концентрического кальциноза и большого объема атеросклеротических масс, для проведения стента был использован для дополнительной поддержки гайд-экстензор (рис. 3).

Учитывая технические сложности, время ограничения кровотока по ПКА составило 56 минут. На момент начала баллонной ангиопластики и на протяжении всего данного этапа пациент отмечал дискомфорт за грудиной по типу ангинозных болей с максимальной оценкой по цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) до 2 баллов, что не требовало дополнительного введения опиоидных анальгетиков с целью обезболивания пациента; продолжена внутривенная инфузия дексмететомидина. Выполнено стентирование ПКА 3 стентами (рис. 4).



Рис. 3. Установленный гайд-экстензор и ограничение проксимального кровотока по ПКА

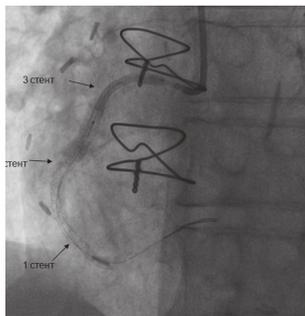


Рис. 4. Установка третьего (проксимального) стента в ПКА

Непосредственно на этапе стентирования витальные показатели достигли следующих значений: АД = 117/62 мм рт. ст. (СрАД = 80 мм рт. ст.), ЧСС = 61 в минуту (синусовый ритм), SpO₂ = 100%. Уровень седации по шкале RASS составляла — 1/-2 (легкая седация). Пациент не описывал дискомфортных ощущений за грудиной. Значение болевых ощущений по ЦРШ составило 0 баллов.

На момент окончания стентирования и прекращения седации дексмедетомидином (дексдором) в 12:20 07.10.2021 уровень седации пациента по шкале RASS составлял -1. Пациент субъективно не отмечал дискомфорта за грудиной по типу ангинозных болей. АД = 121/59 мм рт. ст. (СрАД = 80 мм рт. ст.). ЧСС = 61 в минуту (синусовый ритм), SpO₂ = 100%. Финальный кровоток по ПКА представлен на рис. 5.



Рис. 5. Окончательный кровоток по ПКА по завершении стентирования в разных проекциях

В 12:30 пациент С. был передан под наблюдение дежурного реаниматолога отделения интенсивной терапии для кардиологических пациентов ГБУЗ «Челябинская Областная Клиническая Больница» с уровнем сознания по RASS 0. АД = 137/65 мм рт. ст. (СрАД = 89 мм рт. ст.), ЧСС = 59 в минуту (ритм синусовый). SpO₂ = 100%. Пациент не отмечал дискомфорта за грудиной.

За процедуру суммарно введено 7500 ЕД гепарина. АВС на этапе стентирования составил более 250 секунд, что является достаточным уровнем гипокоагуляции при эндоваскулярном стентировании коронарных артерий. Общая продолжительность процедуры составила 95 минут.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациент С. после планового эндоваскулярного стентирования правой коронарной артерии тремя стентами на момент его поступления в отделение интенсивной терапии для динамического наблюдения не отмечал наличие ангинозных болей и дискомфорта за грудиной.

Пациент был переведен в профильное отделение через 8 часов после стентирования в ста-

бильном состоянии, не требовал обезболивания в отделении интенсивной терапии. Уровень кардиоспецифического тропонина Т в сыворотке крови через 6 часов после выполненного стентирования ПКА составил менее 0,2 нг/мл. На контрольной ЭКГ после проведения хирургической интервенции не было описано отрицательной динамики.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дексмедетомидин является агонистом α₂-адренорецепторов, который оказывает прямое действие на периферическую нервную систему, вызывая дозозависимое ингибирование С— и Аα-волокон нейронов [9, 10]. Активация альфа-2 адренорецепторов в периферической нервной системе вызывает ингибирование передачи ноцицептивных стимулов через задние рога спинного мозга [10, 11]. Альфа-2 адренорецепторы, находящиеся на пресинаптической мембране, ингибируют действие нейротрансмиттера норадреналина, вызывая гиперполяризацию мембраны нейрона и блокаду передачи болевых сигналов головному мозгу [12, 13]. Более того, дексмедетомидин усиливает действие такого нейромедиатора, как ацетилхолин, в спинальных интернейронах, способствуя повышению синтеза и эффективности монооксида азота (NO), который участвует в регуляции анальгезии [10, 14].

Результаты большого количества клинических исследований показывают, что интраоперационное применение дексмедетомидина может существенно снизить интенсивность постоперационной боли, частоту использования опиоидных анальгетиков и развитие неблагоприятных событий, связанных с применением опиоидных анальгетиков [15].

По запросу «дексмедетомидин» база научной электронной библиотеке eLIBRARY представляет 796 результатов из 38 164 214 на 05.12.2021 года. К сожалению, ни одна из работ не показывает применение дексмедетомидина у пациентов с ишемической болезнью сердца при плановых эндоваскулярных стентированиях коронарных артерий. По запросу «dexmedetomidine» на ресурсе PubMed найдено 7002 источника за все время и 3698 источников за последние 5 лет, что говорит об актуальности клинического использования и изучения данного лекарственного препарата в последнее время, 52,8% всех статей по препарату опубликовано за последние 5 лет, начиная с 1988 года. По запросу «dexmedetomidine procedural sedation» (дексмедетомидин при процедурной седации) ресурс PubMed предлагает 1 000 результатов за последние 5 лет из 2107 публикаций с 1991 года (47,46% публикаций). При этом исследований по данному препарату у взрослых пациентов (старше 18 лет) за последние пять лет опубликовано всего 279.

Большинство работ зарубежных и отечественных коллег посвящено роли дексмедетомидина в седации пациентов в отделении интенсивной терапии и синхронизации их с аппаратами искусственной вентиляции легких (ИВЛ); сравнительному анализу применения дексдора с другими седативными агентами и/или их сочетанию в «открытой» кардиохирургии, травматологии, урологии, гинекологии, офтальмологии, эндоскопической практике (бронхоскопия, гастроскопия, колоноскопия), экстренных вмешательствах на уровне приемного покоя стационара, при проведении инвазивных и неинвазивных диагностических процедурах (МРТ, транспищеводная эхокардиография).

В отношении применения дексмедетомидина в условиях рентгенэндоваскулярной операционной, есть небольшое количество публикаций по применению дексдора при транскатетерной имплантации аортального клапана [16–18], установке кардиостимуляторов [19].

К сожалению, на ресурсе PubMed по указанным выше запросам не было выявлено исследований, которые бы подчеркивали применение дексмедетомидина в качестве агента перипроцедурной седации у пациентов, нуждающихся в плановом стентировании коронарных артерий. Были найдены только обзорные статьи по возможности применения данного лекарственного препарата (дексмедетомидина) при плановых рентгенэндоваскулярных стентированиях коронарных артерий, как основного агента или компонента перипроцедурной седации. Авторы данных обзорных статей предлагают нишу для исследования данного препарата в условиях рентгенэндоваскулярной операционной у пациентов с ишемической болезнью сердца [3–5, 8, 10].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Алекян Б.Г. et al. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в Российской Федерации — 2019 год. // Эндоваскулярная хирургия. 2020. Vol. 7, № 2, Специальный выпуск. P. 5–230. DOI: 10.24183/2409-4080-2020-7-2S-S5-S230
2. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Vol. 25, № 11. P. 201–250. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4076
3. Whitehead N.J. et al. Sedation and Analgesia for Cardiac Catheterisation and Coronary Intervention. // *Hear. Lung Circ.* 2020. Vol. 29, № 2. P. 169–177. DOI: 10.1016/j.hlc.2019.08.015
4. Hayman M., Forrest P., Kam P. Anesthesia for Interventional Cardiology. // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2012. Vol. 26, № 1. P. 134–147. DOI: 10.1053/j.jvca.2011.09.004
5. Song J.W., Soh S., Shim J.-K. Monitored Anesthesia Care for Cardiovascular Interventions. // *Korean Circ. J.* 2020. Vol. 50, № 1. P. 1–11. DOI: 10.4070/kcj.2019.0269
6. Practice Guidelines for Moderate Procedural Sedation and Analgesia 2018. // *Anesthesiology.* 2018. Vol. 128, № 3. P. 437–479. DOI: 10.1097/aln.0000000000002043
7. Дексдор инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие — справочник препаратов и лекарств [Electronic resource]. URL: https://www.vidal.ru/drugs/dexdor_33956 (accessed: 04.11.2021).
8. Kemp M.E.A. Anaesthesia and the cardiac catheterisation laboratory // *South. African J. Anaesth. Analg.* 2018. Vol. 24, № 3. P. S109–S113.
9. Tang C., Xia Z. Dexmedetomidine in perioperative acute pain management: a non-opioid adjuvant analgesic // *J. Pain Res.* Dove Press, 2017. Vol. 10. P. 1899. DOI: 10.2147/JPR.S139387
10. Овечкин А.М. et al. Дексмедетомидин как компонент анестезии и перспективная основа схем безопиоидной анальгезии // Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2018. Vol. 12, № 2. P. 82–90. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2018-12-2-82-90>
11. Grewal A. Dexmedetomidine: New avenues // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* Wolters Kluwer — Medknow Publications, 2011. Vol. 27, № 3. P. 297. DOI: 10.4103/0970-9185.83670
12. Sadjak A. et al. Periphere analgetische Wirkung durch intraartikulär verabreichtes Clonidin // *Der Schmerz* 2005 204. Springer, 2006. Vol. 20, № 4. P. 293–299. DOI: 10.1007/S00482-005-0448-1
13. Khasar S. et al. Peripheral nociceptive effects of alpha 2-adrenergic receptor agonists in the rat // *Neuroscience.* Neuroscience, 1995. Vol. 66, № 2. P. 427–432. DOI: 10.1016/0306-4522(94)00562-J
14. Liang F. et al. Dexmedetomidine attenuates neuropathic pain in chronic constriction injury by suppressing NR2B, NF-κB, and iNOS activation // *Saudi Pharm. J. SPJ Off. Publ. Saudi Pharm. Soc. Saudi Pharm J.* 2017. Vol. 25, № 4. P. 649–654. DOI: 10.1016/J.JSPS.2017.04.039
15. Schnabel A. et al. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials // *Pain. Pain.* 2013. Vol. 154, № 7. P. 1140–1149. DOI: 10.1016/J.PAIN.2013.03.029
16. Mayr N.P. et al. Dexmedetomidine versus propofol-opioid for sedation in transcatheter aortic valve implantation patients: a retrospective analysis of periprocedural gas exchange and hemodynamic support // *Can. J. Anaesth. Can J Anaesth.* 2018. Vol. 65, № 6. P. 647–657. DOI: 10.1007/S12630-018-1092-4
17. Cristiano L. et al. Use of Dexmedetomidine in Transfemoral Transcatheter Aortic Valve Implantation (tf-TAVI) Procedures // *Adv. Ther. Adv Ther.* 2020. Vol. 37, № 5. P. 2337–2343. DOI: 10.1007/S12325-020-01342-W
18. Chen E.Y. et al. A Pilot Analysis of the Association Between Types of Monitored Anesthesia Care Drugs and Outcomes in Transfemoral Aortic Valve Replacement Performed Without General Anesthesia // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2018. Vol. 32, № 2. P. 666–671. DOI: 10.1053/JJVCA.2017.07.009
19. Ugata Y. et al. Periprocedural hypotension after conscious sedation versus local anesthesia during defibrillator implantation for left ventricular dysfunction: analysis of a national inpatient database in Japan // *Heart Vessels.* 2020. Vol. 35, № 1. P. 118–124. DOI: 10.1007/S00380-019-01462-6

Сведения об авторах:

А.В. Царьков — врач анестезиолог-реаниматолог
А.Л. Левит — доктор медицинских наук

Information about the authors

A.V. Tsarkov — anesthesiologist-intensivist
A.L. Levit — Doctor of Medicine

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 08.11.2021; одобрена после рецензирования 18.01.2022;
принята к публикации 02.02.2022.
The article was submitted 08.11.2021; approved after reviewing 18.01.2022;
accepted for publication 02.02.2022.

КИСТОЗНО-АДЕНОМАТОЗНАЯ МАЛЬФОРМАЦИЯ ЛЁГКОГО II ТИПА У НОВОРОЖДЕННОГО, ПРОБЛЕМЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

Евгений Вячеславович Шестак

ГБУЗ СО «Екатеринбургский клинический перинатальный центр», Екатеринбург, Россия
ФГБОУ ВО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия
shestakev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

Аннотация

Введение. Кистозно-аденоматозная мальформация (КАМ) — врожденный порок развития легких, являющийся результатом аномалий морфогенеза ветвления легкого на разных стадиях его, и на разных участках трахеобронхального дерева, с образованием кист. Частота КАМ составляет один случай на 8 300–35 000 живорожденных. Современная классификация выделяет четыре типа КАМ. **Цель работы** — проанализировать особенности течения заболевания и рентгенологические признаки, которые могут помочь врачу заподозрить наличие врожденных пороков развития легких у новорожденного на ранних стадиях проявления, обосновать дополнительные методы диагностики и своевременно избрать соответствующую тактику лечения. **Материал и методы.** В статье представлено клиническое наблюдение за новорожденным ребенком с КАМ II типа и сопутствующим заболеванием «ранний неонатальный сепсис». Используются медицинские документы, где представлены результаты клинического обследования, инструментальных (рентген, УЗИ, КТ) и лабораторных методов исследования. Приведены данные гистологического исследования биоматериала, полученного интраоперационно. **Результаты.** Приведен анализ динамики клинической и рентгенологической картины. На основании обследования выявлены врожденные пороки развития (ВПР), проведено оперативное лечение. Ребенок выписан из стационара на 35 сутки жизни в удовлетворительном состоянии. Проведен детальный разбор диагностических ограничений на каждом этапе жизни ребенка. **Обсуждение.** Диагностика КАМ на ранних этапах была затруднена не только в связи с характером порока, но и клиникой сепсиса, которая являлась ведущей в первые дни жизни. Морфология порока развития ведет к проблемам с его пренатальной диагностикой и отсутствием ясной рентгенологической и УЗИ-картины в постнатальном периоде. **Заключение.** В любом случае рецидивирующего синдрома утечки воздуха разумным видится проведение дифференциальной диагностики врожденных пороков развития легких и использование компьютерной или магнитно-резонансной томографии КТ или МРТ для точной визуализации.

Ключевые слова: кистозно-аденоматозная мальформация легкого, врожденный порок развития легкого, пневмоторакс, новорожденный, рентген, КТ.

Для цитирования: Шестак, Е. В. Кистозно-аденоматозная мальформация легкого II типа у новорожденного, проблемы ранней диагностики // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 77-84. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-77-84>.

@ Шестак Е.В.

CYSTIC ADENOMATOUS LUNG MALFORMATION OF TYPE II IN THE NEWBORN, PROBLEMS OF EARLY DIAGNOSIS

Evgenii V. Shestak

Ekaterinburg Clinical Perinatal Center, Ekaterinburg, Russia
Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia
shestakev@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3445-2956>

Abstract

Introduction. Cystic adenomatous malformation (CAM) is a congenital lung malformation resulting from abnormal morphogenesis of lung branching at different stages and in different parts of the tracheobronchial tree, with formation of cysts. The incidence of CAM is one case per 8,300-35,000 live births. The modern classification distinguishes four types of CAM. **The aim** of the work was to analyze the features of the course of the disease and radiological signs that can help the doctor to suspect the presence of congenital lung malformations in the newborn in the early stages of manifestation, justify additional diagnostic methods, and timely choose an appropriate treatment tactic. **Material and methods.** The article presents the clinical observation of a newborn infant with type II CAM and concomitant disease «early neonatal sepsis». Medical documents are used, where the results of clinical examination, instrumental (X-ray, ultrasound, CT) and laboratory methods of investigation are presented. Data of histological examination of biomaterial obtained intraoperatively are presented. **Results.** An analysis of the clinical and radiological dynamics is given. Based on the examination, congenital malformations were detected, and surgical treatment was performed. The child was discharged from the hospital on the 35th day of life in a satisfactory condition. A detailed analysis of diagnostic limitations at each stage of the child's life was conducted. **Discussion.** Diagnosis of CAM in the early stages was difficult not only because of the nature of the malformation, but also because of the clinic of sepsis, which was the leading one in the first days of life. The morphology of the malformation leads to problems with its prenatal diagnosis and the lack of a clear radiological and ultrasound picture in the postnatal period. **Conclusion.** In any case of recurrent air leak syndrome, differential diagnosis of congenital pulmonary malformations and the use of CT or MRI for accurate imaging seems reasonable.

Keywords: cystic adenomatous lung malformation, congenital lung malformation, pneumothorax, newborn, X-ray, CT scan.

For citation:

Shestak E. V. Cystic adenomatous lung malformation of type II in the newborn, problems of early diagnosis // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 77-84. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-77-84>.

ВВЕДЕНИЕ

Кистозно-аденоматозная мальформация (КАМ) — врожденный порок развития легких, являющийся результатом аномалий морфогенеза ветвления легкого на разных стадиях его, и на разных участках трахеобронхального дерева, с образованием кист [1, 2, 3]. Код по Международной классификации болезней 10-го пересмотра — Q33.0.

Данные крупных популяционных исследований показывают, что частота врожденных кист легких составляет один случай на 8 300–35 000 живорождений [4, 5]. На долю КАМ приходится 25% врожденных пороков развития (ВПР) легких, и большинство случаев обнаруживается в период новорожденности или на первом году жизни. Смертность от пренатально диагностированных КАМ широко варьирует и составляет от 9 до 49% [4, 6, 7].

Традиционно КАМ классифицировалась макроскопически по размеру кист и имела три типа (I, II и III) [8]. В настоящее время к классификации добавилось еще два типа (0 и IV), большинство источников объединяет КАМ с другими пороками в группу врожденных пороков развития легких и дыхательных путей [9, 10].

Тип 0 — самая редкая форма (1-3%), развивается из ткани трахеи и крупных бронхов [10]. По-

рок генерализованно поражает легкое, приводя к тяжелым дыхательным нарушениям. Прогноз неблагоприятный [5].

Тип I — наиболее распространенная форма, составляющая от 60 до 70%. Развивается из бронхиол разного порядка, часто ассоциируется с другими ВПР и характеризуется неблагоприятным прогнозом [11]. Для данного типа присуще наличие крупных единичных кист выстланных реснитчатым столбчатым эпителием. В 95% случаев поражается только одна доля легкого [5]. Вероятность пренатальной диагностики и тяжести клинических проявлений зависит от размера кист.

Тип II встречается в 15-20% случаев. Характеризуется наличием множества мелких кист от 0,5 до 2 см, выстланных кубическим или столбчатым эпителием, перемежающихся с нормальной легочной тканью [6]. Диагностика данного типа КАМ чаще всего происходит после рождения, с неблагоприятным прогнозом на фоне тенденции к росту кист и компрессии окружающих тканей.

КАМ типа III составляют от 5 до 10%. Характеризуется образованием множественных мелких кист до 0,5 см в диаметре из дистальных отделов трахеобронхального дерева, которые поражают большой объем — от доли до целого легкого. Кисты выстланы кубическим эпителием. Неиммунная водянка и гипоплазия легких часто сопровождает этот тип ВПР легких, с чем и связан частая

внутриутробная или ранняя постнатальная гибель ребенка [5, 12]

Тип IV составляет от 5 до 10% КАМ [5, 10]. Размер кист до 7 см. В отличие от предыдущих типов кист, микроскопически выстланных кубическим эпителием, данный тип состоит из уплощенных альвеолярных клеток и часто развивается совместно со злокачественными новообразованиями легких [5].

Цель работы — проанализировать особенности течения заболевания и рентгенологические признаки, которые могут помочь врачу заподозрить наличие ВПР легких у новорожденного на ранних стадиях проявления, обосновать дополнительные методы диагностики и своевременно избрать соответствующую тактику лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В статье представлено клиническое наблюдение за новорожденным ребенком. Использованы медицинские документы, где представлены результаты клинического обследования (физикальный осмотр, аускультация и др.), результаты инструментальных (рентген, УЗИ, КТ) и лабораторных методов исследования. Приведены данные гистологического исследования ткани легкого полученного интраоперационно. Информированное согласие законных представителей на обследование и лечение было получено.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Ребенок Н. родился в Екатеринбургском клиническом перинатальном центре в апреле 2021 года в сроке гестации 35 недель с массой тела 2 620 г и длиной тела 49 см.

У матери ребенка Н. в анамнезе три беременности и двое родов (в 2015 году — срочные абдоминальные роды, в 2016 году — медицинский аборт). Настоящая беременность протекала со следующими особенностями: в 10-11 недель анемия легкой степени; гипербилирубинемия; неспецифический вульво-вагинит; эктопия шейки матки, в 25 недель анемия легкой степени. Особенности течения родов: преждевременные абдоминальные роды (кесарево сечение) в 35 недель; рубец на матке; преждевременное излитие околоплодных вод. Иссечение кожного рубца. Безводный период: 11 ч 45 мин., воды светлые. Оценка по шкале Апгар 6/7 баллов.

В родильном зале: отсроченное пережатие пуповины через 1 минуту; помещен на открытое реанимационное место. Учитывая разлитой цианоз, стонущий характер дыхания с нарушениями биомеханики дыхания, начато проведение СРАР (continuous positive airway pressure (англ.) — постоянное положительное давление в дыхательных путях). Учитывая сохраняющуюся потребность в респираторной терапии, транспортирован в ОРИТН в условиях транспортного инкубатора на СРАР.

При поступлении в ОРИТН выставлен диагноз «транзиторное тахипноэ новорожденного»; «другие случаи недоношенности в 35 недель».

В первые сутки, учитывая прогрессирующие дыхательные нарушения, нарастание кислородной зависимости, ребенок переведен на продленную искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Установлен пупочный катетер и начата инфузионная терапия. Учитывая тяжесть состояния, а именно отрицательную динамику по дыхательной недостаточности, потребность в инвазивной

ИВЛ, срок гестации, определена высокая вероятность течения инфекционного процесса. Согласно локальному протоколу «ЕКПЦ», взят бактериологический посев крови и начата эмпирическая антибактериальная терапия.

На обзорной рентгенограмме грудной клетки — резкое снижение прозрачности легочных полей, что может соответствовать врожденной пневмонии (рис. 1). В возрасте одного часа жизни — отрицательная динамика за счет нарастания артериальной гипотензии. Проведена волемическая нагрузка, с целью инотропной поддержки назначен допамин. Учитывая артериальную гипотензию, рефрактерную к волемической нагрузке и инотропной поддержке, состояние расценено как дистрибутивный или септический шок, назначен адреналин с титрованием дозы, дексаметазон. С целью синхронизации ребенка с аппаратом ИВЛ и анальгезии назначен мидазолам и фентанил. Учитывая клинику шока, антибактериальную терапию, начата антимикотическая терапия. В возрасте шести часов жизни состояние остается крайне тяжелым, стабильное по гемодинамике. По респираторному статусу декомпенсирован. Сатурация лабильная на фоне ИВЛ с FiO₂ (фракция кислорода) 1.0, рентгенологическая картина без динамики, сохраняется резкое снижение прозрачности легочных полей, ребенок переведен на ВЧ ИВЛ (высокочастотная ИВЛ). По данным функциональной ЭХО КГ снижены потоки по магистральным сосудам, снижена фракция выброса до 45%. Допамин в терапии заменен на добутамин, продолжено титрование дозы адреналина. В динамике на рентгенологическом снимке пневматизация легких улучшилась (рис. 2).



Рис. 1. Рентгенологический снимок: первые сутки жизни, первый час жизни. Заключение рентгенолога: гомогенное затемнение легочных полей

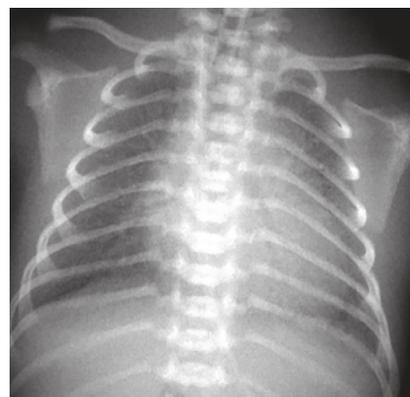


Рис. 2. Рентгенологический снимок: первые сутки, 10 часов жизни. Заключение рентгенолога: усиление сосудисто-интерстициального рисунка

На 2 сутки состояние крайне тяжелое за счет дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, относительно стабильное на фоне проводимой терапии. Учитывая картину левожелудочковой сердечной недостаточности по ЭХО КГ, доза добутамина увеличена до 20 мкг/кг/мин., начато снижение дозировки адреналина. Учитывая олигоурию, проведена ограниченная по объему волемическая нагрузка. К концу суток состояние с небольшой положительной динамикой за счет уменьшения кислородной зависимости, стабилизации гемодинамики, улучшения сократительной способности миокарда. Темп диуреза достаточный. Лабораторно: WBC 21×10⁹; HGB 172; PLT 264×10⁹; СРБ 0,8 мг/л; по газам крови метаболический ацидоз до pH 7,1 и BE (-14) с положительной динамикой. По данным НСГ: перивентрикулярная ишемия тяжелой степени.

Учитывая данные анамнеза, клинику шока в первые сутки жизни, тяжелые дыхательные нарушения, стойкий метаболический ацидоз, данные лабораторно-инструментальных методов обследования, выставлен диагноз: ранний неонатальный сепсис; септический шок; ишемия мозга; другие случаи недоношенности в 35 недель.

На третьи сутки состояние остается тяжелым, переведен на традиционную ИВЛ, продолжается анальгезия фентанилом. Гемодинамика стабилизируется добутамином, адреналином. Трофическое энтеральное кормление не усваивает (рис. 3).

На четвертые сутки продолжается ИВЛ, сохраняется кислородная зависимость. Гемодинамика стабилизируется добутамином, адреналин отменен. Состояние с резко отрицательной динамикой: снижение сатурации, ослабление дыхания

справа. На рентгенограмме грудной клетки — правосторонний пневмоторакс с признаками напряжения (рис. 4). Проведено дренирование правой плевральной полости, в четвертом межреберье по среднеаксилярной получен сброс воздуха. Установлен дренаж по Бюлау (рис. 5), состояние ребенка стабилизировалось.

В течение 5-8 суток состояние ребенка — с положительной динамикой. На традиционной ИВЛ, по дренажу сброс воздуха снижается (рис. 6). Седация и анальгезия отменены, гемодинамика стабильна цифры артериального давления 68/40 мм рт. ст. без вазоактивных препаратов. Энтеральное кормление усваивает.

На девятые сутки плевральный дренаж перекрыт на фоне отсутствия сброса воздуха. Через 4 часа после перекрытия дренажа на рентгенографии грудной клетки нарастание объема воздуха в плевральной полости, дренаж вновь открыт. Однократно произошел сброс воздуха. Учитывая уровень сознания, минимальные параметры ИВЛ, наличие самостоятельного дыхания, ребенок повторно экстубирован.

10 сутки. На рентгенограмме грудной клетки сохраняется небольшое количество воздуха, признаков напряжения нет (рис. 7). Учитывая отсутствие респираторных нарушений, нормальный газовый состав крови, отсутствие напряжения на рентгеновском снимке (парциальный пневмоторакс), и сброса воздуха по дренажу, принято решение удалить дренаж. При контрольном рентгенологическом исследовании в динамике количество воздуха в плевральной полости уменьшалось, признаков напряжения нет.



Рис. 3. Рентгенологический снимок: третьи сутки жизни. Заключение рентгенолога: усиление сосудисто-интерстициального рисунка



Рис. 4. Рентгенологический снимок: четвертые сутки жизни. Заключение рентгенолога: свободный газ в правой плевральной полости



Рис. 5. Рентгенологический снимок на четвертые сутки жизни: а — прямая проекция, б — боковая проекция.

Заключение рентгенолога: дренированный пневмоторакс справа; неравномерная пневматизация легочных полей



Рис. 6. Рентгенологический снимок на шестые сутки. Заключение рентгенолога: дренированный пневмоторакс справа; неравномерная пневматизация легочных полей



Рис. 7. Рентгенологический снимок на 10 сутки жизни. Заключение рентгенолога: свободный газ в правой плевральной полости; дренаж в правой плевральной полости



Рис. 8. Рентгенологический снимок на 14 сутки жизни. Заключение рентгенолога: свободный газ в правой плевральной полости

На 12 сутки ребенок в сознании, активный. Дыхание самостоятельное, проводится во все отделы, биомеханика не нарушена. Гемодинамика стабильная. Кормление усваивает по 45 мл через 3 часа, в объеме физиологической потребности. Стул самостоятельный. Мочится достаточно. Учитывая клиническую картину и лабораторные данные (ОАК и СРБ в норме, ПКТ (прокальцитонин) снизился в динамике с 14 до 0,07 нг/мл) антибактериальная терапия отменена. Для дальнейшего лечения ребенок переводится в ОПН (отделение патологии новорожденных). Вес при переводе 2361 г, убыль составила 9,8%.

На 13 сутки жизни в условиях ОПН ребенку проведена контрольная рентгенограмма, где обнаружено нарастание количества свободного газа в правой плевральной полости, без смещения средостения. Несмотря на то, что общее состояние и респираторный статус пациента не страдал, принято решение о его переводе в ОРИТН с целью динамического наблюдения. В условиях отделения реанимации проведена пункция правой плевральной полости, получен воздух.

На 14 сутки количество воздуха в плевральной полости вновьросло (рис. 8). Проведена консультация с детским хирургом. Для исключения врожденного порока развития легких и установления причины сохраняющегося СУВ (синдром утечки воздуха) принято решение провести КТ органов грудной клетки в условиях ОДКБ (областной детской клинической больницы). Учитывая нарастание объема воздуха и предстоящую транспортировку, ребенок переведен на ИВЛ, проведена анальгезия фентанилом, и в пятое межреберье по среднеаксиллярной линии установлен дренаж по Бюлау, однократно сбросился воздух. На рентгенографии грудной клетки воздуха в плевральной полости нет, легкое расправлено. Дренаж расположен корректно. По НСГ (нейросонография) в динамике: перивентрикулярная ишемия тяжелой степени; субэпендимальное кровоизлияние 1 степени справа с разряжением.

На 15 сутки жизни ребенок Н. в стабильном состоянии на ИВЛ, с открытым дренажом плевральной полости и отсутствием сброса воздуха переведен в ОДКБ. В этот же день проведена КТ органов грудной клетки: на серии КТ органов грудной

клетки с толщиной среза 1,5 мм видимые отделы скелета не изменены. В прикорневой зоне С1 и С3 верхней доли справа, парамедиастинально, визуализируются множественные разнокалиберные тонкостенные кисты размером от 5 до 13 мм. Суммарные размеры участка кистозной трансформации 28*14*26 мм. Также отмечается распространение воздуха вдоль сосудов правого корня, по типу интерстициальной эмфиземы. В переднем средостении справа свободный газ толщиной слоя до 15 мм. В правой плевральной полости газ толщиной до 3 мм. Дренаж в правой плевральной полости, до переднего отрезка 1 ребра. Заключение: Кистозно-аденоматозная мальформация верхней доли правого легкого II типа (рис. 9).

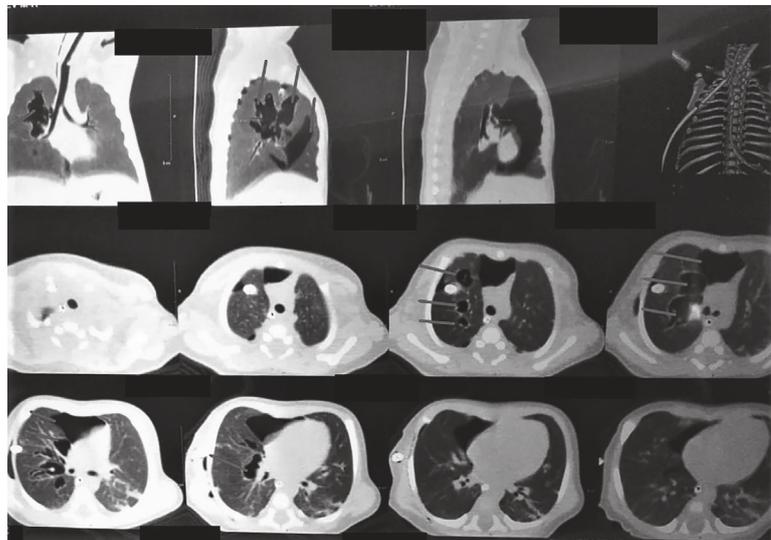


Рис. 9. КТ органов грудной клетки на 15 сутки жизни. Красными линиями отмечены кисты

За время нахождения пациента в ОРИТН ОДКБ, пневмоторакс сохранялся без тенденции к разрешению. На 22 сутки жизни после предоперационной подготовки, выполнено хирургическое лечение: торакоскопия справа; резекция верхней доли правого легкого (рис. 10).

По заключению гистологического обследования: фрагменты ткани легкого с участками выраженных дис- и ателектазов, очагово-сливными интраальвеолярными кровоизлияниями, отеком межуточной стромы с множеством полостей, выстланным мерцательным цилиндриче-

ским эпителием, между которыми определяются соединительнотканые прослойки и растянутые альвеолы; морфологическая картина не противоречит клиническому диагнозу и более соответствует КАМ II типа.

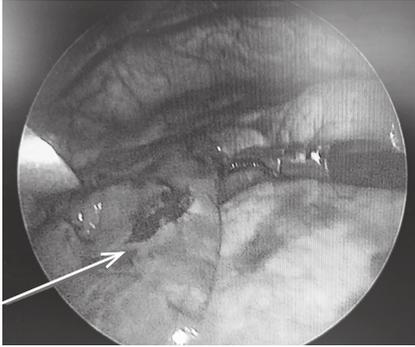


Рис. 10. Интраоперационная фотография. Стрелкой отмечена порочно развитая ткань легкого, отличная по цвету от здорового участка

После непродолжительного послеоперационного периода и наркотической анальгезией, ребенок переведен на обезболивание нестероидными противовоспалительными средствами, что позволило провести экстубацию на третьи сутки после операции. В этот же день после пробы с пережатием удален дренаж плевральной полости. На 26 сутки жизни ребенок переведен в отделение хирургии новорожденных. В течение нескольких дней сохранялась небольшая кислородная зависимость, без нарушений биомеханики дыхания. Ребенок выписан домой в удовлетворительном состоянии на 35 сутки жизни. Диагноз при выписке: Основное заболевание — врожденный порок развития: кистозно-аденоматозная мальформация верхней доли правого легкого. Осложнение — пневмоторакс справа (дренированный), пневмомедиастинум. Сопутствующие диагнозы: Реконвалесцент раннего неонатального сепсиса. Церебральная ишемия. Синдром двигательных нарушений по миотоническому типу. Фон: Недоношенность 35 недель.

ОБСУЖДЕНИЕ

Целью представления данного клинического случая является совместный поиск возможности более ранней диагностики, что позволит правильно установить диагноз, снизить количество медицинских вмешательств и провести своевременное оперативное лечение. На примере данного клинического случая ниже проведен анализ возникших проблем на каждом этапе жизни пациента.

Пренатальная диагностика является первым этапом возможного обнаружения ВПР легких и своевременного направления беременной на роды в перинатальный центр с наличием детской хирургической службы. Выявление КАМ по УЗИ имеет низкую специфичность и зависит от размера кист, может быть проведено, начиная со второго триместра [13, 14, 15]. В нескольких исследованиях предложена возможность применения методики, используемой для обнаружения врожденной диафрагмальной грыжи для выявления КАМ, а именно: расчет отношения площади легких к окружности головки плода [16, 17]. Так же в литературе имеется описание эффективного пренатального применения магнитно-резонансной томографии с целью верификации уже выявленного или подозреваемого по УЗИ порока. Несмотря на то, что в

представленном случае женщина прошла все три УЗИ скрининга, ВПР у плода выявлен не был. Как уже описано выше, КАМ II типа чаще всего выявляется постнатально, на фоне роста кист.

По данным литературы, клиническая картина КАМ характеризуется следующими проявлениями: дыхательные нарушения различной степени выраженности, спонтанный рецидивирующий пневмоторакс и присоединение инфекции дыхательных путей [18]. В зависимости от объема поражения, клинические проявления могут отсутствовать у 75% пациентов с пренатально диагностированной КАМ [12, 19, 20].

В представленном случае ребенок имел врожденный генерализованный инфекционный процесс, в том числе с поражением легких, клинической и рентгенологической картиной врожденной пневмонии. Развившийся на четвертые сутки пневмоторакс клиницистами был связан именно с повреждением легкого пневмонией. Тяжесть инфекции, жесткие параметры ИВЛ в первые трое суток жизни казались логичным объяснением причины рецидивирующего СУВ. Именно на этапе рецидива пневмоторакса, уместным выглядит более точечный сбор семейного анамнеза в разговоре с родителями ребенка. Выявление врожденных пороков развития, рака легких, эпизоды спонтанного пневмоторакса у родственников, можно также связать с КАМ [21]. Генетические предпосылки данного заболевания в настоящий момент не ясны, но продолжают изучаться [5].

К инструментальным методам диагностики в постнатальном периоде, относится в первую очередь рентген органов грудной клетки. На снимках можно однозначно определить только крупные кисты заполненные воздухом, или имеющие уровень жидкости. При втором типе КАМ можно увидеть более однородные мелкие кисты. Несмотря на достоверность рентгенологического метода при различных легочных патологиях, исследование F. Sauvat [22] показало нормальную рентген картину легких у 12 из 29 пациентов (41%) с пренатально диагностированной КАМ, и на КТ у 11 из 12 этих пациентов ВПР был подтвержден. В представленном случае, рентген картина характеризовалась, как врожденная пневмония в 1-3 сутки и не имела признаков очаговых изменений, что затруднило диагностику КАМ сразу после рождения. В дальнейшем все участки повышенной пневмотизации были связаны именно с СУВ и скоплением воздуха в прикорневой зоне. Ребенку регулярно проводились рентгенологические снимки в прямых и боковых проекциях, с целью исключения стояния дренажа в ткани легкого. Во всех случаях дренаж занимал корректное положение и функционировал без признаков повреждения легкого.

УЗИ легких проводилось пациенту Н. двумя врачами, как в первые дни, так и после развития СУВ, подозрений на порок развития легких не выявлено. УЗИ хоть и является перспективным методом диагностики патологии легких, но в настоящий момент полноценно он не вошел в рутинную практику неонатальных отделений, а в литературе не обнаружено достаточно данных, позволяющих корректно провести выявление КАМ по УЗИ [23].

КТ и МРТ являются общепринятым «золотым» стандартом диагностики как пренатально установленного ВПР легких, так и прижизненно диагностированного или подозреваемого порока [24, 25]. Как показано в представленном клиническом

случае, только КТ диагностика позволила точно установить диагноз и определить дальнейшую тактику лечения.

Консервативное лечение КАМ достаточно спорно, и описано в литературе только у пациентов с бессимптомным течением заболевания. Его положительной стороной является попытка избежать хирургической агрессии и возможных осложнений, связанных с анестезией, операцией и послеоперационным периодом. К недостаткам консервативного подхода относятся частые нагноения кист и рецидивирующие пневмонии у пациентов [26, 27]. Хирургическое лечение решает проблему с инфекцией и рассматривается также как профилактика возможной малигнизации кист [28]. У пациентов с бессимптомным течением срок планового оперативного вмешательства точно не определен и по разным источникам рекомендован от 1 до 12 месяцев жизни [29].

В случае пациента Н., клинические проявления в виде рецидивирующего пневмоторакса привели к выбору оперативной тактики лечения, что полностью соотносится с международными данными [30]. Однако, несмотря на то, что диагноз КАМ по КТ установлен на 15 сутки жизни, и имелись значительные дыхательные нарушения, операция проведена только через 7 дней (22 сутки жизни).

Как итог несвоевременной диагностики КАМ на этапе пре- и постнатального обследования, роды произошли в непрофильном стационаре, ребенок проходил лечение в двух клиниках и трех отделениях, и госпитализация заняла 35 дней, что, безусловно, сказывается на физическом и психологическом состоянии ребенка и матери.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика КАМ на ранних этапах была затруднена не только в связи с характером порока, но и клиникой сепсиса, которая являлась ведущей в первые дни жизни. Повреждение легких и персистирующий пневмоторакс, по мнению лечащих врачей, на начальных этапах лечения были следствием течения тяжелой врожденной пневмонии, как локального проявления генерализованного инфекционного процесса. Морфология порока развития ведет к проблемам с его пренатальной диагностикой и отсутствием ясной рентгенологической и УЗИ картины в постнатальном периоде. В любом случае рецидивирующего СУВ имеет смысл проводить дифференциальную диагностику с ВПР легких и для точной визуализации использовать КТ или МРТ.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Wilson RD, Hedrick HL, Liechty KW, Flake AW, Johnson MP, Bebbington M, Adzick NS. Cystic adenomatoid malformation of the lung: review of genetics, prenatal diagnosis, and in utero treatment. *Am J Med Genet A*. 2006;140(2):151–5.
2. Baird R, Puligandla PS, Laberge JM. Congenital lung malformations: informing best practice. *Semin Pediatr Surg*. 2014 Oct;23(5):270–7. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.09.007. Epub 2014 Sep 4. PMID: 25459011.
3. Shanti CM, Klein MD. Cystic lung disease. *Semin Pediatr Surg*. 2008 Feb;17(1):2–8. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2007.10.002. PMID: 18158136.
4. Laberge JM, Flageole H, Pugash D, Khalife S, Blair G, Filiatrault D, Russo P, Lees G, Wilson RD. Outcome of the prenatally diagnosed congenital cystic adenomatoid lung malformation: a Canadian experience. *Fetal Diagn Ther*. 2001 May-Jun;16(3):178–86. doi: 10.1159/000053905. PMID: 11316935.
5. Priest JR, Williams GM, Hill DA, Dehner LP, Jaffé A. Pulmonary cysts in early childhood and the risk of malignancy. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Jan;44(1):14–30. doi: 10.1002/ppul.20917. PMID: 19061226.
6. Usui N, Kamata S, Sawai T, Kamiyama M, Okuyama H, Kubota A, Okada A. Outcome predictors for infants with cystic lung disease. *J Pediatr Surg*. 2004 Apr;39(4):603–6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2003.12.001. PMID: 15065037.
7. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Oct;179(4):884–9. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70183-8. PMID: 9790364.
8. Stocker JT, Madewell JE, Drake RM. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. Classification and morphologic spectrum. *Hum Pathol*. 1977 Mar;8(2):155–71. doi: 10.1016/s0046-8177(77)80078-6. PMID: 856714.
9. Stocker JT. Congenital pulmonary airway malformation—new name for and an expanded classification of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Histopathology* 2002;41:424–431.
10. van Koningsbruggen S, Ahrens F, Brockmann M, Michalk D, Rietschel E. Congenital cystic adenomatoid malformation type 4. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Dec;32(6):471–5. doi: 10.1002/ppul.1160. PMID: 11747251.
11. Под ред. Ю.Ф. Исакова. Неонатальная хирургия. 1-е изд. М: «Династия» 2011, 311–332
12. Ruchonnet-Metrailler I, Leroy-Terquem E, Stirnemann J, Cros P, Ducoin H, Hadchouel A, Khen-Dunlop N, Labbé A, Labouret G, Lebras MN, Lezmi G, Madhi F, Salomon LJ, Thouvenin G, Thumerelle C, Delacourt C. Neonatal outcomes of prenatally diagnosed congenital pulmonary malformations. *Pediatrics*. 2014 May;133(5):e1285–91. doi: 10.1542/peds.2013-2986. PMID: 24777224.
13. Adzick NS, Harrison MR, Crombleholme TM, Flake AW, Howell LJ. Fetal lung lesions: management and outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Oct;179(4):884–9. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70183-8. PMID: 9790364.
14. Adzick NS, Harrison MR, Glick PL, Golbus MS, Anderson RL, Mahony BS, Callen PW, Hirsch JH, Luthy DA, Filly RA, et al. Fetal cystic adenomatoid malformation: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg*. 1985 Oct;20(5):483–8. doi: 10.1016/s0022-3468(85)80470-x. PMID: 3903097.
15. Taguchi T, Suita S, Yamanouchi T, Nagano M, Satoh S, Koyanagi T, Nakano H. Antenatal diagnosis and surgical management of congenital cystic adenomatoid malformation of the lung. *Fetal Diagn Ther*. 1995 Nov-Dec;10(6):400–7. doi: 10.1159/000264265. PMID: 8579779.
16. Baird R, Puligandla PS, Laberge JM. Congenital lung malformations: informing best practice. *Semin Pediatr Surg*. 2014 Oct;23(5):270–7. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.09.007. Epub 2014 Sep 4. PMID: 25459011.
17. Crombleholme TM, Coleman B, Hedrick H, Liechty K, Howell L, Flake AW, Johnson M, Adzick NS. Cystic adenomatoid malformation volume ratio predicts outcome in prenatally diagnosed cystic adenomatoid malformation of the lung. *J Pediatr Surg*. 2002 Mar;37(3):331–8. doi: 10.1053/jpsu.2002.30832. PMID: 11877643.
18. Parikh DH, Rasiah SV. Congenital lung lesions: Postnatal management and outcome. *Semin Pediatr Surg*. 2015 Aug;24(4):160–7. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2015.01.013. Epub 2015 Feb 3. PMID: 26051048.
19. Sauvat F, Michel JL, Benachi A, Emond S, Revillon Y. Management of asymptomatic neonatal cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg*. 2003 Apr;38(4):548–52. doi: 10.1053/jpsu.2003.50119. PMID: 12677563.
20. Aziz D, Langer JC, Tuuha SE, Ryan G, Ein SH, Kim PC. Perinatally diagnosed asymptomatic congenital cystic adenomatoid malformation: to resect or not? *J Pediatr Surg*. 2004 Mar;39(3):329–34; discussion 329–34. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2003.11.021. PMID: 15017547.

21. Priest JR, Watterson J, Strong L, Huff V, Woods WG, Byrd RL, Friend SH, Newsham I, Amylon MD, Pappo A, Mahoney DH, Langston C, Heyn R, Kohut G, Freyer DR, Bostrom B, Richardson MS, Barredo J, Dehner LP. Pleuropulmonary blastoma: a marker for familial disease. *J Pediatr* 1996;128:220–224
22. Sauvat F, Michel JL, Benachi A, Emond S, Revillon Y. Management of asymptomatic neonatal cystic adenomatoid malformations. *J Pediatr Surg*. 2003 Apr;38(4):548-52. doi: 10.1053/jpsu.2003.50119. PMID: 12677563.
23. Quercia M, Panza R, Calderoni G, Di Mauro A, Laforgia N. Lung Ultrasound: A New Tool in the Management of Congenital Lung Malformation. *Am J Perinatol*. 2019 Jul;36(S 02):S99-S105. doi: 10.1055/s-0039-1692131. Epub 2019 Jun 25. PMID: 31238368.
24. Kim WS, Lee KS, Kim IO, Suh YL, Im JG, Yeon KM, Chi JG, Han BK, Han MC. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: CT-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Jan;168(1):47-53. doi: 10.2214/ajr.168.1.8976918. PMID: 8976918.
25. Kim WS, Lee KS, Kim IO, Suh YL, Im JG, Yeon KM, Chi JG, Han BK, Han MC. Congenital cystic adenomatoid malformation of the lung: CT-pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 1997 Jan;168(1):47-53. doi: 10.2214/ajr.168.1.8976918. PMID: 8976918.
26. Singh R, Davenport M. The argument for operative approach to asymptomatic lung lesions. *Semin Pediatr Surg*. 2015 Aug;24(4):187-95. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2015.02.003. Epub 2015 Feb 27. PMID: 26051052.
27. Stanton M. The argument for a non-operative approach to asymptomatic lung lesions. *Semin Pediatr Surg*. 2015 Aug;24(4):183-6. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2015.01.014. Epub 2015 Feb 3. PMID: 26051051.
28. Baird R, Puligandla PS, Laberge JM. Congenital lung malformations: informing best practice. *Semin Pediatr Surg*. 2014 Oct;23(5):270-7. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2014.09.007. Epub 2014 Sep 4. PMID: 25459011.
29. Jelin EB, O'Hare EM, Jancelewicz T, Nasr I, Boss E, Rhee DS. Optimal timing for elective resection of asymptomatic congenital pulmonary airway malformations. *J Pediatr Surg*. 2018 May;53(5):1001-1005. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.02.032. Epub 2018 Feb 10. PMID: 29514740.
30. Muller CO, Berrebi D, Kheniche A, Bonnard A. Is radical lobectomy required in congenital cystic adenomatoid malformation? *J Pediatr Surg*. 2012 Apr;47(4):642-5. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2011.08.002. PMID: 22498375.

Сведения об авторе:

Е.В. Шестак — врач анестезиолог–реаниматолог, ассистент кафедры

Information about the author

E.V. Shestak — physician anesthesiologist-resuscitator, assistant of the department

Автор выражает благодарность Губиной Александре Михайловне за подготовку информационной базы, докторам ЕКПЦ Светлаковой Дарье Викторовне, Федотовой Ольге Игоревне, Баранец Елене Владимировне, докторам ОДКБ Швалеву Федору Михайловичу, Кабдрахмановой Ольге Танюхановне, Гек Екатерине Васильевне — за сбор данных и фотографий

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 03.12.2021; одобрена после рецензирования 07.02.2022; принята к публикации 07.02.2022.
The article was submitted 03.12.2021; approved after reviewing 07.02.2022; accepted for publication 07.02.2022.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ОЦЕНКУ ЭЛАСТИЧНОСТИ СОСУДИСТОЙ СТЕНКИ У БЕРЕМЕННЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙСветлана Олеговна Колобова ¹, Наталья Юрьевна Боровкова ²^{1, 2} ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия¹ svetlanakolobova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2994-836X>² borovkov-nn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7581-4138>**Аннотация**

Введение. Артериальная гипертензия (гипертоническая болезнь) — одна из наиболее распространенных соматических патологий в формировании заболеваемости у беременных женщин. Артериальная гипертензия увеличивает вероятность возникновения тяжелой преэклампсии, плацентарной дисфункции, замедления роста плода, преждевременных родов, материнской и перинатальной смертности, неврологических и кардиоваскулярных нарушений у новорожденных и отдаленных сердечно-сосудистых событий у женщины. Патогенез гестационных осложнений при артериальной гипертензии связан с нарушением плацентации, дисфункцией эндотелия, нарушением эластических свойств сосудистой стенки и до конца не изучен. Отсутствие на сегодняшний день прогностических тестов с достаточными чувствительностью и специфичностью, обеспечивающих раннюю диагностику и выявление риска развития больших акушерских синдромов у беременных с артериальной гипертензией, явились основанием для проведения настоящей работы. **Цель исследования** — усовершенствовать представление о клинической и прогностической роли эластичности сосудистой стенки у беременных с артериальной гипертензией. **Материалы и методы.** Проведен поиск публикаций и анализ литературных данных путем использования различных научных баз, включая Index Medicus, PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library и российские профильные журналы, касающиеся акушерства, гинекологии, кардиологии за последние 9 лет. **Результаты и обсуждение.** Анализ литературы позволил продемонстрировать высокое прогностическое значение изменения эластических свойств артерий в развитии сердечно-сосудистых событий у пациентов с эссенциальной гипертензией. Отражено, что развитие артериальной гипертензии уже на ранних стадиях сопровождается эндотелиальной дисфункцией, которая инициирует структурные изменения стенки артерий и снижение эластичности. Показано, что во время гестации у женщин с артериальной гипертензией на фоне повышения активности симпатического отдела вегетативной нервной системы имеет место нарушение эластических свойств артерий. **Заключение.** Роль состояния эластичности артерий в развитии больших акушерских синдромов у беременных с артериальной гипертензией значительна и заслуживает пристального внимания, поскольку эти нарушения нередко не прогнозируются во время анализа суточного профиля артериального давления и требуют для их подтверждения использования методов изучения жесткости артерий. Рассматриваются перспективы изучения эластических свойств сосудистой стенки для раннего прогнозирования риска нарушений и оптимизации ведения гестации у женщин с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, эластичность сосудистой стенки, преэклампсия, прогнозирование риска.

Для цитирования: Колобова, С. О. Современный взгляд на оценку эластичности сосудистой стенки у беременных с артериальной гипертензией / С. О. Колобова, Н. Ю. Боровкова // Уральский медицинский журнал. — 2022. — Т. 21, № 1. — С. 85-91. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-85-91>.

@ Колобова С.О., Боровкова Н.Ю.

CURRENT VIEWS ON THE ASSESSMENT OF VASCULAR WALL ELASTICITY IN PREGNANT WOMEN WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Svetlana O. Kolobova ¹, Natal'ja U. Borovkova ²

^{1, 2} Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

¹ svetlanakolobova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2994-836X>

² borovkov-nn@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7581-4138>

Abstract

Introduction. Arterial hypertension is the most common somatic pathology in pregnant women. Arterial hypertension is a factor of high risk for the development of severe preeclampsia, placental insufficiency, intrauterine growth restriction, premature birth, maternal and perinatal mortality, nervous disorder and vascular heart disease of newborns and women's distant cardiovascular disorders. The pathogenesis of gestational complications is associated with pathology of placentation, endothelial dysfunction and a decrease in vascular elasticity. The pathogenesis has not studied yet. Nowadays there are no tests with enough sensitivity and specificity ensuring early diagnostics and risk identification at development of great obstetric syndromes. **Aim of the study** was to improve our understanding about a clinical and prognostic role of vascular wall elasticity in pregnant women with arterial hypertension. **Materials and Methods.** We searched publications and analyzed literature using various scientific databases, including Index Medicus, PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library and Russian scholarly journals related to obstetrics, gynecology, cardiology for the last 9 years. **Results and Discussion.** Today changes in the elastic properties of arteries is a modern marker of a high risk of cardiovascular events in patients with essential hypertension. Endothelial dysfunction develops already in the early stages of arterial hypertension and initiates structural changes in the vascular wall and an increase in arterial stiffness. High activity of the sympathetic nervous system is the cause of changes in the elastic properties of arteries in pregnant women with arterial hypertension. **Conclusion.** The role of vascular wall elasticity in pregnant women with arterial hypertension is of tremendous importance and deserves close attention. The study of elastic properties of vessels is relevant for assessing the risk of gestational complications in pregnant women with arterial hypertension.

Keywords: pregnancy, arterial hypertension, endothelial dysfunction, vascular elasticity, preeclampsia, risk prediction.

For citation: Kolobova, S. O. Current views on the assessment of vascular wall elasticity in pregnant women with arterial hypertension / S. O. Kolobova, N. U. Borovkova // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 85-91. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-1-85-91>.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) — одна из актуальных проблем клинической медицины, поскольку значительно повышает риск сердечно-сосудистых катастроф и смертности. Одной из современных задач кардиологии является поиск ранних предикторов нарушений органов-мишеней при АГ — сердца, почек, головного мозга, кровеносных сосудов [1, 2].

АГ (гипертоническая болезнь) — одна из наиболее распространенных соматических патологий в формировании заболеваемости у беременных. АГ — повышение уровня АД $\geq 140/90$ мм рт. ст., определяемое до наступления беременности или до 20 недель ее развития. АГ, диагностированная после 20 недель и не исчезающая в течение 12 недель после родов, также классифицируется как существовавшая ранее АГ, но уже ретроспективно.

За последние двадцать лет частота АГ возросла на 40-50% как в мире, так и в России, что объясняется ростом среднего возраста первородящих, ожирения, проведения вспомогательных репродуктивных технологий [3, 4, 5, 6]. За последние пять лет показатель АГ в структуре заболеваемости беременных составляет в Российской Федерации 5,77-6,91%, в Приволжском Федеральном округе — 5,78-6,81%, в Нижегородской области — 8,40-11,81% к числу закончивших беременность и

не имеет тенденции к снижению (Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации, 2016-2019).

АГ у беременных представляет междисциплинарную проблему кардиологии и акушерства, поскольку ведет к неблагоприятному течению гестационного процесса и перинатальной патологии. АГ у беременных служит условием высокого риска преэклампсии, плацентарной недостаточности, замедления роста плода, преждевременных родов, обуславливающих высокую материнскую и перинатальную смертность [3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13].

В связи с этим в последние годы значительно возросло внимание ученых к прогнозу формирования осложнений гестации с целью разработки и своевременного проведения профилактических мероприятий у беременных с АГ. Данной проблеме посвящено много работ и многоцентровых исследований по изучению прогностической ценности биохимических и клеточных маркеров, показателей эхографических, доплерометрических и других инструментальных исследований. Однако, на сегодняшний день окончательно не разработано ни одного достоверного прогностического критерия, который может обладать высокой чувствительностью и специфичностью, представлен в

ранние сроки гестации, позволяет дифференцировать разные формы гипертензивных расстройств и не обнаруживается при физиологическом течении беременности. Все вышеизложенное послужило причиной проведения настоящего аналитического обзора литературы по поиску ранних прогностических маркеров гестационных осложнений при АГ, который остается актуальным вопросом современного акушерства и кардиологии.

Цель исследования — усовершенствовать представление о клинической и прогностической роли эластичности сосудистой стенки у беременных с артериальной гипертензией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методологическая база исследований основывалась на анализе состояния проблемы путем использования различных баз литературных данных, включая Index Medicus, PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library и публикаций в российских профильных журналах по акушерству, гинекологии, кардиологии за последние 9 лет. Произведен отбор для анализа только полнотекстовых оригинальных статей с результатами исследований, а также систематических обзоров. Выбранные литературные данные систематизировались и в дальнейшем использовались для подготовки настоящего обзора.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Аспекты жесткости сосудистой стенки у пациентов с эссенциальной АГ

В современной кардиологии доказано, что вследствие дисфункции эндотелия эссенциальная АГ уже на ранних этапах сопровождается повышением жесткости стенки артерий, что ведет к увеличению риска сердечно-сосудистых катастроф [2, 14, 15, 16, 17].

Жесткость (ригидность) артериальной стенки оказывает воздействие на способность крупных сосудов сглаживать пульсацию, вызванную сердечным выбросом, и превращать ударное давление в восходящей аорте в стабильный кровоток в периферических сосудах. Увеличение ригидности сосудов при гипертонической болезни способствует нарушению демпфирующей функции артерий, повышению скорости отраженной волны, возрастанию как систолического, так и пульсового давления, уменьшению диастолического давления и риску ишемии миокарда [13, 14, 17, 18].

Для понимания жесткости артерий у пациентов с эссенциальной АГ существует целый ряд параметров: скорость каротидно-фemorальной пульсовой волны (СПВ), PulseWaveVelocity — «золотой стандарт» измерения аортальной жесткости (находится в прямой зависимости с жесткостью сосудистой стенки и обратно пропорционален ее эластичности); лодыжечно-плечевой индекс, anklebrachialpressure index (маркер поражения сосудов периферического типа, используется для диагностики атеросклероза у больных с бессимптомным поражением периферических артерий); сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, cardioanklevascular index (используется для оценки тяжести коронарного атеросклероза); индекс аугментации пульсовой волны, AIx (выражает значение отраженной волны из бассейнов нижней половины тела, высоко коррелирует с показателями аугментации центрального аортального давления и показывает величину прироста

пульсовой волны в аорте); индекс ригидности артерий, arterialstiffness index (демонстрирует жесткость периферических артерий в связи с вероятностью возникновения ишемической болезни сердца); амбулаторный индекс жесткости артерий, ambulatory arterial stiffness index (имеет высокое прогностическое преимущество связи с фатальными инсультами, сердечно-сосудистыми катастрофами и положительную корреляцию с СПВ, индексом аугментации, центральным и периферическим пульсовым АД); поток-индуцированная вазодилатация (применяется для оценки эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса) [2, 14, 16, 18, 19].

Перечень обязательных исследований для выявления нарушения функционирования органов-мишеней при АГ включает оценку скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны и лодыжечно-плечевого индекса [2]. Европейскими экспертами установлено, что определение СПВ — самый простой, неинвазивный и воспроизводимый способ мониторинга жесткости артерий [2, 19]. В ряде работ было также показано, что измерение СПВ снижает вероятность недооценки риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ по классическим шкалам (SCORE и Фремингемская шкала) [2, 14]. Для повышения качества оценки риска сердечно-сосудистых катастроф больных с эссенциальной АГ рекомендованными тестами являются определение ригидности сосудистой стенки и центрального пульсового давления [2, 20, 21].

Оценка показателей периферического, центрального аортального давления и показателей ригидности сосудов в гестационный период у женщин с АГ

Работа сердечно-сосудистой системы во время физиологической гестации имеет ряд отличительных свойств, выражающихся в увеличении размеров матки, массы плода, плаценты, развитии маточно-плацентарно-плодового кровотока, нарастании объема циркулирующей крови. Представленные процессы носят компенсаторную направленность с целью поддержания благоприятного процесса гестации. Важным показателем компенсаторно-приспособительной реакции сердечно-сосудистой системы во время гестации является выраженная системная вазодилатация, которая обусловлена усилением синтеза оксида азота и других сосудорасширяющих факторов, а также выработки эстрогенов и прогестерона и повышением чувствительности адренорецепторов к гормонам симпатoadреналовой системы. При АГ наступает дезадаптация регуляторных механизмов [7, 8].

Эндотелиальные нарушения и повышение сосудистого тонуса при АГ влияют на уровень АД и его динамику [13, 14, 17]. Высокоинформативным методом изучения изменений АД и параметров эластичности сосудов в течение суток служит СМАД (суточное мониторирование артериального давления). АГ у беременных служит основанием для проведения СМАД [7].

Оценка параметров суточного профиля АД у беременных с АГ

За последнее время представлено много публикаций, как зарубежного характера, так и отечественного, которые показывают характер воздействия суточных изменений АД на гестационный процесс.

Многочисленные научные труды продемонстрировали, что первостепенное значение при оценке характера гестации имеют как средненочные показатели, так и степень ночного снижения давления.

Было выявлено, что у беременных, имеющих преэклампсию, которая развилась на фоне АГ, степень ночного снижения давления может быть недостаточной (нон-диппер), или превышающей дневные значения (найт-пикер) [10, 11, 12, 23, 25].

Ухудшение маточно-плацентарно-плодового кровотока рассматривают как следствие эндотелиоза при АГ, характеризующееся нарушением как первой, так и второй степени — при варианте нон-диппер (20%), и критической — при варианте найт-пикер (30%) [10, 12, 23, 26, 27].

Есть информация о том, что повышение как величины утреннего подъема, так и ночных показателей вариабельности ДАД (диастолического АД) у беременных с вариантом найт-пикер на ранних сроках гестации усугубляет страдание плода вплоть до внутриутробной гибели во втором-третьем триместре [12].

Преждевременные роды развиваются в группе нон-диппер в 7-8%, найт-пикер — в 22-23% [23, 28].

Перинатальные исходы наиболее неблагоприятны у женщин с профилем АД типа найт-пикер. Среди осложнений у новорожденных преобладают церебральные нарушения (92-93%), респираторные расстройства (77-78%) [29, 30, 31].

В исследованиях, проведенных во II-III триместре гестации, также показано, что пациентки с АГ, у которых впоследствии возникла преэклампсия, имеют более высокие значения средних САД (систолического АД) и ДАД, среднего гемодинамического и пульсового АД по отношению к показателям при физиологической гестации. Одновременно с этим отмечается динамика повышения данных параметров к 34 неделе гестации [22, 23, 24, 32]. Значения индекса времени САД и ДАД, а также вариабельности САД и ДАД достоверно выше, чем при физиологическом течении гестационного процесса [10, 24, 32]. При определении значимости индекса времени по данным СМАД во II и III триместре показано, что при однократном повышении индекса времени риск развития преэклампсии, плацентарной недостаточности и преждевременных родов у пациенток с АГ возрастает в 3 раза, при двукратном — в 8 раз, при трехкратном — в 13 раз [6, 25].

Однако прогностическое значение таких параметров СМАД, как вариабельность АД, величина утреннего подъема АД, индекс времени, окончательно не изучено и может использоваться в экспериментальных исследованиях [22, 25].

Не маловажным является то, что профиль нон-диппер может наблюдаться у 20-30% женщин с нормальным АД и физиологическим течением всего периода гестации. В то же время у 10-20% женщин с АГ, на фоне которой в дальнейшем развилась преэклампсия, с ранних сроков гестации имели оптимальную степень снижения ночного АД, а систолидиастолическая АГ наблюдалась в утренние часы и при эмоциональных состояниях, что может значительно снижать прогностическую значимость исследуемого профиля [22, 24, 25].

Оценка эластических свойств артерий у беременных с АГ

В современной литературе показано, что вследствие дисфункции эндотелия эссенциальная

АГ уже на ранних этапах сопровождается снижением эластичности стенки артерий и при наступлении беременности ведет к нарушению плацентации и значительной вероятности возникновения акушерских и перинатальных осложнений [1, 2, 5, 8, 9, 10, 11, 12, 13]. Структурно-функциональное нарушение сосудов на фоне активизации симпатической части вегетативного отдела нервной системы во время гестации у женщин с АГ приводит к усилению жесткости и уменьшению просвета артерий для поддержания стабильного кровотока в тканях [7, 12].

Вследствие этого патогенетически обоснованым для оценки адаптивных процессов сердечно-сосудистой системы во время гестации у женщин с АГ является анализ эластических свойств стенки артерий. Однако, на данном этапе выводов по изучению клинической и прогностической значимости эластичности сосудов недостаточно как при физиологическом гестационном процессе, так и при существовании АГ, мнения противоречивы и неоднозначны.

Оценка показателей скорости пульсовой волны

Физиологическая беременность характеризуется высокой эластичностью сосудов, которая отражает адекватную адаптацию сосудистого русла в условиях гиперволемии [7, 8]. При этом по мнению одних авторов, показатель СПВ с увеличением срока гестации уменьшается [13, 32], по мнению других — максимально снижен в середине беременности, а с 24 недель до родов отмечается его возрастание [6, 33]. В ряде работ показано уменьшение индекса аугментации с увеличением гестационного срока, что отражает состояние физиологической вазодилатации [34, 35], тогда как в других исследованиях установлено повышение данного параметра с 22-24 недель до родов и отмечена его корреляция с возрастом женщины [32, 36].

Результаты исследований значимости СПВ у женщин с АГ и развившейся в дальнейшем преэклампсией немногочисленны, неоднозначны, проводились во второй половине гестации. Так, в ранее проведенных работах было показано, что у женщин с АГ показатель СПВ не изменяется по сравнению со здоровыми беременными, что могло быть связано с вазодилатирующим действием гормонов и сосудорасширяющих факторов [6, 12]. В более поздних исследованиях было установлено увеличение СПВ и индекса аугментации по сравнению с нормотензивными беременными [24, 34], в других — повышение СПВ при неизменном AIx [32, 33], а в ряде работ данные параметры не отличались от физиологической беременности [13, 32]. Также в литературе есть данные, где у женщин с АГ во II-III триместрах выявлено только повышение AIx , тогда как другие параметры жесткости не изучались [38, 39, 40].

Оценка показателей центрального аортального давления и ригидности артерий

Согласно современным представлениям, центральное аортальное давление и ригидность стенки артерий признаны достоверными предикторами осложнений при эссенциальной АГ [2, 20, 21]. Вышеозначенное направление нашло место для изучения роли этих параметров во время гестации вследствие изменения эластичности сосудов при АГ.

В литературе последних лет найдены немногочисленные и неоднозначные выводы в отношении роли ЦАД (центральное аортальное давление)

и ригидности сосудов во второй половине гестации, а также риска возникновения преэклампсии у пациенток с АГ. Авторами было установлено, что женщины, страдающие преэклампсией на фоне АГ, имеют более высокие значения ЦСАД (центральное систолическое АД), ЦДАД (центральное диастолическое АД) и ЦПАД (центральное пульсовое АД) по сравнению с показателями при физиологической беременности [12, 22, 41]. Авторы также отметили, что в течении всего гестационного процесса значения ЦСАД и ЦПАД находились достоверно ниже величин периферического САД и пульсового артериального давления, что, согласно данным литературы, свидетельствует о снижении эластичности сосудов при АГ и повышении риска развития преэклампсии, плацентарной недостаточности и преждевременных родов [23, 42].

Однако анализ современной литературы не позволяет установить достоверные ранние маркеры преэклампсии у женщин с АГ, поскольку они представлены вариацией параметров ЦАД и ригидности сосудистой стенки и оценены только во второй половине гестации: риск развития преэклампсии у беременных с АГ может возрастать как в условиях высоких значений среднесуточных ЦСАД и ЦДАД, АГх и СПВ [35, 37], так и среднесуточного ЦСАД и индекса ригидности артерий во второй половине гестационного процесса [36, 42].

В некоторых исследованиях изучалась корреляционная зависимость между изменением суточного профиля ЦАД и показателями ригидности артерий в III триместре беременности у пациенток с преэклампсией на фоне АГ. Показано, что ритм ЦАД не отличается от ритма периферического АД. Также была установлена достоверная корреляция между ЦАД и индексами аугментации: периферическим (в плечевой артерии) и центральным (в аорте) [44]. В то же время подобные изменения наблюдались у пациенток с АГ вне беременности [45].

Оценка показателей центрального аортального давления и ригидности артерий у женщин с преэклампсией в анамнезе

На настоящий момент есть работы по изучению показателей ригидности артерий в период ге-

стации у женщин с АГ, анамнез которых осложнен преэклампсией. Исследования были проведены во второй половине гестации и характеризовались тем, что значения АГх, СПВ, времени распространения отраженной волны и индекса ригидности артерий были более высокими по отношению к результатам этих показателей у беременных без преэклампсии в анамнезе [37]. Риск возникновения преэклампсии на фоне АГ возрастал при условии повышения значений модуля упругости по артериям мышечного и эластического типа [46]. Вместе с тем, у женщин с преэклампсией на фоне АГ показатели СПВ и индекса аугментации оставались повышенными и в послеродовом периоде, что может свидетельствовать о стойких изменениях стенки сосудов и высоком риске возникновения сердечно-сосудистых осложнений в будущем [47, 48, 49, 50, 51].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В роли основного направления акушерства и кардиологии выступает процесс поиска такого маркера, который будет характеризовать поражение сосудистой стенки на раннем этапе гестации.

Показатели суточного профиля АД не обладают высокой прогностической точностью в отношении развития гестационных осложнений.

Вопрос об оценке значимости данных эластичности стенки сосудов во время гестации, как с клинической точки зрения, так и с прогностической, остается по-прежнему существенным. Однако, результаты исследований немногочисленны, большинство из них проведено на поздних сроках гестации, изучен ряд характеристик, демонстрирующих ригидность сосудов, показатели с наибольшей прогностической точностью не определены.

При этом практическая значимость оценки эластичности сосудистой стенки заключается в улучшении стратификации риска гестационных осложнений у беременных с АГ, оптимизации ведения беременности, улучшения перинатальных исходов и демографических показателей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

- Gottwald-Hostalek U., Sun N., Barho C., Hildemann S. Management of Hypertension With a Fixed-Dose (Single-Pill) Combination of Bisoprolol and Amlodipine. Clin. Pharmacol. Drug Dev. 2017;6(1):9-18. <https://doi.org/10.1002/cpdd.309>
- Bryan Williams, Giuseppe Mancina, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis Clement, Antonio Coca, Giovanni De Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y.H. Lip, Richard McManus, Krzysztof Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Konstantinos Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018 Sep 1;39(33):3021-3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Alessandra N Bazzano, Erik Green, Anita Madison, Andrew Barton, Veronica Gillispie, Lydia AL Bazzano. Assessment of the quality and content of national and international guidelines on hypertensive disorders of pregnancy using the AGREEII instrument. BMJ Open. 2016;6(1):009189. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009189>
- Ruo-Ting Xu, Qing-Xian Chang, Qi-Qiong Wang, Jian Zhang, Lai-Xin Xia, Nanbert Zhong, Yan-Hong Yu, Mei Zhong, Qi-Tao Huang. Association between hypertensive disorders of pregnancy and risk of autism in offspring: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Oncotarget. 2017;9(1):1291-1301. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23030>
- Сидорова И.С., Филиппов О.С., Никитина Н.А., Гусева Е.В., Агеев М.Б., Кокин А.А. Решенные и нерешенные вопросы преэклампсии по результатам анализа материнской смертности за последние 10 лет. Акушерство и гинекология. 2021; 4: 64-74. <https://doi.org/10.18565/aig.2021.4.64-74>
- Lopez-Jaramillo P, Juan Barajas J, Rueda-Quijano S. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. Front Physiol. 2018;9:1838. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01838>
- Стрюк Р.И., Бунин Ю.А., Гурьева В.М., Иртыга О.Б., Коков Л.С., Коломацкая О.Е., Моисеева О.М., Мравян С.Р., Чесникова А.И., Чулков В.С. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности 2018. Национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;3(155):91-134. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-3-91-134>
- Стрюк Р.И., Бернс С.А., Филиппова М.П., Брыткова Я.В., Борисов И.В., Баркова Е.Л., Гомова Т.А., Козина Е.А., Нагирняк О.А. Сердечно-сосудистые заболевания и ассоциированные с ними коморбидные состояния как факторы, определяющие неблагоприятные перинатальные исходы при беременности — анализ данных регистра беременных

“БЕРЕГ”Тер. Архив.2018;1(90):9-16. <https://doi.org/10.17116/terarkh20189019-16>

9. Rouse C. E., Eckert L. O., Wylie B. J., Lyell D. J., Jeyabalan A., Kochhar S., McElrath Th.F. and The Brighton Collaboration Preeclampsia Working Group. Hypertensive disorders of pregnancy: Case definitions & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*.2016;34:6069–6076. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.038>
10. Аксенова А.С., Козиолова Н.А., Падруль М.М. Предикторы развития преэклампсии у беременных с гипертоническим синдромом. Артериальная гипертензия. 2016;22(4):349-363. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2016-22-4-349-363>
11. Bramham K., Parnell B., Nelson-Piercy C., Seed P.T., Poston L., Chappell L.C. Chronic Hypertension and Pregnancy Outcomes. Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstetric Anesthesia Digest*:March 2015;35(1):6-7. <https://doi.org/10.1097/01.aaa.0000460375.20198.f1>
12. Rhodes CA, Beevers DG, Churchill D. A randomized trial of ambulatory blood pressure monitoring versus clinical blood pressure measurement in the management of hypertension in pregnancy. A feasibility study. *Pregnancy Hypertens*.2018;11:142-144. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.09.006>
13. Рябоконь Н.Р., Солодовникова Н.Г., Зазерская И.Е. Методы исследования жесткости сосудов. Возможности оценки адаптации сосудов при беременности. Бюллетень Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова. 2013;5(22):37-43.
14. Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Копченев И.И., Гусева Т.Ф., Бондарец О.В. Жесткость сосудистой стенки у пациентов с артериальной гипертонией. Системные гипертензии. 2015;12(2):43-48. <https://doi.org/10.26442/SG29073>
15. Banegas JR, Ruilope LM, de la Sierra A, Vinyoles E, Gorostidi M, de la Cruz JJ, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Rodriguez-Artalejo F, Williams B. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality. *N Engl J Med*.2018;378:1509-1520. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1712231>
16. Рогоза А.Н., Кавешников В.С., Трубачева И.А., Серебрякова В.Н., Заирова А.Р., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В., Карпов Р.С., Чазова И.Е. Состояние сосудистой стенки в популяции взрослого населения на примере жителей города Томска, по данным исследования ЭССЕ-РФ. Системные гипертензии.2014;11(4):42-48. <https://doi.org/10.26442/SG29048>
17. Mikael LR, Gomes de Paiva AM, Gomes MM. Vascular Aging and Arterial Stiffness. *Arq Bras Cardiol*. 2017 Sep;109(3):253-8. <https://doi.org/10.5935/abc.20170091>
18. Кириченко Л. Л., Гацура С. В., Голосова А. Н., Дворянчикова Ж. Ю., Ульянова Е. А., Чуприкова К. М. Жесткость сосудистой стенки при артериальной гипертонии и возможности ее модуляции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016;15(6):83-88. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2016-6-83-88>
19. Корнева В.А., Кузнецова Т.Ю. Оценка показателей жесткости артериальной стенки при суточном мониторинговании артериального давления. Терапевтический архив. 2016;9:119-124. <https://doi.org/10.17116/terarkh2016889119-124>
20. OmboniS, PosokhovIN, RogozaAN. Evaluation of 24-hour arterial stiffness indices and central hemodynamics in healthy normotensive subjects versus treated or untreated hypertensive patients: a feasibility study. *Int J Hypertens*. 2015;2015:1-10 <https://doi.org/10.1155/2015/601812>
21. Williams B., Lacy P.S., Baschiera F., Brunel P, Dusing R Novel description of the 24-hour circadian rhythms of brachial versus central aortic blood pressure and the impact of blood pressure treatment in a randomized controlled clinical trial: the ambulatory central aortic pressure (AmCAP). *Hypertension*.2013;61(6):1168–1176. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.111.00763>
22. Dorogova I.V., Panina E.S. Comparison of the BPlab® sphygmomanometer for ambulatory blood pressure monitoring with mercury sphygmomanometry in pregnant women: validation study according to the British Hypertension society protocol. *Vascular Health and Risk Management*.2015;11:245–249. <https://doi.org/10.2147/vhrm.s82381>
23. Дорогова И.В., Усанов В.Д., Бочарников Д.Ю., Тактаева Е.Л. Влияние суточного профиля артериального давления беременных женщин на течение беременности, родов и рост плода. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. 2016;2(38):27-33. <https://doi.org/10.21685/2072-3032-2016-2-4>
24. Suffrin S, Nessa A, Islam MT, Khatun AA, Husain MF, Khatun N, Wahed F, Das RK, Zannat MR Blood Pressure in Third Trimester of Pregnancy. *Mymensingh Med J*. 2016;25(1):18–22.
25. Nakanishi S, Aoki S, Nagashima A, Seky K. Incidence and pregnancy outcomes of superimposed preeclampsia with or without proteinuria among women with chronic hypertension. *PregnancyHypertens*.2017;7:39-43. <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.01.001>
26. Брыткова, Я.В. Особенности течения беременности у женщин с артериальной гипертонией. Кардиология. 2017;1:65–70. <https://doi.org/10.18565/cardio.2017.1.65-70>
27. Weel IC, Baergen RN, Romão-Veiga M, Borges VT, Ribeiro VR, Witkin SS, Bannwart-Castro C, Peraçoli JC, De Oliveira L, Peraçoli MT. Association between Placental Lesions, Cytokines and Angiogenic Factors in Pregnant Women with Preeclampsia. *PLoS One*. 2016 Jun 17; 11(6): e0157584. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157584>
28. Гондаренко А.С., Галина Т.В., Смирнова Т.В., Кузнецова О.А., Маркарян Н.М., Обуканг А. Шкала риска сверхранных преждевременных родов. Доктор. Ру. 2016; 7 (124): 53-56.
29. Богданова Р.Ф., Ширяева Г.П. Современные аспекты влияния гипертонической болезни беременных на состояние здоровья плода и новорожденного. Медицинский вестник Башкортостана 2015;10(1): 103-107.
30. Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Бычкова С.В., Занина Е.В., Шабалдин А.В. Влияние хронической артериальной гипертонии на клиническую и метаболическую адаптацию новорожденных. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):50-59. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-50-59>
31. Lindström L, Skjaerven R, Bergman E, Lundgren N, Klungsour K, Cnattingius S, Winkstrom A-K Chronic Hypertension in Women after Perinatal Exposure to Preeclampsia, Being Born Small for Gestational Age or Preterm. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2017;31(2):89-98. <https://doi.org/10.1111/ppe.12346>
32. Рябоконь Н.Р., Кузнецова Л.В., Зазерская И.Е., Казанцева Т.И., Шелепова Е.С., Яковлева Н.Ю. Особенности артериальной жесткости при беременности и после родов. Артериальная гипертензия. 2015;21(6):614-622. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-6-614-622>
33. Parikh NI, Norberg M, Ingelsson E, Cnattingius S, Vasan RS, Domellof L, Jansson JH, Bonamy A-K EAAssociation of Pregnancy Complications and Characteristics With Future Risk of Elevated Blood Pressure: The Västerbotten Intervention Program. *Hypertension*. 2017;69(3):475-483. <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.116.08121>
34. Voss A, Fischer C, Schroeder R. Coupling of heart rate and systolic blood pressure in hypertensive pregnancy. *Methods Inf Med*. 2014;53(4):286-290. <https://doi.org/10.3414/me13-02-0045>
35. A.T. Dennis, E. Chambers, K. Serang. Blood pressure assessment and first-line pharmacological agents in women with eclampsia. *International Journal of ObstetricAnesthesia*.2015;24:247-251. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2015.01.007>
36. Saleh L; Vergouwe Y; van den Meiracker AH; Verdonk K; Russcher H; Bremer HA; Versendaal HJ; Steegers EAP; Danser AHJ; Visser W. Angiogenic Markers Predict Pregnancy Complications and Prolongation in Preeclampsia: Continuous Versus Cutoff Values. *Hypertension*. 2017 Nov; 70 (5): 1025-1033, <https://doi.org/10.1161/hypertensionaha.117.09913>
37. Рябоконь Н.Р., Зазерская И.Е., Большакова О.О. Особенности жесткости сосудов при преэклампсии и после родов.

Журнал акушерства и женских болезней 2016;LXV(5):49-55. <https://doi.org/10.17816/JOWD65549-55>

38. Varnier N, Brown MA, Reynolds M. et al. Indications for delivery in pre-eclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2018;11:12-17 <https://doi.org/10.1016/j.preghy.2017.11.004>

39. Poon LC, Nicolaides KH. Early prediction of preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2014;2014:297397. <https://doi.org/10.1155/2014/297397>

40. Palei AC, Spradley FT, Granger JP. Chronic hyperleptinemia results in the development of hypertension in pregnant rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015;308:855-61. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00286.2014>

41. Seely E.W., Ecker J. Chronic hypertension in pregnancy. *Circulation.* 2014;129(11):254–1261. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.113.003904>

42. Панова И.А., Рокотьянская Е.А., Малышкина А.И., Тихомирова О.В., Сытова Л.А. Характеристика эластических свойств сосудов при артериальной гипертензии различного генеза у беременных женщин. *Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке».* 2016;18(2):1-3.

43. Чулков В.С., Вереина Н.К., Сеницын С.П., Долгушина В.Ф. Оценка показателей центрального артериального давления и ригидности артерий у беременных с различными формами артериальной гипертензии. *Терапевтический архив.* 2014;12:5-19. <https://doi.org/10.17116/terarkh2014861215-19>

44. Дорогова И.В., Усанов В.Д., Бартош Л.Ф., Панина Е.С., Бочарников Д.Ю. Особенности параметров периферического, центрального аортального давления и показателей ригидности сосудов у беременных с гипертензивными состояниями. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2016;15;2(58):51-59. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2016-15-2-51-59>

45. Данилогорская Ю.А., Железных Е.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н., Щендрыгина А.А., Павлов Н.А. Поражение органов-мишеней у пациентов с гипертонической болезнью, возможности коррекции. *Проблемы женского здоровья.* 2016;2(11):5-12.

46. Панова И.А., Рокотьянская Е.А., Малышкина А.И., Тихомирова О.В. Особенности эластических свойств артерий и вариабельности ритма сердца у беременных женщин с различными формами гипертензивных расстройств на фоне антигипертензивной терапии. *Медицинский альманах.* 2018;6(57):65-71. <https://doi.org/10.21145/2499-9954-2018-6-65-71>

47. Anthony J, Damasceno A, Ojii D. Hypertensive disorders of pregnancy: what the physician needs to know. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):104–110. <https://doi.org/10.5830/cvja-2016-051>

48. Leslie MS, Briggs LA. Preeclampsia and the Risk of Future Vascular Disease and Mortality: A Review. *J Midwifery Womens Health.* 2016;61(3):315-324. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12469>

49. Wilkins-Haug L, Thomas A, Celi A. Recognition by Women's Health Care Providers of Long-Term Cardiovascular Disease Risk After Preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology.* 2015;125(6):1287-92. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000856>

50. Liu X, Xiang Z, Shi X, Schenck H, Yi X, Ni R, Liu C. The Risk Factors of High Blood Pressure among Young Adults in the Tujia-Nationality Settlement of China. *Biomed Res Int.* 2017; 2017:8315603, <https://doi.org/10.1155/2017/8315603>

51. Orabona R, Donzelli CM, Falchetti M, Santoro A, Valcamonica A, Frusca T. Placental histological patterns and uterine artery Doppler velocimetry in pregnancies complicated by early and late preeclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016 May; 47(5):580-585, <https://doi.org/10.1002/uog.15799>

Сведения об авторах:

С.О. Колобова — кандидат медицинских наук
Н.Ю. Боровкова — доктор медицинских наук,
доцент

Information about the authors

S. O. Kolobova — MD
N. U. Borovkova — Doctor of Medicine, Associate
Professor

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 16.11.2021; одобрена после рецензирования 26.11.2021;
принята к публикации 02.02.2022.

The article was submitted 16.11.2021; approved after reviewing 26.11.2021;
accepted for publication 02.02.2022.

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 6. С. 92-98.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 6. P. 92-98

Обзор литературы
УДК: 613.25:616-089.844
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-6-92-98

НУТРИЦИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ АБДОМИНОПЛАСТИКИ

А.А. Попов ¹, Г.А. Леонтьева ², Е.А. Столина ³, Е.Л. Айрапетова ⁴,
Е.Н. Багрова ⁵, Л.В. Федотова ⁶, А.В. Акимова ⁷

^{1, 6, 7} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

²⁻⁵ Центр косметологии и пластической хирургии им. С.В. Нудельмана, Екатеринбург, Россия

¹ art_popov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

² leonteva.galina1990@mail.ru

⁶ medlight65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7173-7091>

⁷ anna_v_akimova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9171-9277>

Аннотация

Цель работы — освещение современных подходов к диетологической коррекции метаболического синдрома у пациентов, принявших решение о проведении абдоминопластики. **Материалы и методы.** Поиск научных публикаций по ключевым словам проводился в базах PubMed, Google Scholar и электронной библиотеке eLibrary.ru за период с 2000 по 2020 гг. Из 159 полученных ссылок отобраны 38 источников. **Результаты и обсуждение.** Представлен обзор современных подходов к диетической терапии пациентов с ожирением, принявших решение о проведении абдоминопластики, с учетом коморбидности пациентов. Особое внимание уделяется необходимости динамической оценки нутритивного статуса пациента, выявления и комплексной коррекции нарушений углеводного и липидного обмена как на этапе предоперационной подготовки, так и на протяжении всей последующей жизни. Рассматриваются принципы расчета суточной калорийности и формирования рациона питания. Обсуждается персонализированный междисциплинарный подход к ведению пациентов при сотрудничестве врачей разных специальностей (терапевт, эндокринолог, кардиолог, гастроэнтеролог, диетолог, психотерапевт, пластический хирург) и использовании возможностей цифровых технологий дистанционного наблюдения и консультирования. **Заключение.** Единый алгоритм действий междисциплинарной команды специалистов с учетом персональных особенностей и потребностей пациентов, возможностей цифровых технологий, позволяет снизить риск развития коморбидной патологии, улучшить результаты абдоминопластики, качество и продолжительность жизни пациента и обеспечить наилучший лечебный и эстетический результат, а также предупредить рецидивы набора массы тела в период долгосрочного диспансерного наблюдения пациентов после абдоминопластики.

Ключевые слова: ожирение, метаболический синдром, абдоминопластика, липосакция, пластическая хирургия, диетология.

Для цитирования: Нутрициологические подходы к коррекции метаболического синдрома перед проведением абдоминопластики / А. А. Попов, Г. А. Леонтьева, Е. А. Столина [и др.] // Уральский медицинский журнал. — 2022. — 21, № 1. — С. 92-98. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-92-98>.

@ Попов А.А., Леонтьева Г.А., Столина Е.А., Айрапетова Е.Л., Багрова Е.Н., Федотова Л.В., Акимова А.В.

NUTRITIONAL APPROACHES TO CORRECTION OF METABOLIC SYNDROME BEFORE ABDOMINOPLASTY

A.A. Popov¹, G.A. Leonteva², E.A. Stolina³, E.L. Airapetova⁴,
E.N. Bagrova⁵, L.V. Fedotova⁶, A.V. Akimova⁷

^{1, 6, 7} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

²⁻⁵ Nudelman Center for Cosmetology and Plastic Surgery, Ekaterinburg, Russia

¹ art_popov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

² leonteva.galina1990@mail.ru

⁶ medlight65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7173-7091>

⁷ anna_v_akimova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9171-9277>

Abstract

The aim of the study was to highlight modern approaches to the dietary correction of metabolic syndrome in patients who have decided to perform abdominoplasty. **Materials and methods.** The keywords driven search for scientific references was carried out in the PubMed, Google Scholar and elibrary.ru databases for the period from 2000 to 2020. 38 sources were selected from 159 received links. **Results and Discussion.** Current approaches to dietary therapy of obese patients who have decided to perform abdominoplasty, taking into account the comorbidity of patients, is provided. Particular attention is drawn to the subjects' nutritional status periodical reassessment, the identification and comprehensive correction of carbohydrate and lipid metabolism disorders both at the stage of preoperative preparation and throughout subsequent life. The principles of calculating the daily caloric content and the nutrition planning are considered. A personalized interdisciplinary approach to patient management within the wide specialties spectrum (internist, endocrinologist, cardiologist, gastroenterologist, nutritionist, psychotherapist, plastic surgeon) cooperation and the application of digital technologies for remote life-long monitoring and counseling is discussed. **Conclusion.** A unified algorithm of actions of an interdisciplinary team of specialists, taking into account the personal characteristics and needs of patients, the possibilities of digital technologies, allows to reduce the risk of developing comorbid pathology, improve the results of abdominoplasty, the quality and life expectancy of the patient and ensure the best therapeutic and aesthetic result, as well as prevent relapses of weight gain during long-term follow-up of patients after abdominoplasty.

Keywords: obesity, metabolic syndrome, abdominoplasty, liposuction, plastic surgery, dietetics.

For citation: Nutritional approaches to correction of metabolic syndrome before abdominoplasty / A. A. Popov, G. A. Leonteva, E. A. Stolina [et al.] // Ural medical journal. — 2022. — Vol. 21 (1). — P. 92-98. — <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-92-98>.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение и метаболический синдром (МС) являются одними из самых распространенных проблем со здоровьем как в развитых, так и в развивающихся странах [1]. Современный «гиподинамический» образ жизни обусловил драматический рост частоты сосудистых заболеваний [2].

Согласно данным популяционных исследований, у пациентов с избыточной массой тела риск развития артериальной гипертензии выше на 50%, чем у лиц с нормальной массой тела, а риск развития сахарного диабета выше в 4-6 раз [3]. При избыточной массе тела и ожирении повышается риск не только артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, сахарного диабета, но и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), других болезней органов пищеварения, органов дыхания, костно-мышечной системы, развития новообразований и др. [4, 5].

Нередко пациенты с избыточной массой тела прибегают к таким эстетическим операциям, как абдоминопластика и/или липосакция [6-8]. Однако, ожирение (даже морбидное) не является само по себе показанием для пластической операции [8]. Такие вмешательства, как абдоминопластика и/или липосакция должны быть частью персонализированной терапевтической программы, требующей компетенции врачей разных специальностей [7, 8]. Пластика живота может рассматриваться, как дополнительный, но не основной

этап коррекции эстетических проявлений ожирения [8]. Корректирующие операции — абдоминопластика и липосакция — возможны после стабилизации массы тела и преследуют, прежде всего, эстетические цели. [7, 8]. В то же время, значительное уменьшение массы жировой ткани в результате оперативного вмешательства, также может оказывать позитивный эффект на степень компенсации нарушений углеводного и липидного обмена [9].

Целью настоящей работы явилось освещение современных подходов к диетологической коррекции метаболического синдрома у пациентов, принявших решение о проведении абдоминопластики.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск публикаций по ключевым словам проводился в базах данных PubMed, Google Scholar, elibrary.ru за период с 2000 по 2020 гг. Критерии включения: ретроспективные, проспективные, аналитические, описательные исследования, клинические рекомендации, диссертационные работы, систематические обзоры и метаанализы с наличием полнотекстового доступа, позволяющего оценить качество планирования и проведения исследований и релевантность материалов поставленным задачам. Также в обзор литературы включены монографии и руководства, представляющие информацию о принципах ведения

обсуждаемого контингента в реальной клинической практике на русском, английском, немецком и французском языках. Критерии исключения: работы, текст которых был недоступен в полном объеме, отчеты о клинических случаях и письма в редакцию журналов, публикации на языках, отличных от перечисленных выше.

Всего по ключевым словам в различных комбинациях было найдено 159 ссылок. После исключения работ, посвященных методикам и техникам оперативных вмешательств и исходов последних, отбор публикаций для включения в обзор осуществлялся методом дельфийской панели при коэффициенте согласия всех соавторов настоящего обзора выше 0,7. В итоге, в настоящий обзор включены 38 публикаций.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Этиологические факторы и патогенетические механизмы развития и прогрессирования ожирения

В основе роста частоты обсуждаемых заболеваний лежит наличие абдоминального ожирения, как наиболее заметного клинического проявления развивающейся инсулинорезистентности [1, 3, 10]. Помимо значительного ухудшения эстетической самооценки, снижения социальной активности и качества жизни абдоминальное ожирение приводит к еще большей гиподинамии, формируя, таким образом, порочный круг [6, 11].

Основной причиной роста частоты ожирения является значительный дисбаланс калорийности пищи и энергетических расходов тканей организма [6]. В современном мире переедание связано с употреблением чрезмерно калорийной пищи, безрежимным питанием, при котором основное количество калорий поступает в организм за несколько часов до ночного сна, а часто и в ночное время [11, 12]. Факторы, определяющие выбор продуктов питания, нередко сосредоточены на простоте приобретения и приготовления пищи, а не на составе и качестве [13, 14]. Это приводит к употреблению высококалорийных продуктов с низким содержанием питательных веществ, что напрямую способствует эпидемии ожирения. Увеличенный размер порции, повышение частоты перекусов, потребление калорий из напитков приводят к увеличению суточного потребления калорий [13, 15]. Малоактивный образ жизни с минимальными физическими нагрузками также способствует увеличению массы и объема подкожно-жировой клетчатки [10, 11, 15].

В течение последнего столетия выработаны, как минимум, 2 основные модели действий, направленные на устранение экологических причин ожирения [15, 16]. Согласно модели доминирующего энергетического баланса (ЕВМ), высококалорийные, вкусные, современные обработанные пищевые продукты обеспечивают положительный энергетический баланс за счет увеличения потребления и, таким образом, приводят к отложению жира. Согласно углеводно-инсулиновой модели (СИМ) решающим эффектом диеты является метаболизм, влияющий на распределение субстратов. Быстро усвояемые углеводы, действуя через инсулин и другие гормоны, вызывают повышенное отложение жира и, таким образом, поддерживают положительный энергетический баланс [14 — 16].

Обе предложенные модели — как ЕВМ, так и СИМ — постулируют, что изменение качества пищи приводит к увеличению веса. Однако, со-

гласно СИМ, в основе метаболического пути развития ожирения лежат гормональные и метаболические реакции на источник диетических калорий, а не просто содержание последних.

Помимо гликемической нагрузки СИМ обеспечивает концептуальную основу для понимания того, как другие пищевые компоненты (фруктоза, тип белков и жирных кислот, клетчатка), порядок еды в приеме пищи, поведение во время приема пищи, циркадный ритм, физическая активность и воздействие окружающей среды могут влиять на массу тела через связанные механизмы (например, липогенез *de novo*, кишечная функция и микробиом, резистентность к инсулину мышц, хроническое воспаление, эпигенетические модификации), а не через прямое воздействие на потребление и расход [15, 16].

Около 30% страдающих ожирением имеют выраженные нарушения пищевого поведения: переедание, булимия, отсутствие чувства насыщения, заикленность на питании, синдром ночной еды и другие аномальные привычки питания [13, 16, 17]. Нарушения пищевого поведения необходимо выявлять при первичном сборе анамнеза, поскольку управление этими привычками имеет важное значение для успеха всей программы контроля веса [2, 15, 17, 18].

Подготовка к оперативному лечению

Все пациенты с эстетическими деформациями передней брюшной стенки и ожирением требуют специальной предоперационной подготовки [20, 21]. Принявшие решение о проведении абдоминопластики и имеющие метаболические расстройства при подготовке к планируемой операции должны пройти комплексное обследование в терапевтическом отделении для выявления степени нарушений углеводного, липидного обмена, уровня мочевой кислоты, а также оценки возможности предоперационного снижения массы тела, коррекции текущей медикаментозной и диетической терапии [11, 21, 22]. Данные мероприятия направлены на выявление кардиоваскулярных рисков и снижение частоты послеоперационных осложнений у пациентов с метаболическими изменениями [13, 15, 18]. Среди пациентов, планирующих операцию по контурной пластике тела, немало «худых толстяков» — лиц с низкой мышечной массой и преобладанием в композиции тела жировой ткани [5, 6 11]. У них, несмотря на ИМТ $\leq 25 \text{ кг/м}^2$, выявляются метаболические изменения разной степени выраженности, в т.ч. «скрытый» сахарный диабет 2 типа при проведении нагрузочного теста с глюкозой [4, 12, 22, 23]. Благодаря специализированной программе предоперационного обследования (инсулин, гликированный гемоглобин, исследование композитного состава тела методом биоимпедансометрии, перорального глюкозотолерантного теста), возможно раннее выявление у пациента предикторов кардиоваскулярных событий и иных послеоперационных осложнений [11, 24, 25]. Подготовка к абдоминопластике и/или липосакции может занимать от 3 до 12 месяцев. Целью подготовки является минимизация метаболических изменений и формирование партнерства на долгосрочной основе [7, 8, 12, 21]. Применяются современные возможности медикаментозного влияния на метаболические нарушения и способствующие снижению веса: ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа, аналоги глюкагоноподобного пептида-1 и пр. [25, 26, 27].

Перед началом предоперационной диетической и медикаментозной терапии целесообразно оценить потенциальную готовность пациента к выполнению рекомендаций, лечению, которая должна оцениваться исходно и в процессе лечения [16, 20]. Эффективность участия пациента в лечении зависит от его мотивации и навыков самоконтроля, поэтому лечение ожирения предполагает взаимодействие с психотерапевтом или клиническим психологом [12, 15, 18]. Пациент-ориентированный подход подразумевает уделение большего внимания индивидуальным предпочтениям конкретного пациента, его потребностям и ценностям [11, 12, 15]. Данная работа направлена на взаимопонимание между медицинским специалистом и пациентом, повышение интереса к улучшению здоровья, выстраивание партнерских отношений во взаимодействии «врач-пациент» и постановку реалистичных целей. Повышение медицинской грамотности пациентов играет важную роль в развитии долгосрочных взаимодействий «врач-пациент» [17 — 20].

Лечение ожирения — долгий, практически пожизненный процесс [4, 12]. Основная цель терапевтического и диетологического вмешательства — уменьшение риска развития сопутствующих ожирению заболеваний и увеличение продолжительности и качества жизни [3 — 5]. Организация диетического питания является обязательной составной частью комплексной терапии [6, 9, 17]. В патогенезе метаболического синдрома важное значение имеет дефицит нутриентов и в первую очередь витаминов, макро— и микроэлементов, полиненасыщенных жирных кислот и других биологически активных веществ [3, 17, 18].

К общепринятым принципам предоперационной подготовки относятся: уменьшение массы тела перед операцией, ликвидация явлений метеоризма, дозированная физическая нагрузка, подготовка кожи в области оперативного вмешательства [7, 8, 20, 21]. В предоперационном периоде необходимо избегать лечебного голодания и любых диет, приводящих к потере белков, жидкости и электролитов в организме, снижению его защитных сил [15, 16]. Последствия данных нарушений могут серьезно осложнить послеоперационный период. В настоящее время наиболее безопасной и эффективной является методика постепенного снижения веса в течение 4-6 месяцев и удержание результата на протяжении длительного времени, при этом теряется 5-15% от исходной массы тела, преимущественно за счет жировой ткани, а не за счет потери мышечной массы, жидкости или костной ткани [28, 29].

Принципы диетической коррекции

Диетическая терапия у пациентов с метаболическим синдромом должна быть дифференцированной на всех этапах лечения: амбулаторном, стационарном, раннем послеоперационном, и в последующем иметь долгосрочный план коррекции [9, 15, 20].

Лечебное питание в предоперационном периоде базируется на принципах энергетической ценности рациона, количественного и качественного состава белков, жиров, углеводов, пищевых волокон, содержания витаминов, макро— и микронутриентов в соответствии с индивидуальной потребностью пациента [13, 15, 19].

Основные принципы диетотерапии, до оперативного вмешательства направлены на максимальное снижение массы тела за счет уменьшения

жировой ткани [14]. Распределение нутриентов должно основываться на индивидуальной оценке пищевых привычек, предпочтений и целей, касающихся метаболических показателей, а именно:

- уменьшение калорийности рациона на 25-40% (500-1000 ккал в день) от физиологической потребности с учетом пола, возраста, уровня физической активности. Наиболее значимым из параметров состава тела критерием основного обмена является тощая масса тела. Величина основного обмена (ВОО) у пациентов рассчитывается по уравнениям:

Katch-McArdle (BMR (ккал/сут.) = 21,6 × ТМТ + 370),
Cunningham (BMR (ккал/сут.) = 484,264 + 22,771 × ТМТ),
где BMR — базальный расход энергии за сутки;

ТМТ — тощая масса тела в кг.

Физическая активность (ФА) может изменять ВОО как количественно, так и качественно. Важную роль играют длительность и интенсивность ФА, режим сна и бодрствования как факторы, взаимосвязанные с суточной активностью. По мере редукации массы тела требуется пересчет калорийности рациона:

- сбалансированность диеты по количественному и качественному составу углеводов, ограничение легкоусваиваемых углеводов (употребление углеводов с пищей должно составлять ~45-55% от общего количества калорий, необходимо, чтобы продукты имели низкий гликемический индекс);

- увеличение содержания пищевых волокон (30-40 г в день), расширение рациона за счет овощей, фруктов, некоторых зерновых, диетических сортов хлеба;

- ограничение жиров до 30% по калорийности, при обеспечении равного соотношения между насыщенными, мононенасыщенными и полиненасыщенными жирными кислотами (ПНЖК).

Рекомендуется включать в рацион продукты, богатые омега-3: морскую рыбу, моллюски, растительные масла (соевое, рапсовое, льняное), препараты, содержащие ПНЖК омега-3. Отказ от употребления трансжиров (маргарины, выпечка и другие кондитерские изделия, рыбные и мясные полуфабрикаты высокой степени переработки) является ключевым диетическим фактором, способствующим предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний даже при сохранении прежней энергетической ценности суточного рациона.

Важным аспектом является количество белка с высокой биологической ценностью, в суточном рационе должно быть не менее 400-500 г белковых продуктов, сбалансированных по аминокислотному составу (мясо, рыба, яйцо, молочные продукты, крупы, бобовые, соевые продукты);

Обогащение рациона витаминными антиоксидантами: А, Е, С, б-каротином. Обеспечение оптимального содержания минеральных веществ (соли калия, магния, кальция, цинка и т. д.):

- ограничение потребления натрия хлорида до 5 г/сут.;

- ограничение употребления алкоголя ≤2 порций для мужчин и ≤1 порции для женщин в сутки (одна порция алкоголя = 10 мл (8 г) этанола), а лучше — полный отказ от алкоголя;

- рекомендована кулинарная обработка: приготовление пищи в отварном, запеченном, тушеном виде, на пару;

- употребление жидкости не менее 1,5-2,0 л/день;

- до 80-90% калорийности рациона — в активное время суток;

– при отсутствии противопоказаний — интервальное голодание 1-2 раза в неделю [20].

– эффективность диеты усиливается в сочетании с физической нагрузкой.

Задачи предоперационной подготовки пациентов с избыточной массой тела и различными компонентами метаболического синдрома: определить пути минимизации развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, оценить значение и роль коррекции инсулинорезистентности в комплексной эстетической коррекции контурной пластики тела, определить показания к выполнению абдоминопластики и/или липосакции, ее роль после массивного снижения массы тела [20-23].

Принципы послеоперационного ведения пациентов

Послеоперационный период имеет свои задачи, предусматривающие адаптацию пациента, в том числе, социальную, которые успешно решаются только в совокупности мероприятий, которые кроме изменения рациона и привычек питания, включают лечебную физкультуру, аутогенную тренировку, вербальное самовнушение, нервно-мышечную релаксацию и занятия по интересам для больного (хобби) и другие [15, 16]. При оказании психологической помощи пациентам необходимо подчеркнуть личную ответственность за избежание набора лишнего веса [12, 26].

Ранний период после абдоминопластики — самый сложный и тяжело переносимый пациентами из-за обширности зоны оперативного вмешательства среди всех эстетических операций [7, 20, 21]. Большая раневая поверхность, соответствующая ей резорбция поврежденных тканей и интоксикация сопровождаются влиянием напряжения мышечно-апоневротического каркаса на работу дыхательной системы, прием сильнодействующих медикаментов создает дополнительные риски нежелательных явлений, необходимость длительного ношения бандажного пояса, продолжительность сроков по полной медицинской, эстетической и социальной реабилитации [16, 27].

Диета в послеоперационном периоде должна обеспечивать максимальную разгрузку и щажение органов пищеварения, предупреждать явления кишечной диспепсии, предлагать максимально химически и механически щадящее питание [9, 15, 19]. Содержать источники наиболее легко усваиваемых белков, жиров, углеводов, повышенное количество жидкости и витаминов. Резко ограничивают поваренную соль. Рекомендованы частые приемы пищи малыми порциями. При нормально протекающих процессах восстановительного лечения, отсутствии осложнений необходим более ранний перевод пациента на полноценное питание с широким продуктовым набором, с учетом индивидуальной переносимости пищевых продуктов, функциональной деятельности желудочно-кишечного тракта. Переход на расширенный план питания должен проходить постепенно, путем расширения количества продуктов, вводимых в рацион. При появлении диспепсических расстройств, продукты питания, вызвавшие эти явления, следует убрать из рациона пациента [16].

После первоначальной потери массы тела и хирургической коррекции необходимо продолжать лечение и последующее наблюдение в течение длительного времени для того, чтобы усилить

эффект терапии, предотвратить восстановление избыточной массы тела [3, 4, 12].

В позднем послеоперационном периоде под наблюдением диетолога пациент учится составлять рациональный план своей физической активности, перечень выбираемых продуктов, включая средства функционального питания, а также сформировать комфортный режим питания с физиологически необходимыми периодами интервального голодания [28 — 32].

Поддержание и динамика массы композиционный состав тела и контролируется сложными и взаимосвязанными системами, включающими множество органов, гормонов и метаболических путей [2, 16, 31]. Общие генетические варианты, действующие на эти системы, могут объяснить > 20% вариаций ИМТ на популяционном уровне, поэтому в позднем послеоперационном периоде под наблюдением диетолога важно качественно изменить рацион с применением методологии компьютерного проектирования с использованием возможностей цифровой персонифицированной нутрициологии [16, 33].

Показано, что уменьшение массы подкожного жира в результате липосакции и абдоминопластики сопровождается снижением уровня лептина, ассоциированным с позитивными изменениями липидного и углеводного обмена у лиц европейской и азиатской рас, хотя и значительно менее выраженные чем после бариатрических вмешательств [34-37]. Однако для длительного сохранения такого эффекта необходимо существенное изменение структуры питания, образа жизни и физической активности [36, 37].

Персонифицированный осознанный подход к коррекции своего образа жизни позволяет пациенту использовать возможности цифровых технологий для самостоятельного контроля физической активности (шагомеры, трекеры, тренажеры, мониторы витальных функций и пр.), формирования списка продуктов питания и их отбора в процессе покупки (считывание кодов, анализ состава и пр.), а также их заказа и доставки, электронных дневников питания, использующих технологии искусственного интеллекта в качестве системы поддержки принятия решений [33]. Обсуждаемые технологии позволяют пациенту своевременно принять решение об обращении за медицинской помощью и даже осуществлять автоматический вызов экстренной помощи при поступлении в систему мониторинга сигнала о критическом нарушении витальных функций (нарушения ритма, частоты сердечных сокращений и пр.). Дополнительной мотивацией для активного участия в собственной реабилитации может быть возможность дистанционных консультаций диетолога и врачей других специальностей [37,38].

Наилучший эстетический результат в комплексной коррекции контуров тела, сокращение периода реабилитации, возможных ранних и поздних осложнений является результатом постоянной длительной (в идеале — пожизненной) комплексной медикаментозной, нутрициологической и немедикаментозной терапии и реабилитации, достижимой только в условиях слаженной работы пациента с междисциплинарной командой врачей, психологов, тренеров и, в ряде случаев, социальных работников [4, 7, 12, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ожирение — широко распространенное хроническое заболевание, приводящее к серьезным медицинским, эстетическим, социальным и экономическим последствиям, требующее долгосрочного лечения. Для достижения оптимального результата лечения ожирения требуется комплексный междисциплинарный подход с привлечением специалистов разных специальностей (терапевт, эндокринолог, кардиолог, гастроэнтеролог, диетолог, психотерапевт, пластический хи-

рург), работающих по принципу преемственности. Единый алгоритм действий с учетом персональных особенностей и потребностей пациентов, возможностей цифровых технологий, позволяет снизить риск развития коморбидной патологии, улучшить результаты абдоминопластики, качество и продолжительности жизни пациента и обеспечить наилучший лечебный и эстетический результат, а также предупредить рецидивы набора массы тела в период долгосрочного диспансерного послеоперационного наблюдения пациента.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Ожирение и метаболический синдром у мужчин / С.Ю. Калинин [и др. ; гл. ред. Д. Д. Проценко]. — М.: Практическая медицина.— 2014. — 126 с
2. Диетология: руководство: учебное пособие / [Барановский А. Ю., Кондрашина Э. А., Назаренко Л. И. и др.]; под ред. А. Ю. Барановского. — 5-е изд., перераб. и доп. — СПб: Питер.— 2018. — 1100 с.
3. Ожирение и коморбидность: пособие для врачей / И.В. Маев, Ю.А. Кучерявый, Д.Н. Андреев. — М.: Прима Принт, 2016. — 35 с., ил.
4. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации) / Е.В.Шляхто, С.В. Недогода, А.О. Конради и др. СПб.— 2017.— 164 с.
5. Zhang Y, Wu H, Xu Y, Qin H, Lan C, Wang W. The correlation between neck circumference and risk factors in patients with hypertension: What matters. *Medicine (Baltimore)*.— 2020.— Vol.99 (47). — Pe22998.
6. Chaouat M, Krempf M. Chirurgie plastique et obésité: pourquoi? quand? comment? [Plastic surgery and obesity: why, when, how?]. *Ann Endocrinol (Paris)*.— 2003. Vol. 64(5 Pt 2). — S.16-21
7. Шихирман Э.В. Ближайшие и отдаленные результаты хирургического лечения ожирения. Автореферат дисс. ... докт. мед. наук. Рязань.— 2017. — 47 с.
8. Синдеева Л.В., Чикишева И.В., Кочетова Л.В., Бабаджанян А.М. Абдоминопластика: история, современное состояние и перспективы (обзор литературы). *Вопросы реконструктивной и пластической хирургии*. 2020. Т. 23.— № 4. — С.30 — 38.
9. Иванченкова Т.А. Влияние липосакции и абдоминопластики на состояние основных видов обмена веществ. Автореферат дисс. ... к.м.н./ Московский государственный медико-стоматологический университет. М.— 2004. — 32 с.
10. Метаболический синдром: [учебное пособие] / Ю. П. Успенский, Ю. В. Петренко, З. Х. Гулунов [и др.]. — Санкт-Петербург: СПбГПМУ.— 2017. — 59 с.
11. Николаев Д.В. Лекции по биоимпедансному анализу состава тела человека / Д.В. Николаев, С.П. Щелькалина. — М.: РИО ЦНИИОИЗ МЗ РФ.— 2016. — 152 с.
12. Алексеева Н.С. Метаболический синдром у молодых пациентов: клиничко-гормональные и психологические взаимосвязи, эффективность терапии., Автореферат дисс. ... докт. мед. наук., Томск, 2019. — 48 с.
13. da Luz FQ, Hay P, Touyz S, Sainsbury A. Obesity with Comorbid Eating Disorders: Associated Health Risks and Treatment Approaches. *Nutrients*.— 2018. Vol.10(7).— P. 829.
14. Нутрициология — 2040. Горизонты науки глазами ученых. Под ред. В.В. Бессонова, В.Н. Княгинина, М.С. Липецкой-Спб: Фонд стратегических разработок-«Северо-Запад».— 2017 — 105 с.
15. Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство/под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка. — Москва:Гэотар-Медиа, 2020. — 656 с.
16. Mechanick JI, Kushner RF, Sugerman HJ, Gonzalez-Campoy JM, Collazo-Clavell ML, Spitz AF, Apovian CM, Livingston EH, Brolin R, Sarwer DB, Anderson WA, Dixon J, Guven S; American Association of Clinical Endocrinologists; Obesity Society; American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery medical guidelines for clinical practice for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient. *Obesity (Silver Spring)*.— 2009.— Suppl. 1: S.1 — 70.
17. Pace LA, Crowe SE. Complex Relationships Between Food, Diet, and the Microbiome. *Gastroenterol Clin North Am*.— 2016.— Vol.45(2).— P.253-65.
18. Carmen M, Safer DL, Saslow LR, Kalayjian T, Mason AE, Westman EC, Sethi Dalai S. Treating binge eating and food addiction symptoms with low-carbohydrate Ketogenic diets: a case series. *J Eat Disord*.— 2020. — Vol. 8. P. 2.
19. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08:3.2.1. Рациональное питание. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации/утв. Рук. Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, глав. Гос. Санитарн. Врач РФ 18.12.2008. Доступ: https://www.rosпотребнадзор.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=4583
20. Гавриленко В.Г. Влияние антропометрических параметров и психосоциальных факторов на результаты операций по коррекции формы тела. *Анналы хирургии*.— 2006.— Т.2. — С.74 — 77
21. Курс пластической хирургии: Руководство для врачей. В 2 т. / Под ред. К. П. Пшениснова. Ярославль; Рыбинск: Изд-во ОАО «Рыбинский Дом печати», 2010Т. II : Молочная железа. Туловище и нижняя конечность. Кисть и верхняя конечность.— 2010.— С. 1111 — 1148.
22. Ожирение (необходимые лабораторные методы диагностики). Методические рекомендации для врачей первичного звена, Трошина Е.А., Комшилова К.А., Ершова Е.В. и др., *Consilium Medicum*.— 2019.— Т.21. — № 12. — С. 48 — 50.
23. Предиабет, современное представление о факторах риска и профилактике сахарного диабета 2-ого типа (по материалам Конгресса «Человек и лекарство»). *Consilium Medicum*, 2019. Т. 21.— № 12. С. 51 — 54
24. Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска, 2019. *Российский кардиологический журнал*.— 2020.— Т.25.— № 5. С.3826
25. Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям, 2019. *Российский кардиологический журнал*.— 2020.— Т. 25.— № 4.— С. 3839
26. Combination Therapies for Obesity, Michael Camilleri, Andres Acosta; *Metabolic Syndrom and Related Disorders, Metab Syndr Relat Disord*.—2018.—Vol. 16 (8).— P. 390 — 394. DOI: 10.1089 / met.2018.0075. PMID: 29993319
27. Jackson VM, Breen DM, Fortin JP, Liou A, Kuzmiski JB, Loomis AK, Rives ML, Shah B, Carpino PA. Latest approaches for the treatment of obesity. *Expert Opin Drug Discov*.— 2015.— Vol.10(8).— P. 825 — 839. doi: 10.1517/17460441.2015.1044966.

Epub 2015 May 12. PMID: 25967138.

28. Ashtary-Larky D, Ghanavati M, Lamuchi-Deli N, Payami SA, Alavi-Rad S, Boustaninejad M, Afrisham R, Abbasnezhad A, Alipour M. Rapid Weight Loss vs. Slow Weight Loss: Which is More Effective on Body Composition and Metabolic Risk Factors? *Int J Endocrinol Metab.*— 2017.— Vol.15(3).— P. e13249. doi: 10.5812/ijem.13249. PMID: 29201070; PMCID: PMC5702468.
29. Gabel K, Hoddy KK, Varady KA. Safety of 8-h time restricted feeding in adults with obesity. *Physiologie Appliquee, Nutrition et Metabolisme.*—2019.— Vol. 44 (1).— P. 107-109. DOI: 10.1139 / apnm-2018-0389.PMID: 30216730.
30. Pickett-Blakely O, Newberry C. Future Therapies in Obesity. *Gastroenterol Clin North Am.*— 2016.— Vol.45(4).— P. 705 — 714. doi: 10.1016/j.gtc.2016.07.008.
31. Yu K, Liu YP. Medical nutritional therapy for obesity. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.*— 2011.— Vol. 33(3).— P. 239 — 242. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2011.03.006. PMID: 21718602.
32. Kelly T, Unwin D, Finucane F. Low-Carbohydrate Diets in the Management of Obesity and Type 2 Diabetes: A Review from Clinicians Using the Approach in Practice. *Int J Environ Res Public Health.*— 2020.— Vol.17(7).— P. 2557. doi: 10.3390/ijerph17072557. PMID: 32276484; PMCID: PMC7177487.
33. Franco RZ, Fallaize R, Lovegrove JA, Hwang F. Popular Nutrition-Related Mobile Apps: A Feature Assessment. *JMIR Mhealth Uhealth.*— 2016.— Vol.4(3). — P. e85. doi: 10.2196/mhealth.5846. PMID: 27480144; PMCID: PMC4985610.
34. Щеглова Ю.В., Белоногов Л.И., Малахов С.Ф. Влияние липосакции на уровень лептина в крови. *Вестн Хир Им. Грекова.* 2004;163(5):86-8. PMID: 15651703.
35. Щеглова Ю.В. Состояние липидного и углеводного обмена после липосакции : диссертация... кандидата медицинских наук : 14.00.27 / Щеглова Юлия Викторовна; [Место защиты: ГОУДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»].— Санкт-Петербург, 2007.— 107 с.
36. Hong YG, Kim HT, Seo SW, Chang CH, Rhee EJ, Lee WY. Impact of large-volume liposuction on serum lipids in orientals: a pilot study. *Aesthetic Plast Surg.* 2006 May-Jun;30(3):327-32. doi: 10.1007/s00266-005-0010-7. Epub 2006 May 22. PMID: 16733777.
37. Kim TY, Kim S, Schafer AL. Medical Management of the Postoperative Bariatric Surgery Patient. 2020. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, Hofland J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.— 2000. PMID: 29465932.
38. Baer HJ, Rozenblum R, De La Cruz BA, Orav EJ, Wien M, Nolido NV, Metzler K, McManus KD, Halperin F, Aronne LJ, Miner G, Block JP, Bates DW. Effect of an Online Weight Management Program Integrated With Population Health Management on Weight Change: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.*— 2020.— Vol.324(17).— P.1737 — 1746. doi: 10.1001/jama.2020.18977. PMID: 33141209; PMCID: PMC7610192.

Сведения об авторах:

А.А. Попов — доктор медицинских наук
 Г.А. Леонтьева — врач-терапевт
 Е.А. Столина — кандидат медицинских наук
 Е.Л. Айрапетова — врач-гастроэнтеролог
 Е.Н. Багрова — врач-эндокринолог
 Л.В. Федотова — кандидат медицинских наук
 А.В. Акимова — кандидат медицинских наук

Information about the authors

Artem A. Popov — Doctor of Medicine
 Galina A. Leonteva — Medical Therapist
 Evgeniya A. Stolina — MD
 Elena L. Airapetova — gastroenterologist
 Elena N. Bagrova — endocrinologist
 Larisa V. Fedotova — MD
 Anna V. Akimova — MD

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 25.11.2021; одобрена после рецензирования 06.12.2021;
 принята к публикации 27.12.2021.
 The article was submitted 25.11.2021; approved after reviewing 06.12.2021;
 accepted for publication 27.12.2021.

Главный редактор — О.П. Ковтун
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
ПИ № ФС ФС 77-79345 от 02.11.2020 г.
Территория распространения — Российская Федерация

Подписано в печать: 21.03.2022. Дата выхода: 24.03.2022.
Формат 60×84 1/8. Усл. печ. л. 12,25.
Тираж 100 экз. Заказ № 1203. Свободная цена.
Адрес издателя, редакции «Уральского медицинского журнала»
620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3.
Изготовлено ООО «ИИЦ «Знак качества»: 620072, г. Екатеринбург, ул. Рассветная, 13.

