

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

ТАВРИЧЕСКИЙ МЕДИКО- БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВЕСТНИК

TAVRICHESKIY MEDIKO-BIOLOGICHESKIY VESTNIK

Том 24	№ 1	Volume 24
--------	-----	-----------

2021

«Таврический медико-биологический вестник» — рецензируемый научно-практический журнал.
Основан в 1998 году Ученым советом Крымского государственного медицинского университета
имени С. И. Георгиевского

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор
Н. В. Иванова

Заместитель главного редактора
И. И. Фомочкина

Ответственный секретарь
М. А. Плотникова

**Л. А. Балыкова, В. А. Белоглазов, В. И. Белоконов, Н. Ф. Боброва, Л. И. Бурячковская, А. Виткус,
А. А. Воробьев, Л. ДуБаске, С. С. Дыдыкин, Е. В. Евстафьева, К. А. Ефетов, С. И. Жадько, К. А. Зыков,
И. И. Иванов, И. И. Каган, А. М. Кацев, И. Л. Кляритская, Е. Ф. Кира, Ю. Л. Криворутченко,
А. В. Кубышкин, В. Ю. Михайличенко, В. Д. Пасечников, О. А. Притуло, В. Е. Радзинский,
А. Г. Резников, А. Ф. Романчишен, Г. М. Тарман, М. А. Топчиев, О. С. Третьякова, А. Б. Хайтович,
Т. А. Чеботарева, Е. Ю. Шаповалова, С. Э. Шибанов**

АДРЕС РЕДАКЦИИ

295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет
имени В. И. Вернадского», Медицинская академия имени С. И. Георгиевского
nauka_3@ma.cfuv.ru

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций Российской Федерации.
Свидетельство ПИ № ФС77-61811 от 18 мая 2015 года.

С 07 декабря 2015 года журнал включен в «Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук».

В соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 года № 90-р, журнал считается включенным в Перечень ВАК по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям наук:

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки); 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки); 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки); 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки); 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки); 14.01.10 – Кожные и венерические болезни (медицинские науки); 14.01.11 – Нервные болезни (медицинские науки); 14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки); 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки); 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки); 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки); 14.01.22 – Ревматология (медицинские науки); 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки); 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки); 14.02.03 – Общественное здоровье и здравоохранение (медицинские науки); 14.02.06 – Медико-социальная экспертиза и медико-социальная реабилитация (медицинские науки).

Статьи проходят рецензирование в соответствии с требованиями к рецензируемым научным журналам.

Статьи, опубликованные в журнале,
индексируются в базах РИНЦ (e_Library.ru) и Google Scholar.
Подписной индекс издания в каталоге Агентства «Роспечать» —80121

Территория распространения: Российская Федерация.
Периодичность выхода — 4 номера в год.

Рекомендован к печати Ученым советом
Медицинской академии имени С. И. Георгиевского
(протокол № 3 от 25 февраля 2021 г.)

УЧРЕДИТЕЛЬ

ФГАОУ ВО «КРЫМСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ В. И. ВЕРНАДСКОГО»
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ ИМЕНИ С. И. ГЕОРГИЕВСКОГО

Журнал основан в 1998 году. © ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»,
Издается 4 раза в год. Медицинская академия имени С. И. Георгиевского, 2021

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

Бутырская И. Б.

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ УЧАЩИХСЯ В ШКОЛАХ С РАЗНЫМИ ПРОГРАММАМИ ОБУЧЕНИЯ6

Butyrskaya I. B.

INTEGRAL PARAMETERS OF PUPILS' HEALTH AT SCHOOLS WITH DIFFERENT EDUCATIONAL PROGRAMS6

Бутырский А. Г., Алиев А. С., Румянцева М. И., Артюхин О. В., Фомочкин И. И., Абдураманов Р. А., Шерендак С. А., Афанасьев О. В., Новодранов В. В., Голомидов А. Н., Абкеримов Э. А., Баздырева В. Д., Скоромный А. Н.

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В Г. СИМФЕРОПОЛЬ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 11

Butyrskii A. G., Aliev A. S., Rumyantseva M. I., Artyukhin O. V., Fomochkin I. I., Abduramanov R. A., Sherendak S. A., Afanasiev O. V., Novodranov V. V., Golomidov A. N., Abkerimov E. A., Bazdyreva V. D., Skoromny A. N.

ORGANIZATION EXPERIENCE AND RESULTS OF EMERGENCY SURGICAL AID IN SIMFEROPOL WITHIN COVID-19 PANDEMIC..... 11

Воронов А. Н., Воронов Н. В., Леоненко С. Н.

ИНТЕРПАРИЕТАЛЬНЫЕ ГРЫЖИ ПОСЛЕ АППЕНДЕКТОМИИ20

Voronov A. N., Vornov N. V., Leonenko S. N.

INTERPARIETAL HERNIAS AFTER APPENDECTOMY20

Крутиков Е. С., Акаев Р. О., Цветков В. А.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ.....25

Krutikov E. S., Akaev R. O., Tsvetkov V. A.

EFFICIENCY OF CARDIO- AND NEPHROPROTECTION OF DIFFERENT ANTIHYPERTENSIVE DRUGS COMBINATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS25

Майлян Д. Э., Коломиец В. В., Майлян Э. А., Резниченко Н. А.

ВЛИЯНИЕ ТОРАСЕМИДА И ИНДАПАМИДА НА ЭКСКРЕЦИЮ МАГНИЯ, КАЛИЯ, КАЛЬЦИЯ И НАТРИЯ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ.....33

Mailyan D. E., Kolomiyets V. V., Mailyan E. A., Reznichenko N. A.

EFFECT OF TORASEMIDE AND INDAPAMIDE ON MAGNESIUM, POTASSIUM, CALCIUM AND SODIUM EXCRETION IN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON MAGNESIUM DEFICIENCY33

Майлян Э. А., Чурилов А. В., Немсадзе И. Г., Беседина Е. И., Глазков И. С.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА RS2234693 ГЕНА ЭСТРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА 1 ТИПА41

Maylyan E. A., Churilov A. V., Nemsadze I. G., Besedina E. I., Glazkov I. S. POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATMENT EFFICIENCY IN WOMEN DEPENDING ON RS2234693 POLYMORPHISM OF ESTROGEN RECEPTOR TYPE 1 GENE	41
Овчаренко Е. Н., Северинова С. К., Лавровская О. М., Лавровская Я. А., Форостяный С. А. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ПРОЦЕССЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗНЫХ СПЛАВОВ МЕТАЛЛОВ	47
Ovcharenko E. N., Severinjva S. K., Lavrovskaya O. M., Lavrovskaya Ya. A., Forostyanu S. A. DYNAMICS OF PROTEOLYTIC ACTIVITY OF ORAL FLUID INDICES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS DURING ORTHOPEDIC TREATMENT WITH DIFFERENT METAL COMPOSITIONA	47
Отинов М. Д., Корсунская Л. Л., Голубова Т. Ф., Савчук Е. А., Кушнир Г. М., Османов Э. А., Власенко С. В., Ларина Н. В. ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЛЬФИНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСЕ С ДВИГАТЕЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИЕЙ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ	52
Otinov M. D., Korsunskaya L. L., Golubova T. F., Savchuk E. A., Kushnir G. M., Osmanov E. A., Vlasenko S. V., Larina N. V. DIFFERENTIATED USE OF DOLPHIN THERAPY IN A COMPLEX WITH MOTOR REHABILITATION IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY DEPENDING ON THE SEVERITY OF MOTOR AND PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS	52
Попова-Петросян Е. В., Довгань А. А., Довгань М. А. СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В КРОВИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА	58
Porova-Petrosyan E. V., Dovgan A. A., Dovgan M. A. CONTENT OF MICROELEMENTS IN BLOOD IN DISORDERS OF THE MENSTRUAL CYCLE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE	58
Соловьев А. Е., Кульчицкий О. А., Притуло Л. Ф., Олейник А. В. ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КИШЕЧНИКА ПРИ ОСТРОЙ СПАЕЧНОЙ СТРАНГУЛЯЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ (ОССКН) У ДЕТЕЙ	62
Solovyev A. V., Kulchitskij O. A., Pritulo L. F., Oleynik A. V. DIAGNOSIS OF ISCHEMIC INTESTINAL LESIONS IN ACUTE STRANGULATED INTESTINAL OBSTRUCTION (ASIO) IN CHILDREN	62
Чернуха С. Н., Вильцаниук И. А. ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО ГАСТРОПАРЕЗА И МЕТОДЫ ЕГО ДИАГНОСТИКИ	67
Chernukha S. N., Viltsaniuk I. A. PREDICTORS OF THE DIABETIC GASTROPARESIS DEVELOPMENT AND METHODS OF ITS DIAGNOSIS	67
Эль-Хатиб М. А., Ватутин Н. Т., Склянная Е. В. ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ АНТРАЦИКЛИНОВЫМИ АНТИБИОТИКАМИ	74
El-Khatib M. A., Vatutin N. T., Sklyannaya E. V. HEART RATE VARIABILITY IN DIFFERENT AGE GROUPS PATIENTS, RECEIVING ANTHRACYCLINE CHEMOTHERAPY	74

ОБЗОРЫ

REVIEWS

Золотухин Д. С., Сергийко С. В., Крочек И. В. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО КОПЧИКОГО ХОДА	80
Zolotukhin D. S., Sergiyko S. V., Krochek I. V. MODERN METHODS OF TREATMENT OF THE PILONIDAL DISEASE	80
Кошукова Г. Н., Доля Е. М., Гаффарова А. С., Гаффаров Н. С., Заяева А. А. СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ P2Y12 РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИЕЙ ВЕДЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА	89
Koshukova G. N., Dolya E. M., Gaffarova A. S., Gaffarov N. S., Zayayeva A. A. EFFECTIVENESS AND SAFETY COMPARISON OF P2Y12 RECEPTOR INHIBITORS IN PATIENTS WITH INVASIVE STRATEGY FOR ACUTE CORONARY SYNDROME	89

ИНТЕГРАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ УЧАЩИХСЯ В ШКОЛАХ С РАЗНЫМИ ПРОГРАММАМИ ОБУЧЕНИЯ

Бутырская И. Б.

Кафедра общей гигиены с экологией, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Бутырская Ирина Борисовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены с экологией Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: irynabutyr@gmail.com

For correspondence: Irina B. Butyrskaya, PhD, Associate professor of the Department of General Hygiene and Ecology, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: irynabutyr@gmail.com

Information about author:

Butyrskaya I. B., <http://orcid.org/0000-0002-4283-2572>

РЕЗЮМЕ

Популярные в нынешнее время школы с нестандартными программами обучения несут определенные риски для здоровья обучающихся. Мы проанализировали состояние здоровья 200 школьников возраста 13-16 лет обоих полов в школах-интернатах со стандартной и нестандартной программой обучения. Анализ включал оценку физического развития, состояния некоторых функциональных систем и распространенности заболеваний у школьников по интегральным показателям. Среднее физическое развитие имеют 59,5% учащихся в общеобразовательной школе (ОШ) и 68,9% школьников в школе с нестандартной программой обучения (ШНПО), в то же время в ОШ уровень дисгармоничного развития составляет 28,6%, в ШНПО – 40,5%. В ШНПО выше уровень заболеваний нервной системы, желудочно-кишечного тракта, «школьной» патологии. Подростков, отнесенных к I группе здоровья в ОШ меньше, чем в ШНПО, и группа риска (II) - в ШНПО больше, чем в ОШ. Полученные результаты свидетельствуют о значительном воздействии учебных нагрузок на состояние здоровья учащихся школ-интернатов типа «лицей».

Ключевые слова: учащиеся, показатели здоровья, школы

INTEGRAL PARAMETERS OF PUPILS' HEALTH AT SCHOOLS WITH DIFFERENT EDUCATIONAL PROGRAMS

Butyrskaya I. B.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Popular nowadays schools with non-standard educational programs carry certain risks for pupils' health. We analyzed parameters of health in 200 schoolchildren of 13-16 years old and of both sexes in boarding schools with standard and non-standard education program. Analysis included evaluation of physical development by integral parameters, condition of some functional systems, and morbidity among the schoolchildren. Mean physical development was registered in 59.5% of pupils at the school with standard educational program (standard school, SS) and in 68.9% of pupils at the school with non-standard education program (non-standard school, NSS), at the same time at SS the level of disharmonic development makes 28.6%, and at NSS – 40.5%. NSS is characterized with higher level of morbidity among diseases of nervous system, digestive tract, «school-associated» pathology. Adolescents belonging to I group of health in SS are less than in at NSS, but group of risk (II) is bigger at NSS than at SS. The obtained results testify to the significant impact of educational loading in pupils' health condition at non-standard school.

Key words: pupils, parameters of health, schools

Состояние здоровья учащихся в значительной мере формируется под влиянием факторов внутришкольной среды и их значимость год от года становится все более заметной [1]. В Национальном докладе «О санитарно-эпидемиологической обстановке в РФ» указано, что условия внутришкольной среды по силе своего воздействия на формирование здоровья детей сопоставимы с мощными экологическими факторами [2]. Современное образовательное учреждение (ОУ) должно соответствовать не только высшим педагогическим критериям, но и быть здоровьесберегающей средой для обеспечения оптимального состояния

здоровья в школьном коллективе, формирующей устойчивый уровень работоспособности каждого индивида.

Школа является местом активной деятельности учащегося в течение длительного времени, когда идет его наиболее интенсивное развитие. Согласно законодательству РФ, школа должна создавать условия, гарантирующие охрану и укрепление здоровья обучающихся [3].

Главным резервом сохранения здоровья учащихся является соответствие санитарно-гигиеническим требованиям условий и организации учебного процесса.

Реформа среднего образования, особенно в последние годы, ассоциируется с развитием учебных заведений новых типов, интенсификацией учебных программ, ростом учебных нагрузок. Все это привело к снижению работоспособности и ухудшению состояния здоровья учащихся, увеличило влияние школы как гигиенической среды на всю их будущую жизнь [4]. Интенсивные нагрузки длительно воздействуют на школьников, их интенсивность особенно значительна в инновационных образовательных учреждениях, усугубляется гиподинамией, значительным нервно-эмоциональным напряжением [5].

В основу оценки внутришкольной среды как гигиенической системы должны быть положены результаты комплексного соответствия условий и технологий образовательного процесса степени влияния на здоровья учащихся.

Цель работы: выявить влияние нестандартных программ обучения на здоровье старших школьников

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были проанализированы показатели здоровья учащихся двух разнородных по учебным нагрузкам ОУ: школы-интерната с обычной программой обучения (общеобразовательная школа, ОШ) и школы-интерната-лицея искусств (школа с нестандартной программой обучения, ШНПО), расположенных в г. Керчи. В исследовании приняли участие 146 учеников 8-11-х классов ОШ и 154 учащихся ШНПО, подобранных по принципу «копия-пара». Объем исследования включал аналитическое сравнение данных физического развития (ФР), физиометрических данных, отражающих состояние некоторых функциональных систем, и показателей заболеваемости и распространенности заболеваний по данным амбулаторных карт учащихся и вычислению интегральных показателей.

Показатели ФР (рост, масса, окружности грудной клетки (ОГК)) определялись стандартными методами. Физиометрические исследования проводились следующими методами: систолическое артериальное давление (САД) определяли стандартным тонометром, физическая работоспособность (ФРС) определялась с помощью Гарвардского степ-теста в модификации Абросимовой [6], мышечная сила определялась ручным динамометром ДРП-90, ЖЕЛ – спирометром ССП.

Сравнение выполнено преимущественно по экстенсивным показателям, но некоторые данные подверглись дисперсионному анализу для уточнения вклада некоторых показателей в формирование здоровья обучающихся. Данные морфометрии подвергнуты анализу методом вариационной статистики с вычислением средних вели-

чин (M), оценкой вероятности расхождений (m), оценкой достоверности изменений с использованием t -критерия Стьюдента. За достоверную принималась разность средних значений при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Физическое развитие.

Для оценки ФР важно учитывать уровень гармоничности развития подростков. Из полученных данных видно, что гармонично развитых подростков больше в ОШ – 71,4%, в то время как в ШНПО – 59,5%. Дисгармоничное развитие имеют 28,6% учащихся ОШ и 40,5% учеников ШНПО.

Существуют различия в структуре дисгармоничности: в ОШ больше учащихся имеют дефицит массы тела (МТ) и окружности груди (ОГ) – 17,4%, чем их избыток – 11,2%. В ШНПО, наоборот, больше учеников имеют избыточную МТ и ОГ – 32,3%, а дефицит – 8,2%. Очевидно, такая разница объясняется разными физическими и интеллектуальными нагрузками (непропорциональный режим дня и обучения), и, следовательно, более выраженными явлениями гиподинамии в ШНПО по сравнению с воспитанниками ОШ.

Следует заметить, что в процессе развития состояние гармоничности может меняться, т.е. является лабильным показателем. В ШНПО показатель изменений гармоничного статуса менялся в сторону ухудшения у 16,9% подростков, а в сторону улучшения у 7,8% подростков. В ОШ гармоничность изменилась на дисгармоничность у 7,4% подростков, в обратную сторону – у 8,7% подростков. Как видно, в ОШ этот показатель гораздо стабильнее, чем в ШНПО. Из приведенных данных можно сделать вывод, что такой показатель, как гармоничность ФР, может быть использован для оценки здоровья подростков при различных формах обучения.

2. Функциональное состояние организма

Дисперсионным анализом установлено, что вклад разных типов обучения в формирование морфофункциональных показателей составил 29-48% (в т.ч. изменчивость для диастолического АД – 28,8%, $p < 0,01$; для систолического АД – 47,7%, $p < 0,001$; для показателя пульса – 37,5%, $p < 0,01$).

Сравнение морфофункциональных показателей по Стьюденту выявило достоверные различия в показателях систолического и диастолического АД (соответственно, $p < 0,01$ и $p < 0,001$) между школьниками в разных программах обучения. Отсюда и склонность к нейроциркуляторной дистонии в среде обучающихся с повышенными интеллектуальными нагрузками.

Общий морфофизиологический профиль старших школьников приведен на рис.1.

Таким образом, данные функциональных показателей отдельных физиологических систем ор-

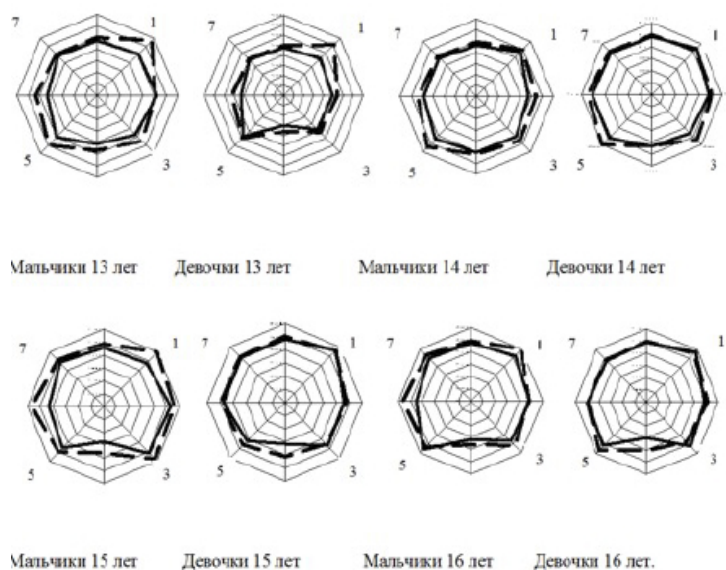


Рис. 1. Морфофизиологический профиль старших школьников в ОШ (—) и ШНПО (---): 1 – рост, 2 – мышечная сила, 3 – частота пульса, 4 – САД, 5 – ФРС, 6 – ЖЕЛ, 7 – масса тела, 8 – ОГК (величины показателей в процентах по отношению к возрастным стандартам [7]).

ганизма подростков убедительно показывают, что в школе с традиционной формой обучения при более равномерных учебных нагрузках эти показатели более стабильны, не сопровождаются значительным отклонением в зависимости от возраста, рано стабилизируются, что указывает на раннее совершенствование адаптационных процессов при равномерном ритме обучения. В школе с интенсивными умственными нагрузками имеет место увеличение дезадаптационных реакций при существующей системе обучения, проявляющееся донозологическим характером сдвигов в работе физиологических систем, максимум подобных сдвигов приходится на возраст 13-14 лет, однако позднее адаптационные процессы стабилизируются, что указывает на приспособление учащихся к новым условиям обучения. Т.е., школьники, переходящие на нестандартную программу обучения, попадают в состояние учебного стресса, преодоление которого требует порядка 2 лет.

3. Заболеваемость и распространенность болезней

Важным показателем группового здоровья является острая заболеваемость. Нами проанализированы данные медицинских карт учащихся и установлено следующее: острая заболеваемость у подростков ОШ на 7% выше, чем в ШНПО. При этом «индекс здоровья» в ШНПО в среднем составил 13,8%, а в ОШ – 10,1%. Коэффициент часто болеющих в среднем в ШНПО – 33,0%, в ОШ – 32,3%. Очевидно, что в ОШ количество учащихся, обращающихся за медицинской помощью по поводу острой заболеваемости больше, чем в КЛИ.

Анализ интегральных показателей свидетельствует, что по мере взросления в обеих школах «индекс здоровья» увеличивается, а коэффициент часто болеющих детей падает. При этом в 13 лет разница «индекса здоровья» составляет 1,9%, в 14 лет – 4,0%, в 15 лет – 3,7%, в 16 лет – 5,3%, т.е. разница прогрессивно растет, что подтверждает мысль о влиянии условий обучения на показатели группового здоровья. Вместе с тем в обоих контингентах «индекс здоровья» растет, что говорит о совершенствовании адаптации с возрастом.

Еще один интегральный показатель группового здоровья - распределение учащихся по группам здоровья в обследованных контингентах подростков приведен в таблице 1.

Таким образом, подростков I группы, т.е. здоровых в ОШ на 4,5% больше, чем в ШНПО. А учащихся, отнесенных ко II группе (или группе риска), на 6,3% больше в ШНПО. Разница между подростками, имеющими хронические заболевания и отнесенных к III группе здоровья, незначительна (1,8%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как отмечают некоторые авторы, практически здоровых детей в России около 14-16% (I группа здоровья), различные функциональные отклонения имеют около 50% детей (II группа здоровья), а 35-40% имеют хронические заболевания, в том числе около 5% детей имеют заболевания, приведшие к инвалидности [8].

В исследованиях Т.В. Зазнобовой [9] отмечено, что среди старшеклассников-юношей, обучающихся по инновационным программам, чаще регистри-

Таблица 1

Распределение обследованных контингентов учащихся по группам здоровья (в процентах)

	ШНПО	ОШ
I	18,2	22,7
II	48,4	42,1
III	33,4	35,2

руется дисгармоничное развитие за счет дефицита роста и массы тела ($p < 0,001$), у девушек же в этих ОУ чаще регистрируется избыточная масса тела ($p < 0,001$), гармоничное ФР у них наблюдается в 1,9 раза реже, чем у школьниц ОШ ($p < 0,001$), у юношей ШНПО – в 1,3 раза реже, чем у юношей из ОШ. У девушек в ШПОН, как и у юношей, отмечается тенденция к замедлению темпов роста. У них чаще встречается рост «ниже среднего» ($p < 0,001$). Мы также отмечаем формирование такой тенденции.

А.В. Гущенко [10] отмечает, что у подавляющего большинства подростков имеются донозологические отклонения в состоянии здоровья, у половины – хронические компенсированные заболевания. Почти каждый третий подросток имеет нарушения ФР. Организация образовательного процесса, учебная нагрузка, а также недостаток двигательной активности, режим труда и отдыха в процессе обучения в старших классах ШНПО, считает автор, не являются оптимальными и не способствуют сохранению здоровья учащихся, что проявляется большим по сравнению с ОШ числом учащихся со сниженным уровнем соматического здоровья в 2,3 раза и с хроническими заболеваниями (юношей – в 1,4, девушек – в 4 раза).

Е. А. Ткачук и соавторы приводят данные о повышении уровня показателей заболеваемости, значительным распространением хронических заболеваний, прогрессивным снижением показателей здоровья от младших классов к старшим [2]. Некоторые авторы считают, что в наиболее неблагоприятных условиях внутренней среды ОУ находятся учащиеся 5-9-х классов [1].

Наши казахстанские коллеги указывают, что по результатам проведенных исследований в школах различного типа в последние годы значительно увеличилось число детей, страдающих различными заболеваниями. Индекс здоровья у детей, обучающихся в ОШ, ниже (58%) по сравнению с ШНПО, где этот показатель составил 62%. Значения средней группы здоровья учащихся ШНПО выше, чем в ОШ, что означает худшее состояние здоровья. В среднем на одного учащегося ОШ приходится 1,20±0,04, а в ШНПО – 1,50±0,06 хронических заболеваний ($p < 0,05$). При углубленных медико-цинских осмотрах у учащихся ШНПО достоверно чаще выявлялись хронические заболевания [11].

Мы согласны с мнением Е.С. Богомоловой и соавторов [12], которые считают, что интенсификация учебного процесса происходит без создания оптимальных условий для усвоения высокой информационной нагрузки, что подтверждается более низкими показателями здоровья в таких ОУ.

Учебная деятельность, по-видимому, не адаптируется к особенностям развития и состоянию здоровья школьников. Отсутствие адаптации отмечается, начиная с первого класса, с тенденцией к уменьшению числа детей с I группой здоровья и увеличивается количество детей и подростков, относящихся к III группе. Это наиболее характерно для образовательных учреждений нового типа.

ВЫВОДЫ

1. Полученные результаты свидетельствуют о значительном воздействии учебных нагрузок на состояние здоровья учащихся ШНПО. Особенности ФР, функционального состояния систем организма и заболеваемости учеников среднего и старшего школьного возраста требуют обоснования необходимой коррекции состояния здоровья.

2. Среднее ФР имеют 58,5% учащихся среднего и старшего школьного возраста ОШ и 68,9% учеников того же контингента ШНПО. Дисгармоничное ФР имеют 40,5% учащихся ШНПО (в ОШ – 28,6%). Дисгармоничность учеников ШНПО обусловлена преимущественно избыточной массой тела, в ОШ – ее дефицитом. Показатель гармоничности ФР может быть использован для оценки здоровья подростков при различных формах обучения.

3. Анализ заболеваемости показывает различия в структуре патологии: в ШНПО выше уровень заболеваний нервной системы, желудочно-кишечного тракта, «школьной» патологии. Подростков, отнесенных к I группе здоровья в ШНПО меньше, чем в ОШ, а группа риска (II) в ШНПО больше, чем в ОШ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Полякова А. Н., Селезнева Е. В., Денисова Н.Б., Позднякова Т.В. Средовые факто-

ры образовательного учреждения и состояние здоровья учащихся. Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). 2013;1. Доступно по: <https://cyberleninka.ru/article/n/sredovye-factory-obrazovatelno-uchrezhdeniya-i-sostoyanie-zdorovya-uchaschihsya>; Ссылка активна на 30.09.2020.

2. Ткачук Е. А., Филиппов Е. С., Жданова-Заплевичко И. Г. Состояние здоровья школьников в условиях реформирования образования. Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2012;110(3):14-17.

3. Федеральный закон «Об образовании в Российской Федерации» N 273-ФЗ от 29.12.2012.

4. Зорина И. Г. Влияние факторов внутришкольной среды на состояние здоровья учащихся при разной интенсивности учебной нагрузки. Человек. Спорт. Медицина. 2005;4(44),V.2:127-130.

5. Агафонова Л. В., Двоглазова С. В., Закина Н. В., Семушина И. В. К вопросу изучения состояния здоровья современного школьника. Российский медико-биологический вестник имени академика И. П. Павлова. 2011;19(2):11. doi:10.17816/PAVLOVJ2011211-11

6. Сухарев А. Г. Здоровье и физическое воспитание детей и подростков. М.: Медицина; 1991.

7. Стандарты физического развития школьников Автономной Республики Крым / Методические рекомендации. Симферополь; 2002.

8. Сетко И. М., Сетко Н. П. Современные проблемы состояния здоровья школьников в условиях комплексного влияния факторов среды обитания. Оренбургский медицинский вестник. 2018;6(2):4-13.

9. Зазнобова Т.В. Особенности физического развития старшеклассников, обучающихся в школах различного типа. Сибирский медицинский журнал. 2010;5:113-116.

10. Гуценко А.В. Гигиенические аспекты формирования здоровья подростков промышленного города Восточной Сибири: Дис...канд. биол.наук. Иркутск; 2008.

11. Конкабаева А. Е., Ныгыман М. Т., Кушербаев С. А., Сеитов Е. Т. Современная школа и проблемы здоровья учащихся (Обзор литературы). Вестник КарГУ. 2013;2(70):71-77.

12. Богомолова Е. С., Шапошникова М. В., Бадеева Т. В., Ашина М. В., Котова Н. В., Ковальчук С. Н. Оценка санитарно-гигиенического благополучия и здоровья учащихся в образовательных учреждениях с разной интенсивностью учебного процесса. Медицинский альманах. 2014;4(34):90-92.

REFERENCES

1. Polyakova A. N., Seleznyova E. V., Denisova N. B., Pozdnyakova T. V. The factors of school's surroundings and pupil's health. Journal of new Medical Technologies, (eEdition), 2013;1. (In Russ). Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/sredovye-factory-obrazovatelno-uchrezhdeniya-i-sostoyanie-zdorovya-uchaschihsya>. Accessed 30.09.2020.

2. Tkachuk Ye. A., Filippov Ye. S., Zhdanova-Zaplevichko I.G. The schoolchildren health in the conditions of education reforming. Siberian Medical Journal. 2012;110(3):14-17. (In Russ).

3. Federal Law «About Education in Russian Federation» N 273 from 29.12.2012. (In Russ).

4. Zorina I. G. Impact of in-school medium factors on pupils' health in different intensity of educational load. Human.Sport.Medicine. 2005;4(44),V.2:127-130. (In Russ).

5. Agafonova L. V., Dvoeglazova S. V., Zaikim N. V., Semushina I. V. The problem of studying health high school students. Russian Medical-and-Biological Bulletin named after Academician I. P. Pavlov. 2011;19(2):11. (In Russ). doi:10.17816/PAVLOVJ2011211-11

6. Sukharev A. G. Health and physical training of children and adolescents. M.: Medicine; 1991. (In Russ).

7. Pupils' physical development standards in the Crimea: methodical guidelines. Simferopol; 2002. (In Russ).

8. Setko I. M., Setko N. P. Modern problems of health status of schoolchildren in conditions of integrated influence of factors of environment. Orenburg medical bulletin, 2018;6(2):4-13. (In Russ).

9. Zaznobova T. V. Peculiarities of physical development in senior pupils at schools of different types. Siberian Medical Journal. 2010;5:113-116. (In Russ).

10. Gushchenko A. V. Hygienic aspects of adolescents' health formation in industrial town of Eastern Siberia: dis...cand. biol.sc. Irkutsk; 2008. (In Russ).

11. Konkabaeva A. E., Nygyman M. T., Kuserbaev S. A., Seitov E. T. Modern school and problems of health of the school students (Review of literature). Bulletin of Karaganda University. 2013;2(70):71-77. (In Russ).

12. Bogomolova Ye. S., Shaposhnikova M. V., Badyeva T. V., Ashina M. V., Kotova N. V., Kovalchuk C. N. Evaluation of sanitary-and-hygienic well-being and pupils' health educational institutions with different intensity of educational process. Medical almanac. 2014;4(34):90-92.

ОПЫТ ОРГАНИЗАЦИИ И РЕЗУЛЬТАТЫ ОКАЗАНИЯ НЕОТЛОЖНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В Г. СИМФЕРОПОЛЬ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Бутырский А. Г.¹, Алиев А. С.¹, Румянцева М. И.¹, Артюхин О. В.², Фомочкин И. И.¹,
Абдураманов Р. А.¹, Шерендак С. А.³, Афанасьев О. В.², Новодранов В. В.², Голомидов А. Н.²,
Абкеримов Э. А.¹, Баздырева В. Д.¹, Скоромный А. Н.¹

¹Кафедра общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Симферопольская клиническая больница скорой медицинской помощи № 6» (ГБУЗ РК ГКБ СМП №6), 295026, ул. Гагарина 15, Симферополь, Россия

³Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Крымский республиканский центр медицины катастроф и скорой медицинской помощи», (ГБУЗ РК «КРМЦМК») и СМП, 295024, ул. 60 лет Октября, 30, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Бутырский Александр Геннадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: albut@rambler.ru

For correspondence: Aleksandr G. Butyrskii, MD, PhD, Associate Professor, the Department of General Surgery, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: albut@rambler.ru

Information about authors:

Butyrskii A. G., <http://orcid.org/0000-0001-5415-3756>

Алиев А. С., <https://orcid.org/0000-0002-0030-8940>

Румянцева М. И., <http://orcid.org/0000-0002-3591-4510>

Артюхин О. В., <http://orcid.org/0000-0002-0276-2972>

Фомочкин И. И., <http://orcid.org/0000-0001-9358-7370>

Абдураманов Р. А., <http://orcid.org/0000-0001-9418-9382>

Шерендак С. А., <http://orcid.org/0000-0002-5716-3113>

Афанасьев О. В., <http://orcid.org/0000-0003-1048-3993>

Новодранов В. В., <http://orcid.org/0000-0002-4566-3313>

Голомидов А. Н., <https://orcid.org/0000-0002-4067-7548>

Абкеримов Э. А., <http://orcid.org/0000-0002-9502-7911>

Баздырева В. Д., <http://orcid.org/0000-0002-3593-4597>

Скоромный А. Н., <http://orcid.org/0000-0002-9409-0355>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучение и анализ условий оказания неотложной хирургической помощи и течения и исходов лечения хирургических пациентов в условиях пандемии COVID-19. Материал и методы. Проспективное нерандомизированное исследование было выполнено в рамках глобального проекта GlobalSurg-CovidSurg Week Data – Europe на основании опроса пациентов в возрасте от 18 лет, подвергшихся оперативному лечению в хирургическом стационаре ГБУЗ РК «СКБ СМП №6» в течение октября 2020 года. Для сбора данных использовался анонимный опросник, который был предложен реализаторами проекта GlobalSurg-CovidSurg Week Data – Europe и един для всех лечебных учреждений на территории Европы, участвующих в проекте. Критериями включения исследуемых являлись: возраст старше 18, наличие хирургической патологии, в связи с которой проводилось хирургическое вмешательство. В исследовании участвовало 110 пациентов, которым были выполнены различные оперативные вмешательства со 2 по 29 ноября 2020 года. Заключение. Неотложная хирургическая помощь в г. Симферополе в разгар пандемии была организована с нарушением существующих рекомендаций. При достижении критического уровня заболеваемости КВИ в стационаре отделения закрывались на 1,5-2 недели для санобработки с перераспределением больных согласно приказам о маршрутизации. Такая же ситуация складывалась на определенном этапе и онкодиспансере, и в Республиканской больнице, и в СКБ. По данным опроса через 30 дней после выписки можно сделать выводы: большинство исследуемых были живы; осложнения встречались редко, среди них можно выделить пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром и тромбоз глубоких вен. Согласно классификации хирургических осложнений по Clavien-Dindo, у большинства исследуемых их не было. По причинам смерти КВИ занимала лидирующее место.

Ключевые слова: хирургия, оперативная помощь, Крым, COVID-19

ORGANIZATION EXPERIENCE AND RESULTS OF EMERGENCY SURGICAL AID IN SIMFEROPOL WITHIN COVID-19 PANDEMIC

Butyrskii A. G.¹, Aliev A. S.¹, Rumyantseva M. I.¹, Artyukhin O. V.², Fomochkin I. I.¹, Abduramanov R. A.¹, Sherendak S. A.³, Afanasiev O. V.², Novodranov V. V.², Golomidov A. N.², Abkerimov E. A.¹, Bazdyreva V. D.¹, Skoromny A. N.¹

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky, Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Municipal Emergency Hospital no. 6, Simferopol, Russia

³Center of Disaster Medicine and First Medical Aid, Simferopol, Russia

SUMMARY

Goal. Study of the course and outcomes of surgical patients' treatment in the context of the COVID-19 pandemic. **Material and methods.** A prospective non-randomized study was carried out within the global project GlobalSurg-CovidSurg Week Data - Europe based on a survey of patients aged 18 years and older who underwent surgical treatment at Simferopol Clinical Hospital No. 6 during November 2020. To collect data, an anonymous questionnaire was used, its questionnaire was proposed by the implementers of the GlobalSurg-CovidSurg Week Data - Europe project and is the same for all medical institutions in Europe participating in the project. The inclusion criteria for the subjects were: age over 18, the presence of a surgical pathology associated with surgical intervention. The study involved 110 patients who underwent various surgical interventions from November 2 to November 29, 2020. **Conclusion.** Emergency surgical care in Simferopol at the peak of the pandemic was organized in violation of recommendations. When the critical level of COVID-19 morbidity in the hospital was reached, the departments were closed for 1.5-1 weeks for sanitation with the redistribution of patients according to routing orders. The same situation developed at a certain stage in the oncological dispensary, in the Republican hospital, and other hospitals. According to the survey data 30 days after discharge, the following conclusions can be drawn: most of the subjects were alive; complications were rare, including pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and deep vein thrombosis. According to the Clavien-Dindo classification of surgical complications, most of the subjects did not have them. For the causes of death, the KVI will stand out, occupying the leading place.

Key words: surgery, operation, Crimea, COVID-19

Эпидемия COVID-19 является самой крупной вспышкой атипичной вирусной пневмонии с развитием тяжелого острого респираторного синдрома. Коронавирусная инфекция (КВИ), вызываемая вирусом SARS-CoV-2, является острым респираторным заболеванием, передающимся воздушно-капельным, воздушно-пылевым, контактным и – возможно – фекально-оральным путями. Отмечено как легкое течение с симптомами ОРВИ, так и среднетяжелая и тяжелая формы, влекущие за собой развитие полисегментарной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома, дыхательной недостаточности и высокий риск летального исхода.

ВОЗ признала глобальное распространение пандемии COVID-19 в начале марта 2020 года. Прогрессирующая инфицированность, отсутствие популяционного иммунитета, восприимчивость всех возрастных категорий, развитие опасных осложнений привели к беспрецедентным мерам по профилактике распространения заболевания: самоизоляция, карантин, перепрофилирование неинфекционных многопрофильных стационаров с целью обеспечения населения специализированной помощью инфекционного профиля.

Отдельной проблемой стала организация хирургической помощи в условиях пандемии, поскольку показана высокая вероятность заражения операционной бригады при выполнении хирургических вмешательств у пациентов с COVID-19 без соблюдения соответствующих мер, направленных

на защиту персонала. Стало очевидным, что проведение оперативных вмешательств в период пандемии требует учета целого ряда специфических факторов, затрагивающих как выполнение операций больным КВИ, так и их проведение условно «чистым» пациентам в период сложной эпидемиологической обстановки.

В условиях пандемии COVID-19 неизбежно меняется практика оказания как плановой (в том числе онкологической), так и экстренной специализированной и высокотехнологичной хирургической помощи. Это обусловлено мобилизацией коек, в том числе реанимационных, а также врачебного и сестринского персонала для лечения инфекционных больных. Аналогичная ситуация складывается и с ограничением возможности использовать аппараты ИВЛ в отделения интенсивной терапии [1].

Эти ограничения неизбежно приводят к пересмотру сроков оказания плановой специализированной хирургической помощи по всем специальностям, в том числе онкологической для концентрации сил и средств для оказания помощи больным с КВИ. Однако, urgentные хирургические вмешательства должны выполняться по неотложным показаниям как в стационарах, работающих с инфицированными, так и неинфицированными пациентами. Нагрузка на многопрофильные стационары, работающие по экстренной хирургии, возрастает за счет направления им потока экстренных пациентов из стационаров, перепрофилированных на КВИ. Удлинение интервала до проведения экс-

тренного оперативного пособия может привести к развитию серьезных осложнений и угрозе жизни пациента. Оптимизация экстренной специализированной хирургической помощи должна быть основана, в первую очередь, на четкой маршрутизации пациентов с максимальным использованием всех имеющихся ресурсов.

Пандемия принесла колоссальную нагрузку на систему здравоохранения. Хотя это не воспринимается как хирургическая проблема, на хирургические подразделения влияют приоритеты распределения персонала, коек и ресурсов, а также повышенный потенциальный риск как для пациентов, не болеющих КВИ, так и для персонала. Согласно приказу МЗ РФ №198н от 20.03.2020 г, оказание плановой хирургической помощи было рекомендовано приостановить. Таким образом, пандемия COVID-19 представляет собой реальную проблему как в местном, так и в глобальном масштабе.

Цель исследования - изучение условий и исходов лечения хирургических пациентов в условиях пандемии COVID-19 в г. Симферополе.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проспективное нерандомизированное исследование было выполнено в рамках глобального проекта GlobalSurg-CovidSurg Week Data – Europe на основании опроса пациентов в возрасте от 18 лет, подвергшихся оперативному лечению в хирургическом стационаре ГБУЗ РК «СКБ СМП №6» в течение октября 2020 года. Для сбора данных использовался анонимный опросник, включающий базовую информацию о пациенте до хирургического вмешательства, операционные и анестезиологические данные, данные наблюдения в течение 30 дней после хирургического вмешательства, а также подробности верификации КВИ, если последняя была обнаружена со дня госпитализации до 30-го дня после выписки из стационара. Опросник был предложен реализаторами проекта GlobalSurg-CovidSurg Week Data – Europe и един для всех лечебных учреждений на территории Европы, участвующих в проекте. Критериями включения исследуемых являлись: возраст старше 18, наличие хирургической патологии, в связи с которой проводилось хирургическое вмешательство.

Статистические исследования подтверждены экстенсивными показателями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Хирургическая помощь в г. Симферополь оказывается следующими лечебными заведениями: неотложная – ГБУЗ РК ГКБС СМП №6, плановая – ГБУЗ РК СКБ №7, ГБУЗ РК СКБ и – частично – ГБУЗ РК РКБ имени Н.А. Семашко, а также Клиникой Св. Луки ФГАОУ ВО КФУ имени В.И. Вернадского и частной больницей Генезис. ГБУЗ РК СКБ №7 и

ГБУЗ РК СКБ, а также ГБУЗ РК КРКГВВ (госпиталь инвалидов войны) на время пандемии были перепрофилированы под лечение больных с КВИ. Таким образом, в течение срока исследования неотложная помощь оказывалась 6-ой городской больницей, а плановая – Республиканской больницей, клиникой Св. Луки и Частной больницей Генезис, а также ГБУЗ РК КРОД имени В.М. Ефетова и хирургическим отделением ГБУЗ РК КРКЦФиП, оказывающий плановую торакальную хирургическую помощь. Т.е., оказание плановой хирургической помощи на период пандемии в РК не останавливалось, несмотря на рекомендации приказа МЗ РФ №198н от 20.03.2020 г, в результате чего экстренно приостанавливалась работа хирургических отделений в Республиканской больнице, КРОД, обоих хирургических отделений 6-ой горбольницы.

Кроме того, на организации оказания помощи сказался дефицит технических средств диагностики, в частности, КТ. Так, 6-я горбольница вообще осталась без томографа, проводить исследования даже при подозрении на КВИ у больных было невозможно. Также сказался и дефицит тестовых систем для экспресс-диагностики, которую можно было бы выполнять каждому поступающему в стационар, но это было нереально.

Очень важный вопрос – маршрутизация больных, нуждающихся в оказании экстренной хирургической помощи, в условиях пандемии.

Экстренная хирургическая помощь пациентам с КВИ, находящимся на стационарном лечении в инфекционных отделениях, была организована правильно, в соответствии с клиническими рекомендациями, предложенными МЗ РФ. В таком случае специализированная экстренная хирургическая помощь оказывалась в 7-й горбольнице или Симферопольской клинической больнице. Необходимости вызова в инфекционный стационар специализированных хирургических бригад из другого учреждения не было, кроме госпиталя инвалидов войны и СКБ, куда вызывали специалистов из ГБУЗ РК КРЦМК и СМП (санавиация). Специализированные хирургические бригады могут быть использованы в тех случаях, когда в лечебном учреждении нет специалистов соответствующего профиля или квалификации, как, например, в госпитале инвалидов войны. Но иногда вызывали для консультации (не для оказания специализированной помощи) и в СКБ, где есть свои хирургии, которые на период пандемии стали помощниками врача-инфекциониста. Но при этом они ведь не перестали быть хирургами! В ряде случаев решение о переводе пациента с КВИ для экстренной хирургической помощи в специализированный инфекционный стационар или перепрофилированный многопрофильный стационар принималось не всегда обоснованно. Так, пациента с подтвержден-

ной КВИ и прободной язвой транспортировали из Феодосии в Симферополь (100 км) без учёта возможности безопасной транспортировки с угрозой для жизни, что привело к фатальному исходу.

Пациента с КВИ, находящегося на домашнем лечении, госпитализировали для оказания экстренной хирургической помощи в перепрофилированный многопрофильный стационар для оказания помощи больным с КВИ. В стационар вызывали специализированную хирургическую бригаду, если нет специалистов соответствующего профиля.

Экстренная хирургическая помощь пациентам без КВИ, находящимся на карантине в домашних условиях Пациент доставлялся для оказания экстренной помощи в 6-ю горбольницу, которая не имеет текущей возможности изолировать подозрительных (условно инфицированных) пациентов. Пациенту нет возможности в экстренном порядке выполнить КТ органов грудной клетки. Лабораторный диагностический тест на КВИ при поступлении не проводился, а выполнялся только тогда, когда у больного был немотивированный подъем температуры или клиника дыхательной недостаточности. Поэтому подозрения не могли влиять на принятие решения о маршрутизации пациента.

При отсутствии клинических симптомов ОРВИ, пневмонии экстренную хирургическую помощь следует оказывать в специализированном хирургическом стационаре, имеющем в своём составе мельцеровские боксы или инфекционное отделение для пациентов с внебольничной пневмонией. Оказание медицинской помощи должно проводиться медицинским персоналом, не контактирующим с пациентами с КВИ, если пациент был на карантине более 14 дней или у него 2 отрицательных теста на КВИ. Это также не соблюдалось.

При выявлении внебольничной пневмонии или положительном тесте на COVID-19 и наличии жизнеугрожающей ситуации хирургическая помощь должна оказываться на месте, с соблюдением всех санитарно-эпидемиологических требований.

Экстренная хирургическая помощь пациентам без КВИ оказывалась в экстренной хирургической клинике общего профиля, но имеющую возможность изолировать больных, подозрительных на внебольничную пневмонию или ОРВИ. Это требование выполнялось. Но именно здесь и пересекались здоровые пациенты и бессимптомные носители

В наше исследование не вошли данные по заболеваемости врачей-хирургов, поскольку это не требовалось глобальным исследованием и источник инфицирования невозможно доказать. Но КВИ была выявлена у 15 врачей-хирургов, что составило 50% (1 человек умер).

Не последнюю роль сыграло то, что в разгар болезни в Крыму было отменено зонирование в ковидных госпиталях, врачи были переведены на посменную ежедневную работу, без соблюдения карантина после 14-дневных смен.

В исследовании участвовало 110 пациентов, которым были выполнены различные оперативные вмешательства со 2 по 29 ноября 2020 года. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании. Возрастной контингент исследуемых: от 18 до 29 лет – 17 (15,5%), от 30 до 39 лет – 24 (21,8%), от 40 до 49 лет – 21 (19%), от 50 до 59 лет – 14 (12,7%), от 60 до 69 – 14 (12,7%), от 70 до 79 лет – 13 (11,8%), от 80 до 89 лет – 6 (5,5%), старше 90 – 1(0,9%). По гендерным показателям: в исследовании участвовало 73 мужчины (66,3%) и 37 женщин (33,7%).

У пациентов имелась сопутствующая патология: хроническая сердечная недостаточность у 15 (13,6%), ИБС у 26 (23,6%), ОНМК или транзиторная ишемическая атака в анамнезе у 6 (5,45%), сахарный диабет с инсулинокоррекцией в предоперационном периоде у 12 (10,9%) исследуемых. При этом сочетание хронической сердечной недостаточности и ИБС встречается у 9 пациентов (8,18%).

Сопутствующая респираторная патология встречалась у 6 (5,45 %) пациентов, из них: ХОБЛ встречается у 5 пациентов (83,3%), ТЭЛА в анамнезе у 1 (16,7%).

По шкале ASA степень I встречалась у 46 исследуемых (41,8%), степень II у 38 (34,6%), степень III у 11 (10%), степень IV у 13 (11,8%), степень V у 2 исследуемых (1,8%).

Особенности пациентов, проходивших оперативное лечение в исследуемый период в 6-ой горбольнице. По статусу курильщика: никогда не курили 52 исследуемых (47,3%), экс-курильщики (не курят более 6 недель) 14 (12,7%), экс-курильщики (бросили в последние 6 недель) 5 (4,5%), курильщики 39 пациентов (35,5%).

Были применены следующие виды анестезии: общая у 57 пациентов (51,9%), эпидуральная – у 5 (4,6%), спинальная – у 12 (10,9%), регионарная – у 2 (1,8%), местная – у 34 (30,8%).

Показания к операции: не связано со злокачественным новообразованием (ЗНО) у 91 (82,8%), связано с ЗНО – 7 (6,3%), травма у 11 (10%), акушерство 1 (0,9%).

Оперативный доступ: запланированный открытый у 95 (86,4%), запланированный мини-инвазивный у 15 (13,6%). Случаев конверсии не было.

Данные анкетирования через 30 дней после операции:

Смертность: живы в течение 30 дней после операции – 95 (86,4%), умерли в стационаре в течение 30 дней после операции – 13 (11,8%), умерли после

2021, том 24, № 1

выписки из стационара, в течение 30 дней после операции – 2 (1,8%).

Осложнения: у 9 пациентов (8.1%), из них пневмония – 6 (66,7%), острый респираторный дистресс-синдром – 2 (22,2%), тромбоз глубоких вен – 1 (11,1%).

По классификации хирургических осложнений по Clavien-Dindo: нет осложнений у 88 (80%) испытуемых, степень 1 (любые отклонения от нормального послеоперационного течения, не требующие медикаментозного лечения) у 2 (1,8%); степень 2 (требовалось лечение в виде гемотрансфузии, энтерального или парентерального питания) у 4 (3,64%) пациентов; степень 3a/b (требовалось хирургическое, эндоскопическое или радиологическое вмешательство) у 1 (0,9%); степень 5 (смерть больного) у 15 (13,6%) исследуемых.

Из умерших (15 исследуемых) причиной смерти была: КВИ у 5 исследуемых (33,3%), злокачественные новообразования у 4 исследуемых (26,7%), травмы и воздействия внешних причин у 3 (20%), дилатационная кардиомиопатия у 1 (6,7%), хроническая язва желудка с кровотечением у 1 (6,7%), перитонеальные сращения с кишечной непроходимостью у 1 (6,7%). Из них: курильщики – 1 исследуемых (6,7%), экс-курильщики более 6 недель – 9 (60%), экс-курильщики менее 6 недель – 2 (13,3%), не курят – 3 пациентов (20%).

В связи с отсутствием на момент исследования профильного учреждения, осуществляющего экстренную хирургическую помощь пациентам с КВИ, все исследуемые были прооперированы в учреждении, не осуществляющем лечение пациентов с КВИ, не были изолированы.

В течение пребывания в стационаре КВИ была диагностирована у 22 пациентов. Из них: курильщики – 6 исследуемых (27,5%), экс-курильщики более 6 недель – 4 (18%), экс-курильщики менее 6 недель – 2 (9%), не курят – 10 пациентов (45,5%).

КВИ была подтверждена в условиях стационара у 9 исследуемого в послеоперационном периоде при помощи ряда методов (при появлении клиники проводился экспресс-тест с антигеном к SARS-CoV-2, затем проводился мазок на SARS-CoV — ПЦР-метод, затем проводилось КТ органов грудной клетки). У 13 пациентов SARS-CoV-2 инфекция была подтверждена после выписки из хирургического стационара; из них у 5 (38,6%) исследуемых КВИ подтверждена методом КТ органов грудной клетки, у 4 (30,7%) – ПЦР-методом, у 4 (30,7%) экспресс-тестом с антигеном к SARS-CoV.

ОБСУЖДЕНИЕ

В порядке обсуждения представляем авторскую интерпретацию рекомендаций по деятельности хирургов при распространении COVID-19,

представленные авторитетной ассоциацией SAGES (США), которые появились в марте 2020 года [2].

1. Существуют различные уровни срочности оперативной помощи, которые должны быть проанализированы. Хирургическая помощь должна быть ограничена пациентами, состояние которых угрожает жизни, со злокачественными новообразованиями, которые могут прогрессировать, или с симптомами, которые требуют срочной помощи. Все остальные операции должны быть отложены до тех пор, пока не будет пройден пик пандемии. Это сводит к минимуму риск и для пациента, и для медиков, а также сводит к минимуму потребление необходимых ресурсов (кровати, аппараты ИВЛ, средства индивидуальной защиты (СИЗ).

2. Для лапароскопии, которая считается необходимой, настоятельно рекомендуется учитывать возможность вирусного заражения во время лапароскопии. Такой риск должен быть индивидуально оценен в сравнении с пользой для выздоровления пациента. Установлено, что вирусы могут высвободиться во время лапароскопии с наложением карбоксиперитонеума. При проведении лапароскопических вмешательств следует использовать устройства для фильтрации выделяющегося CO₂.

В то же время наши коллеги из Санкт-Петербурга считают, что при невозможности исключить острую хирургическую патологию, а также сложности в динамическом наблюдении, предпочтение должно отдаваться выполнению диагностической лапароскопии как максимально объективному и малотравматичному методу диагностики катастрофы в брюшной полости [3].

3. Всем незадействованным в лечебном процессе сотрудникам должно быть разрешено оставаться дома и работать удаленно. Все очные учебные занятия должны быть отменены. Минимальное количество необходимого персонала должно входить в палаты пациентов во время обходов и других процедур, а также строго соблюдаться правила мытья рук, антисептической обработки и использования СИЗ.

4. Все несрочные визиты в поликлинику должны быть отменены или отложены, если это не требуется для перевязок и ухода за ранами. Во время этих визитов должен присутствовать минимум персонала с использованием СИЗ. Остальные визиты должны осуществляться дистанционно, если это возможно.

5. Длительная эпидемия вызовет превышение ресурсов медицинской помощи. Врачи всех специальностей могут быть мобилизованы для помощи пациентам.

Очевидно, что уже первые документы были сориентированы на стратегические изменения в организации хирургической службы. Тем более ясно, что рекомендации не были выдержаны.

Н.Ю. Чернущ и соавторы [4], изучив ситуацию в Новосибирской области, считают, что пандемия потребовала ситуационного реагирования на возникающие проблемы, и введение особых противоэпидемических мер следует признать оправданным: следуя рекомендациям, временно ограничен прием граждан, пришедших на личный прием к врачу, разделен поток пациентов диспансерного отделения и стационара, госпитализация пациентов осуществляется через отдельный вход с полным контролем их состояния. Для медицинского персонала введен обязательный масочный режим и контроль температуры тела, обеспечена легкая доступность к антисептикам для частой обработки рук, помещения оснащены бактерицидными воздушными УФ облучателями-рециркуляторами, ограничены врачебные конференции и совещания.

Анализируя сложившуюся обстановку, требующую введения ограничений, с юридической точки зрения, Н.Ю. Чернущ и соавторы [4] признают, что необходимый баланс между интересами отдельной личности, общества и государства соблюден, а предпринимаемые меры, направленные на сдерживание распространения пандемии КВИ, необходимы и не нарушают конституционные свободы граждан. Кратковременные ограничительные меры не снижают качества специализированной медицинской помощи, а увеличение времени ожидания до 2–3 недель не ухудшает отдаленные результаты лечения для плановых больных.

Башкирские авторы [5; 6; 7; 8] выделяют следующие проблемы оказания хирургической помощи в условиях пандемии: 1) выявление особенностей хирургических вмешательств у пациентов с КВИ; 2) организация и оказание хирургической помощи в условиях значительного сокращения коечного фонда; 3) обеспечение безопасности пациентов и медицинского персонала при оказании хирургической помощи в условиях наличия подозрения/инфицированных КВИ. Авторы, анализируя свой опыт и данные литературы, пишут о необходимости выполнения операции на месте: «при возможности транспортировки в специализированный стационар пациенты переводятся, а при необходимости немедленного хирургического вмешательства, операция осуществляется на месте. Эти ситуации возникают ... ввиду неотложности хирургического вмешательства и неэффективности консервативного лечения. При этом в соответствии с правилами третичной защиты все медработники должны пользоваться полным набором средств индивидуальной защиты: респираторами N95/FFP2 одноразового использования, двойными перчатками, козырьками, защитными очками, шапками, обувью, комбинезонами/халатами для защиты тела».

Среди особенностей выполнения оперативно-го пособия авторы [4; 5] выделяют необходимость более активного использования электроотсосов для удаления выпота из брюшной полости, ограничение и снижение мощности электрокоагуляторов и других аппаратов для рассечения и коагуляции тканей. При лапароскопических операциях опасность распыления вирусов создается при нагнетании и удалении карбоксиперитонеума, а также при пропускании газа через рабочие троакары.

А.А. Измайлов и соавторы [9], анализируя работу в условиях КВИ, показывают, что несмотря на противоэпидемиологические мероприятия, общее количество законченных случаев по профилю онкология в апреле составило 117% от января, когда работа проводилась без ограничительных мер. Общее количество законченных случаев лечения оставалось практически прежним, доля оказания специализированной помощи в условиях дневного стационара имеет отчетливую тенденцию к увеличению (как ни странно! – авт.). Имеется некоторое снижение количества случаев хирургического лечения, что отражает общие тенденции в условиях работы при пандемии КВИ.

Полученные данные свидетельствуют о наличии следующих особенностей течения и исходов лечения хирургических пациентов в условиях пандемии КВИ.

1. По данным международных исследований [10], при КВИ предиктором неблагоприятного исхода является возраст старше 70 лет. В нашем исследовании таких пациентов было 20 человек, из них с выявленной КВИ – 6 человек (30%), умерло 4 (20%).

2. По нашим данным, среди хирургических пациентов чаще заболевают мужчины, чем женщины, что отличается от данных А.Г. Хасанова и соавторов [11]. Авторы также считают, что своевременное оперативное лечение улучшает прогноз течения КВИ у хирургических больных. Мы не нашли данных для такого вывода.

3. При распределении пациентов по шкале ASA, отражающей анестезиологический риск пациента, выявлено, что состояние большинства больных характеризуется I и II степенью, следовательно, исследуемые здоровы либо имеют системные заболевания умеренной тяжести. 11,82% пациентов имели III степень риска по ASA, а 1,83% пациентов были в тяжёлом состоянии (IV-V степень).

Заболели КВИ из пациентов с I степенью по шкале ASA 7 человек (15,2%), со II степенью – 4 человека (10,5%), с III степенью – 2 человека (18,2%), с IV степенью – 7 (54%), с V степенью – 2 (100%). Умерли от КВИ из пациентов с I степенью по шкале ASA 4 человека (8,7%), со II степенью – 1 человек (2,6%), с III степенью – 1 (9,1%),

с IV степенью – 7 (54%), с V степенью – 2 (100%). Очевидно, что пациенты с высокой степенью операционного риска подвержены высокому риску заболевания и смертельного исхода от КВИ.

3. Попытки снизить количество мини-инвазивных доступов нам удалось, хотя и незначительно. У нас и так частота лапароскопических операций не превышает 18-21%. Полагаем, что минимизация была достигнута за счет ограничения госпитализации плановых больных. Хотя в других клиниках удержание мини-инвазивных доступов во время пандемии КВИ на высоком уровне является предметом гордости.

4. По мнению А. Ю. Королькова и соавторов [3], стационар должен обладать круглосуточной диагностической службой – возможностью выполнения УЗИ, МСКТ, МРТ. К сожалению, таких методов исследования в больнице, оказывающей неотложную хирургическую помощь, не оказалось. За время пребывания больных в стационаре КВИ была выявлена у 22 пациентов из 110 (каждый пятый!). Наиболее часто используемым методом диагностики инфекции были ПЦР и КТ органов грудной клетки, выполнявшаяся в других УЗ. Почему-то в Симферополе именно ПЦР считается доказательным методом для верификации инфекции, тогда как большинство авторов считают такими методами положительный экспресс-тест на антиген, проведенный перед операцией; предоперационная КТ грудной клетки с изменениями, соответствующими атипичной пневмонии; положительный предоперационный тест на иммуноглобулины G/M; клинический предоперационный диагноз при отсутствии отрицательных результатов ПЦР мазка [7; 9-11].

5. Среди исследуемых чаще встречались не курящие пациенты, на втором месте по встречаемости были курильщики. Экс-курильщики, не курящие более 6 недель, встречались реже. Наше скромное исследование показывает, что заболеваемость и смертность от КВИ среди курильщиков оказалась минимальной по сравнению с экс-курильщиками и никогда не курившими.

Следует признать достойными внимания рекомендации наших коллег [12], которые указывают на важные нюансы в организации хирургической службы: а) знайте, где вы находитесь на кривой пандемии; б) обеспечение доступа к надежному и доступному скринингу на КВИ; в) понимание ресурсов больницы; г) обеспечение соответствующего отбора и приоритетности; д) оптимизация планирования реабилитации пациента после выписки; и пр. Строгое выполнение всех рекомендаций – залог успешной борьбы с пандемией пусть на небольшом, но важном участке хирургической практики

ВЫВОДЫ

1. Неотложная хирургическая помощь в г. Симферополе в разгар пандемии была организована с нарушением существующих рекомендаций. Хирургические больные, независимо от симптоматики, проходили через общий приемный покой, общую операционную, находились в общих палатах до выявления КВИ.

2. Стоит отметить большое число больных старше 70 лет (18,1%) среди тех, кто нуждается в неотложной хирургической помощи. Среди пациентов больше мужчин, чем женщин (2:1). Исходное тяжелое состояние больных по шкале ASA объясняет высокую смертность в этой группе.

3. По данным опроса через 30 дней после операции большинство исследуемых были живы. Среди осложнений следует выделить пневмонию, острый респираторный дистресс-синдром и тромбоз глубоких вен. Хирургических осложнений по Clavien-Dindau у большинства исследуемых не было.

4. Умерло 15 человек (13,6%). По причинам смерти в послеоперационном периоде лидирующее место занимает КВИ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interests. Authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабунин А. В., Пушкарь Д. Ю., Касян Г. Р., Васильев А. О. Экстренная хирургическая помощь в условиях COVID-19: практические рекомендации №40. М.; 2020.

2. Рекомендации по деятельности хирургической службы в условиях пандемии. Доступно по ссылке <http://xn----9sdbdjejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/covid-19/rekomendaci-po-dejatelnosti-hirurgicheskoi-sluzhby-v-uslovijah-pandemi.html> Ссылка активна 19.02.2021

3. Корольков А. Ю., Теплов В. М., Зайцев Д. А., Цебровская Е. А., Никитина Т. О. Оказание экстренной хирургической помощи в условиях многопрофильного стационара, перепрофилированного под лечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Вестник хирургии имени И.И. Грекова. 2020;179(5):11-15. doi:10.24884/0042-4625-2020-179-5-11-15

4. Чернущ Н. Ю., Кедрова А. Г., Красильников С. Э., Ивановский О. И. Особенности оказания онкологической помощи в условиях пандемии COVID-19: взгляд юриста и клинициста. Опухоли женской репродуктивной системы. 2020;16(1):85-90. doi:10.17650/1994-4098-2020-16-1-85-90

5. Тимербулатов М. В., Аитова Л. Р., Гришина Е. Е., Визгалова А. Е., Зиганшин Т. М., Гарифул-

лин А. А., Казаков Н.М. Обеспечение населения хирургической помощью в условиях пандемии COVID-19. Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(3):12-17.

6. Тимербулатов В. М., Тимербулатов М. В., Плечев В. В., Викторов В. В., Тимербулатов Ш. В., Гафарова А. Р., Гараев Р.Р. Хирургия в процессе и после пандемии COVID-19. Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(3):17-21.

7. Тимербулатов М. В., Тимербулатов Ш. В., Шамигулов Ф. Б., Чакрян С. А., Мухаметов А. Р., Мурасов Т. М., Гайнуллина Э. Н. Хирургическая служба в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы с кратким анализом клинического материала). Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(3):44-51.

8. Павлов В. Н., Булатов Ш. Э., Викторов В. В., Ефремова О. А., Тюрин А. В., Хусаинова Л. Н., Ахмерова С. Г., Мухаметзянов И. Р., Гумеров Р. М. Об оказании медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в госпитале на базе клиники БГМУ. Медицинский вестник Башкортостана. 2020;15(3):9-12.

9. Измайлов А. А., Аюпов Р. Т., Султанбаев А. В., Мусин Ш. И., Меньшиков К. В., Забелин М. В. Организация работы онкологической службы в Республике Башкортостан в условиях пандемии COVID-19. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2020;3:195-208. doi:10.24411/2312-2935-2020-00067

10. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection. *Anaesthesia*. 2021. doi:10.1111/anae.15458

11. Хасанов А. Г., Меньшиков А. М., Сендик А. И., Ибатуллин Э. Р., Латыпов Т. Ю., Сагадатов Ю. Р. Некоторые аспекты диагностики и лечения пациентов хирургического профиля с новой коронавирусной инфекцией. Клинико-эпидемиологический анализ. Креативная хирургия и онкология. 2020;10(2):94-99. doi:10.24060/2076-3093-2020-10-2-94-99

12. Liang Z. C., Chong M. S. Ye, Po L, G. K., Della Valle A. G., Wang D., Lyu X.; Chang C.-H., Cho T.-J., Haas S. B., Fisher D., Murphy D., Hui J. H. P. COVID-19 and Elective Surgery. 7 Practical Tips for a Safe, Successful, and Sustainable Reboot. *Annals of Surgery*. 2021;273(2):e39-e40. doi:10.1097/SLA.0000000000004091

REFERENCES

1. Shabunin A. V., Pushkar D. Yu., Kasyan G. R., Vasiliev A. O. Emergency surgical care in conditions of COVID-19: practical guidelines No. 40. М.; 2020. (In Russ.)

2. Guideleines for the activities of the surgical service in a pandemic. Available at: <http://xn-9sbdbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/covid-19/>

rekomendaci-po-dejatelnosti-hirurgicheskoi-sluzhby-v-usloviyah-pandemi.html Link active 27.02.2021. (In Russ.)

3. Korolkov A. Yu., Teplov V. M., Zaitsev D. A., Tsebrovskaya E. A., Nikitina T. O. Provision of emergency surgical care in a multidisciplinary hospital redesigned for the treatment of patients with new coronavirus infection (COVID -19). *Bulletin of surgery named after I.I. Grekov*. 2020;179(5): 11-15. doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-5-11-15. (In Russ.)

4. Chernus N. Yu., Kedrova A. G., Krasilnikov S. E., Ivaninsky O. I. Features of the provision of cancer care in the context of the COVID-19 pandemic: the view of a lawyer and clinician. *Tumors of female reproductive system*. 2020;16(1):85-90. doi:10.17650/1994-4098-2020-16-1-85-90. (In Russ.)

5. Timerbulatov M.V., Aitova L.R., Grishina E.E., Vizgalova A.E., Ziganshin T.M., Garifullin A.A., Kazakov N.M. Providing population with surgical care in the context of the COVID-19 pandemic. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2020;15(3):12-17. (In Russ.)

6. Timerbulatov V. M., Timerbulatov M., Plechev V. V., Viktorov V. V., Timerbulatov Sh. V., Gafarova A. R., Garaev R. R. Surgery during and after the COVID-19 pandemic. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2020;15(3):17-21. (In Russ.)

7. Timerbulatov M.V., Timerbulatov Sh. V., Shamigulov F.B., Chakryan S.A., Mukhametov A.R., Murasov T.M., Gainullina E.N. Surgical service in the context of a COVID- pandemic 19 (literature review with a brief analysis of clinical material). *Medical Bulletin of Bashkortostan*, 2020;15(3):44-51. (In Russ.)

8. Pavlov V. N., Bulatov Sh. E., Viktorov V. V., Efremova O. A., Tyurin A. V., Khusainova L. N., Akhmerova S. G., Mukhametzyanov I. R., Gumerov R. M. On the provision of medical care to patients with a new coronavirus infection COVID-19 in a hospital on the basis of the BSMU clinic. *Medical Bulletin of Bashkortostan*. 2020;15(3):9-12. (In Russ.)

9. Izmailov A. A., Ayupov R. T., Sultanbaev A. V., Musin Sh. I., Menshikov K. V., Zabelin M. V. Organization of the work of the oncological service in the Republic of Bashkortostan in the context of the COVID-19 pandemic. *Modern problems of health care and medical statistics*. 2020; 3: 195-208. doi:10.24411 / 2312-2935-2020-00067. (In Russ.)

10. COVIDSurg Collaborative, GlobalSurg Collaborative Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection. *Anaesthesia*, 2021. doi:10.1111/anae.15458.

11. Khasanov A. G., Menshikov A. M., Sendik A. I., Ibatullin E. R., Latypov T. Yu., Sagadatova Yu. R. Some aspects of diagnosis and treatment of surgical patients with new coronavirus infection. *Clinical and epidemiological analysis. Creative Surgery and Oncology*. 2020;10(2):94-99. doi: 10.24060 / 2076-3093-2020-10-2-94-99. (In Russ.)

12. Liang Z. C., Chong M. S. Ye, Po L, G. K., Della Valle A. G., Wang D., Lyu X.; Chang C.-H., Cho T.-J., Haas S. B., Fisher D., Murphy D., Hui J. H. P. COVID-19 and Elective Surgery. 7 Practical Tips for a Safe, Successful, and Sustainable Reboot. *Annals of Surgery*. 2021;273(2):e39-e40. doi:10.1097/SLA.0000000000004091

ИНТЕРПАРИЕТАЛЬНЫЕ ГРЫЖИ ПОСЛЕ АППЕНДЭКТОМИИ

Воронов А. Н.¹, Воронов Н. В.¹, Леоненко С. Н.²

¹Кафедра хирургии №1, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²Клинический медицинский многопрофильный центр Святителя Луки (КММЦ Святителя Луки) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Воронов Александр Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургии №1 Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: vor-an@mail.ru

For correspondence: Voronov Alexander Nikolaevich, PhD. MD., associate professor of Department of Surgery N 1 of Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: vor-an@mail.ru

Information about authors:

Voronov A. N., <http://orcid.org/0000-0002-1705-9207>

Voronov N. V., <http://orcid.org/0000-0003-0844-3650>

Leonenko S. N., <http://orcid.org/0000-0001-6617-5252>

РЕЗЮМЕ

Несмотря на значительное число публикаций по проблемам герниологии, работ, посвященных лечению грыж после традиционной аппендэктомии, крайне мало, а сообщения об интерпариетальных грыжах могут быть отнесены к казуистическим. Целью работы явилось изучение особенностей клинического течения интерпариетальных грыж после аппендэктомии, их строения и оптимизации хирургического лечения. В исследование включено 11 пациентов, у которых грыжа носила интерпариетальный характер: у 3 – субапоневротический, у 8 – двухэтажный. Мужчин – 4, женщин – 7, средние грыжи наблюдались у 5, обширные у 4, гигантские – 2. Согласно классификации Европейского Герниологического Общества грыжи были L1-2-3W1L1R0 – 2, L2-3W2L1R0 – 1, L2-3W2L2R0 – 6, L3W1L1R0 – 2. Обследование было стандартным, в сомнительных случаях использовалось УЗИ. В ходе обследования выявлены особенности клинической картины – у 6 пациентов жалобы на наличие явного опухолевидного образования отсутствовали, при пальпации четко определить размеры грыжи и грыжевые ворота не представлялось возможным. УЗИ позволяло определить размеры грыжевых ворот, а также возможность вправления. Способ операции зависел от размеров грыжевых ворот, если они не превышали 5 см максимальным размером, применялась аутопластика, при больших размерах – аллопластика. Было показано: особенностями клинических проявлений являлось отсутствие жалоб на наличие опухолевидного образования, невозможность четко определить размеры грыжи, располагающейся субапоневротически, размеры грыжевых ворот. Особенность строения описываемых грыж заключается в том, что межмышечный грыжевой мешок существенно превышает размеры подкожного, это может ввести в заблуждение во время выполнения операции, что приведет к устранению грыжевых ворот лишь в апоневрозе наружной косой мышцы живота, оставляя проблему нерешенной.

Ключевые слова: аппендэктомия, послеоперационная грыжа, оперативное лечение.

INTERPARIETAL HERNIAS AFTER APPENDECTOMY

Voronov A. N.¹, Voronov N. V.¹, Leonenko S. N.²

¹Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Clinical medical multifield center of Luke the Cosecrator of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Despite of numerous publications, concerning problems of herniology, those that are dedicated to the treatment of hernia after conventional appendectomy are few. Reports about interparietal hernias can be reputed as casuistry. The aim of our study was a research of features of clinical course of interparietal hernias after appendectomy, their structure and optimization of surgical treatment. 11 patients with interparietal hernia were included among them 3 had subaponeurotic hernia, 8 – double-level. Men were 4 patients, women – 7, middle-sized hernia occurred in 5, large in 4, giant in 2 cases. According to EHS classification hernias were L1-2-3W1L1R0 – 2, L2-3W2L1R0 – 1, L2-3W2L2R0 – 6, L3W1L1R0 – 2. The examination was routine, and in doubtful cases included ultrasound. During the examination the features of clinical picture were revealed: - 6 patients didn't have complaints on tumor like mass, palpation didn't show exact size of hernia and a hernia ring. Ultrasound gave information about size of hernia ring and reducibility. The type of surgery depended on the size of hernia ring, if they didn't exceeded 5 cm there was used autoplasty, if so – alloplasty. It was shown: that features of clinical picture were lack of complaints on tumor like mass, inability to determine the size of hernia and it's ring. Feature of structure of such hernia is that the size of intermuscular hernia sac is much bigger than the subcutaneous one. It can confuse during surgery and lead to clothing of hernia defect only in external oblique aponeurosis, leaving a problem uncorrected.

Key words: appendectomy, incisional hernia, surgical treatment.

Вопросам оперативного лечения послеоперационных вентральных грыж посвящено значительное количество публикаций. Однако, число источников, отражающих различные аспекты лечения боковых послеоперационных грыж, в целом, и грыж, возникших после открытой аппендэктомии, в частности, не столь значительно. Возможно, это связано с тем, что грыжи данной локализации встречаются относительно редко и составляют около 5-11% от числа всех послеоперационных вентральных грыж [1; 2]. Вместе с этим, частота рецидива достигает внушительных значений, составляя по данным разных авторов 10-55% [3; 4]. Это связано с тем, что большинство описываемых грыж данной локализации являются большими и гигантскими, характеризуются атрофией и контрактурой ранее пересеченных апоневротических и мышечных структур, что диктует необходимость использования дополнительных пластических материалов [1]. У части пациентов, после классической аппендэктомии, выполненной из доступа по Волковичу-Дьяконову возникают интерпариетальные грыжи, особенностью которых является расположение грыжевого мешка между слоями передней брюшной стенки. В доступных литературных источниках публикации, посвященные интерпариетальным грыжам, единичны, и чаще касаются паховых грыж [5; 6; 7; 8; 9].

Цель работы: изучение особенностей клинического течения интерпариетальных грыж после аппендэктомии, их строения и оптимизации хирургического лечения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Мы располагаем опытом лечения 105 пациентов с послеоперационными грыжами, ранее оперированных по поводу острого аппендицита из доступа по Волковичу-Дьяконову. У большинства больных грыжевой мешок располагался в подкожной жировой клетчатке. В 11 случаях грыжа носила интерпариетальный характер. При этом грыжевой мешок в 3 случаях располагался под апоневрозом наружной косой мышцы живота. В 8 случаях грыжевой мешок имел двухэтажное расположение, его большая часть располагалась под наружной косой мышцей живота с ее апоневротической частью, а меньшая – в подкожной жировой клетчатке. Возраст больных колебался от 20 до 63 лет. Мужчин было 4, женщин – 7. У большинства больных – 8, грыжа возникла в течение 6-12 месяцев после операции, у остальных 3 – позже этого срока.

Для оценки и систематизации размеров грыжевого выпячивания руководствовались классификацией К. Д. Тоскина, В. В. Жебровского (1980г.): средние у 5, обширные – у 4, гигантские – у 2. Согласно классификации Европейского Герниологического Общества (EHS) [10] грыжи были следующими L1-

2-3W1L1R0 – 2, L2-3W2L1R0 – 1, L2-3W2L2R0 – 6, L3W1L1R0 – 2.

Предоперационное обследование было стандартным и, при неоднозначных жалобах и данных физикального обследования больного, выполнялось УЗИ мягких тканей передней брюшной стенки и брюшной полости с целью определения наличия грыжевого дефекта и его размеров. Кроме того для изучения особенностей морфологии грыжевых ворот использовали гистологическое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе жалоб и объективных данных были выявлены некоторые особенности течения данного вида грыж. Так, у 6 пациентов отсутствовали жалобы на наличие явного опухолевидного образования, отмечался болевой синдром и чувство тяжести после длительных физических нагрузок, а также асимметрия живота. При физикальном осмотре у этих больных определялась некоторая асимметрия в правой половине живота. У остальных пациентов отмечались типичные для вентральных грыж жалобы.

У троих пациентов с подапоневротической интерпариетальной грыжей, определить грыжевой мешок и, в особенности, его границы не представлялось возможным. В мезогастрии отмечалось опухолевидное образование без четких контуров, умеренной плотности и эластической консистенции. При попытке «вправления» размеры его уменьшались, ощущалось урчание кишечника. Грыжевые ворота не определялись.

Пальпация в случаях двухэтажного расположения грыжевого мешка позволяла определить размеры лишь надапоневротической его части. При возможности вправления этой части грыжевого мешка, отмеченной у 4 пациентов, удавалось определить размеры грыжевых ворот, сформированных апоневрозом наружной косой мышцы живота. Проба «кашлевого толчка» после вправления у двух таких пациентов была отрицательной, что, вероятно, было связано с компенсацией давления за счет большей части грыжевого мешка, расположенной подапоневротически.

Ультразвуковое исследование, выполненное у 7 пациентов, позволяло с определенной точностью установить размеры грыжевых ворот, образованных медиально наружным краем прямой мышцы живота, а сверху и снизу – краями внутренней косой и поперечной. Дефект апоневроза наружной косой мышцы живота, при двухэтажном характере грыжевого мешка, был четко визуализирован лишь у 2 пациентов. У остальных 5 больных, как в последующем показала интраоперационная картина, этот слой брюшной стенки был растянут и истончен. Кроме того, двухэтажное расположение грыжевого мешка, содержащего петли кишечника,

затрудняет визуализацию. По данным УЗИ грыжи были полностью вправимы у 2, частично – у 1, у остальных 4 – невправимы.

По данным гистологического изучения тканей в зоне грыжи, определялся распространенный рубцовый процесс, захватывавший межмышечные слои и апоневроз наружной косой мышцы живота. В случаях, когда образованию грыжи предшествовало нагноение послеоперационного рубца, что было отмечено у 3 пациентов с двухэтажными грыжами, между мышечными пучками отмечено разрастание грубой соединительной ткани, состоявшей из гиалинизированных пучков коллагена и фиброцитов. Строение апоневроза в зоне грыжевых ворот характеризуется дистрофией волокнистых структур, характерно истончение коллагеновых волокон, резкое уменьшение клеточных элементов, уменьшение и частичная фрагментация эластических волокон.

При микроскопическом изучении биоптатов мышц области грыжевых ворот, в тех случаях, когда наблюдалось длительное грыженосительство (3-5 лет и более), особенно у пациентов с обширными и гигантскими грыжами, обнаружены проявления глубокой атрофии.

Оперативное лечение во всех случаях было открытым и, при грыжевых воротах до 5 см диаметром не предусматривало использование аллопластики. В таких случаях, грыжевые ворота, образованные внутренней косой и поперечной мышцами, ушивались край в край с захватом в шов наружного края влагалища прямой мышцы живота в медиальной части. Поверх ушитых мышц создавалась дубликатура апоневроза наружной косой мышцы живота.

В случаях, когда грыжевые ворота были равны или превышали 5 см максимальным размером у большинства пациентов их форма напоминала треугольник, вершина которого была направлена к верхней передней ости подвздошной кости, а основание располагалось по наружному краю прямой мышцы живота. Такое необычное строение грыжевых ворот потребовало применения оригинальной методики их пластики. Суть метода состоит в поэтапном ушивании грыжевых ворот: вначале к наружному краю влагалища прямой мышцы живота подшиваются края внутренней косой и поперечной мышц с последующим сшиванием уже краев этих мышц до верхней передней ости подвздошной кости. Поверх мышц выполнялась аллопластика [11]. Края наружной косой мышцы ушивались край-в-край или с созданием дубликатуры без натяжения.

Особенность оперативного лечения интерпаритетальных грыж заключается в том, что ввиду растянутости апоневроза наружной косой мышцы живота его можно принять за брюшину с поперечной фасцией, а мышечный слой, состоящий

из одной лишь наружной косой мышцы живота – за всю толщу истонченных косых и поперечной мышц брюшной стенки. Подобное возможно в связи с тем, что основная грыжевая полость, выстланная изнутри брюшиной грыжевого мешка и располагающаяся под наружной косой мышцей живота, может быть достаточно объемна и, по нашим данным, более объемна чем та, которая располагается в подкожной клетчатке. При этом, стандартная пальцевая ревизия может не обнаружить грыжевых ворот, образованных внутренней косой и поперечной мышцами живота. Приводим клиническое наблюдение.

Больная Ж., 59 лет, госпитализирована в КММЦ Святителя Луки ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» с жалобами на наличие грыжевого образования в области послеоперационной раны, рост его в объеме и периодическое возникновение болевого синдрома в грыже, что снижает физическую активность пациентки. Из анамнеза известно, что 15 лет назад оперирована по поводу острого деструктивного аппендицита. Со слов больной после операции в брюшной полости длительно стояли дренажи, а рана после их удаления заживала долго и требовала ежедневных перевязок. Появление грыжевого образования стала отмечать около 10 лет назад. При осмотре отмечается увеличение живота в объеме за счет выраженной подкожной жировой клетчатки, его асимметрия за счет выбухания брюшной стенки в проекции правой подвздошной и правой боковой областей. Там же определяется рубец от доступа по Волковичу-Дзяконову длиной до 10 см. Латеральнее и выше его – рубец до 2х3 см, в месте ранее стоявших дренажей. При пальпации в проекции послеоперационных рубцов имеется опухолевидное образование с нечеткими границами, ориентировочными размерами 10х8 см. При попытке вправления ощущается урчание, размер образования при этом несколько уменьшается, однако определить грыжевые ворота не представляется возможным. Симптом кашлевого толчка отрицателен.

При УЗИ мягких тканей брюшной стенки в области опухолевидного образования визуализируется грыжевой дефект до 3 см размерами, через который при натуживании выходит петля кишки.

После стандартной предоперационной подготовки под эндотрахеальным наркозом выполнена операция. После иссечения старого послеоперационного рубца выделен апоневроз наружной косой мышцы живота, который значительно истончен – интраоперационная картина релаксационной грыжи. По вскрытии апоневроза в рану выходит прядь большого сальника. Имеются единичные сращения большого сальника с грыжевым мешком, разделены, сальник вправлен. При пальцевой ревизии стенок грыжевого мешка и апоневроза последний

значительно истончен, но ближе к гипогастрию и ниже – к пупартовой связке, брюшная стенка утолщается, однако, не имея свойственной толщины, что вызвало сомнения в плане интерпариетального характера грыжи. При дальнейшей ревизии глубже вскрытого апоневроза после смещения большого сальника и петель тонкой кишки визуализирован верхний край внутренней косой и поперечной мышц живота. Нижний край этих мышц определяется лишь в виде тяжа, плотно фиксированного к наружной косой мышце. Полость субапоневротического грыжевого мешка размерами 12x22 см, верхней частью своей достигает реберной дуги. Грыжевые ворота в виде горизонтально ориентированного овала размерами 5x7 см. Брюшина отделена, ушита, после чего выполнена субапоневротическая полипропиленогерниопластика. Послойный шов раны.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписана на 7 сутки с диагнозом: Гигантская подапоневротическая послеоперационная вентральная грыжа L1-2-3W1L1R0. Спустя 3 месяца осмотрена повторно. Жалоб не предъявляет, чувствует себя удовлетворительно, физическая активность значительно возросла по сравнению с периодом грыженосительства, данных о наличии рецидива грыжи не отмечено.

ВЫВОДЫ

1. Грыжи после аппендэктомии в 10,5% случаев носят интерпариетальный характер, проявляясь в виде двух клинических форм – субапоневротической и двухэтажной.

2. Особенность анатомического строения интерпариетальных грыж заключается в том, что большая часть грыжевого мешка располагается межмышечно – под наружной косой мышцей живота с ее апоневрозом на передней поверхности внутренней косой и поперечной мышц, а форма грыжевых ворот нередко представляет собой треугольник с вершиной, обращенной к передней верхней ости подвздошной кости и основанием – по наружному краю влагалища прямой мышцы живота.

3. Указанная особенность строения описываемых грыж может ввести в заблуждение во время выполнения операции, что приведет к устранению грыжевых ворот лишь в апоневрозе наружной косой мышцы живота, оставляя проблему нерешенной.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ботезату А. А., Монул С. Г. Хирургическое лечение боковых и послеоперационный грыж.

Вестник приднестровского университета. Серия: медико-биологические и химические науки. 2016;53(2):12-17.

2. Фелиштинский Я. П., Пиотрович С. М., Кузнецов О. О. Хирургическое лечение грыж правой паховой области с использованием полипропиленовой сетки. Матер. II Всеукр. наук.-практ. конф. С международным участием «Хірургічне лікування гриж живота з використанням сучасних пластичних матеріалів». Алушта. 2004:36-38.

3. Жебровский В. В., Мохамед Том Эльбашир. Хирургия грыж живота. Симферополь: «Бизнес-Информ»; 2002.

4. Мишалов В. Г., Бурка А. О., Теслюк И. И., Гойда С. М., Вишневский Ю. А., Бык П. Л., Винниченко В. И., Криворчук И. Г. Хирургическое лечение больных с послеоперационными грыжами пояснично-боковых отделов живота. Хірургія України. 2008;25(1):99-105.

5. Дубинский М. Б. Интерпариетальные послеоперационные грыжи после аппендэктомии. Вестник хирургии имени И. И. Грекова. 1970;105(10):47-48.

6. Ulucay K. E., Younis M. U. Laparoscopic approach to a rare interstitial incisional hernia following appendectomy. Journal of Ayub Medical Colledge Abbottabad. 2017;29(2):344-346.

7. Kalmar C. L. Bower C. E. Laparoscopic repair of intestinal abdominal wall hernias. Journal of Surgical Case Reports. 2019;11:1-4. doi:10.1093/jscr/rjz319.

8. Hirabayashi T., Ueno S. Rare variant of inguinal hernia, interparietal hernia and ipsilateral abdominal ectopic testis, mimicking a spigelian hernia. Case report. Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2013;38(2):37-81.

9. Cervantes B. Y., Lambert R. G., Lopez D. M., Gonzalez M. R., Edwin F. Giant intraparietal inguinal hernia misdiagnosed as spigelian hernia in an old woman. The Pan African Medical Journal. 2020; 117(36):1-7. doi:10.11604/pamj.2020.36.117.21652.

10. Muysoms F. E., Miserez M., Berrevoet F., Campanelli G., Champault G. G., Chelala E., Dietz U. A., Eker H. H., El Nakad, I., Hauters P., Hidalgo Pascual M., Hoferlin A., Klinge U., Montgomery A., Simmermacher R. K., Simons M. P., Smietański M., Sommeling C., Tollens T., Vierendeels T., Kingsnorth A. Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. Hernia: the journal of hernias and abdominal wall surgery. 2009; 13(4):407-414. doi:10.1007/s10029-009-0518-x.

11. Патент UA на корисну модель № 38440. Спосіб герніопластики при грижах після апендектомії / Воронов А. Н., Опубл. 12.01.2009, Бюл. № 1. Доступно по: <https://uapatents.com/3-38440-sposib-gernioplastiki-pri-grizhakh-pislyapendektomi.html>.

REFERENCES

1. Botezatu A. A., Monul S. G. Surgical treatment of lateral and lumbar hernia. *Vestnik pridnestrovskogo universiteta. Serie: medico-biological and chemical sciences.* 2016;53(2): 12-17.
2. Felishtinsky Y. P., Piotrovich S.M., Kuznetsov O. O. Surgical treatment of right inguinal region hernias with use of polypropylene mesh. *Materials of II Ukrainian scient-practical conference with international attendance: «Surgical treatment of abdominal hernias with use of modern plastic materials».* Alushta, 2004:36-38.
3. Zhebrovsky V. V., Mohamed T. E. Surgery of ventral hernia. Simferopol: «Business-Inform». Simferopol; 2002.
4. Mishalov V. G., Burka A. O., Tesljuk I. I., Gojda S. M., Vishnevsky U. A., Bik P. L., Vinnichanko V. I., Kryvorochuk I. G. Surgical treatment of patients with postoperative hernias of dorsolumbar region of abdomen. *Khirurgia Ukrainy.* 2008;25(1):99-105.
5. Dubinsky M. B. Interparietal postoperative hernias after appendectomy. *Vestnik khirurgii im. I. I. Grekova.* 1970;105(10):47-48.
6. Ulucay K. E., Younis M. U. Laparoscopic approach to a rare interstitial incisional hernia following appendectomy. *Journal of Ayub Medical Colledge Abbottabad.* 2017;29(2):344-346.
7. Kalmar C. L. Bower C. E. Laparoscopic repair of intestinal abdominal wall hernias. *Journal of Surgical Case Reports.* 2019;11:1-4. doi:10.1093/jscr/rjz319.
8. Hirabayashi T., Ueno S. Rare variant of inguinal hernia, interparietal hernia and ipsilateral abdominal ectopic testis, mimicking a spigelian hernia. *Case report. Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine.* 2013;38(2):37-81.
9. Cervantes B. Y., Lambert R. G., Lopez D. M., Gonzalez M. R., Edwin F. Giant intraparietal inguinal hernia misdiagnosed as spigelian hernia in an old woman. *The Pan African Medical Journal.* 2020;117(36):1-7. doi:10.11604/pamj.2020.36.117.21652.
10. Muysoms, F. E., Miserez, M., Berrevoet, F., Campanelli, G., Champault, G. G., Chelala, E., Dietz, U. A., Eker, H. H., El Nakadi, I., Hauters, P., Hidalgo Pascual, M., Hoferlin, A., Klinge, U., Montgomery, A., Simmermacher, R. K., Simons, M. P., Smietański, M., Sommeling, C., Tollens, T., Vierendeels, T., Kingsnorth, A. Classification of primary and incisional abdominal wall hernias. *Hernia: the journal of hernias and abdominal wall surgery.* 2009;13(4):407-414. doi:10.1007/s10029-009-0518-x.
11. Patent UA for utility model № 38440. Method of hernioplasty in hernias after appendectomy / Voronov A. N., Publ. 12.01.2009, Bul. № 1. Available by: <https://uapatents.com/3-38440-sposib-gernioplastiki-pri-grizhakh-pislya-apendektomi.html>.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КАРДИО- И НЕФРОПРОТЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Крутиков Е. С.¹, Акаев Р. О.², Цветков В. А.¹

¹Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²Государственное бюджетное учреждение «Грозненская центральная районная больница» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Грозный, Россия

Для корреспонденции: Крутиков Евгений Сергеевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики внутренней медицины Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: nephrostar@yandex.ru

For correspondence: Evgeniy S. Krutikov, MD, Professor, Head of Department of Propedeutics of Internal Medicine, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: nephrostar@yandex.ru

Information about author:

Krutikov E. S., <https://orcid.org/0000-0002-5754-4418>

Akaev R. O., <https://orcid.org/0000-0002-3897-8042>

Tsvetkov V. A., <https://orcid.org/0000-0003-0477-0435>

РЕЗЮМЕ

У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа отмечается высокий риск вторичного кардиоренального синдрома, который увеличивает вероятность смерти этих пациентов. Диабетассоциированное повреждение сердца и почек является важной и в значительной степени недооцененной причиной глобальной заболеваемости и смертности. Поиск новых комбинаций кардионепропротекторных препаратов на сегодняшний день является актуальной задачей. Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комбинации валсартана и амлодипина против комбинации сакубитрил/валсартан и амлодипина в отношении кардио- и нефропротекции у больных сахарным диабетом 2 типа. В исследовании принимали участие 96 больных с СД 2 типа, имевших вторичный кардиоренальный синдром. Из них было 54 (56,25%) мужчины и 42 (43,75%) женщины. Средний возраст составил 60,27±7,53 года. В ходе исследования пациенты были рандомизированы на две группы. 1-ю группу (n=48) составили больные с СД 2 типа в возрасте 59,38±7,74 лет получавшие в течение 6 месяцев комбинацию из валсартана и амлодипина. Во 2-ю группу (n=48) вошли пациенты с СД 2 типа в возрасте 61,17±7,29 лет получавшие в аналогичный срок терапию, состоявшую из сакубитрил/валсартана и амлодипина. Контрольную группу составили 40 практически здоровых добровольцев, средний возраст которых составил 60,3±7,0 года. Выявлено, что кардиальные маркеры NT-proBNP, цистатин С, альдостерон являются интегральными показателями риска развития сердечно-сосудистой и почечной дисфункций, а их повышение у больных СД 2 типа указывает на высокую вероятность прогрессирования вторичного кардиоренального синдрома. Проводимая шестимесячная терапия, комбинацией антигипертензивных препаратов валсартаном с амлодипином и сакубитрил/валсартаном с амлодипином больным СД 2 типа одинаково эффективно снижает АД, при этом значительно снижаются NT-proBNP и цистатин С на фоне повышения скорости клубочковой фильтрации. У больных с вторичным кардиоренальным синдромом, получавших комбинацию сакубитрил/валсартан и амлодипин, отмечалась более выраженная динамика снижения альбуминурии и уровня альдостерона.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, почки, лечение.

EFFICIENCY OF CARDIO- AND NEPHROPROTECTION OF DIFFERENT ANTIHYPER-TENSIVE DRUGS COMBINATIONS IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Krutikov E. S.¹, Akaev R. O.², Tsvetkov V. A.¹

¹Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Grozny Central District Hospital, Grozny, Russia

SUMMARY

Patients with type 2 diabetes mellitus (DM) have a high risk of secondary cardiorenal syndrome, which increases the death rate in these patients. Diabetes-associated heart and kidney damage is an important and largely underestimated cause of global morbidity and mortality. The research for new combinations of cardionephroprotective drugs is currently an urgent task. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of the combination of valsartan and amlodipine versus the combination of sacubitril/valsartan and amlodipine in relation to cardiac and nephroprotection in patients with type 2 diabetes mellitus. The study involved 96 patients with type 2 diabetes with secondary cardiorenal syndrome. There were 54 (56.25%) men and 42 (43.75%) women. The average age was 60.27±7.53 years. During the study, patients were randomized into two groups. Group 1 (n=48) consisted of patients with type 2 diabetes with age 59.38±7.74 years who received a combination of valsartan and amlodipine for 6 months. Group 2 (n=48) consisted of patients with type 2 diabetes with age 61.17±7.29 years who received therapy which consisted of sacubitril/valsartan and amlodipine for the same time.

The control group consisted of 40 practically healthy volunteers whose average age was 60.3 ± 7.0 years. It was revealed that cardiac markers NT-proBNP, cystatin C, aldosterone are integral indicators of the risk of developing cardiovascular and renal dysfunctions, and increases in patients with type 2 diabetes indicates a high probability of progression of secondary cardiorenal syndrome. A six-month therapy with a combination of antihypertensive drugs valsartan with amlodipine and sacubitril/valsartan with amlodipine in patients with type 2 diabetes equally effectively reduces blood pressure, while NT-proBNP and cystatin C significantly decrease against the background of an increase in glomerular filtration rate. In patients with secondary cardiorenal syndrome who received a combination of sacubitril/valsartan and amlodipine there was a more pronounced dynamics of a decrease in albuminuria and aldosterone levels.

Key words: diabetes mellitus, cardiovascular complications, kidneys, treatment.

У больных сахарным диабетом (СД) 2 типа отмечается высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений и нефропатии. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что у больных СД 2 типа увеличивается риск развития ишемической болезни сердца в 2-4 раза, хронической сердечной недостаточности – в 2-3 раза выше, чем у лиц без диабета. Отмечено, что при СД 2 типа в 80% случаев формируется артериальная гипертензия. Диабетическая нефропатия развивается у 40-50% больных [4; 12].

Диабетассоциированное повреждение сердца и почек является важной и в значительной степени недооцененной причиной глобальной заболеваемости и смертности. В этой связи было выделено такое осложнение и определено как вторичный кардиоренальный синдром у больных СД, который характеризуется наличием сочетанной кардиальной и почечной патологии, при этом нарушение функции одного органа влияет на функциональное состояние другого, и наоборот [1].

Одной из важных причин того, что вторичный кардиоренальный синдром оказывает наибольшее влияние на увеличение риска смерти для больных с СД 2 типа, является невысокая эффективность стратегий лечения, направленных на предотвращение и замедление прогрессирования сосудистых осложнений. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов рецепторов ангиотензина II, блокаторов кальциевых каналов в комбинациях с другими антигипертензивными препаратами открывает широкие перспективы для успешной фармакологической кардио- и нефропротекции у больных СД 2 типа, но остается актуальным поиск оптимальной и наиболее эффективной комбинации терапии кардиоренального синдрома [3; 5].

Ингибитор неприлизина сакубитрил, в недавних исследованиях продемонстрировал эффективность в замедлении прогрессирования хронической болезни почек, способность повышать эндогенный уровень натрийуретических пептидов [9]. Проведенные экспериментальные и клинические исследования показали, что фармакологическое ингибирование неприлизина – ключевого фермента деградации натрийуретических пептидов, замедляет прогрессирование нефросклероза [8].

В этой связи целью настоящего исследования явилась оценка эффективности комбинации валсартан и амлодипин против комбинации сакубитрил/валсартан и амлодипина в отношении кардио- и нефропротекции у больных сахарным диабетом 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ РК «Городская клиническая больница №7» Министерства здравоохранения Республики Крым, Российской Федерации.

В исследовании принимали участие 96 больных с СД 2 типа, имевших вторичный кардиоренальный синдром. Из них было 54 (56,25%) мужчины и 42 (43,75%) женщины. Средний возраст составил $60,27 \pm 7,53$ года, масса тела – $83,03 \pm 9,19$ кг. В ходе исследования пациенты были рандомизированы на две группы. 1-ю группу (n=48) составили больные с СД 2 типа в возрасте $59,38 \pm 7,74$ лет (мужчин – 26, женщин – 22). Во 2-ю группу (n=48) вошли пациенты с СД 2 типа в возрасте $61,17 \pm 7,29$ лет (мужчин – 28, женщин – 20). Контрольную группу (КГ) составили 40 практически здоровых добровольцев, у которых отсутствовал СД 2 типа, гендерном соотношении: 21 (52,50%) мужчина и 19 (47,50%) женщин. Средний возраст составил $60,3 \pm 7,0$ года.

Диагноз СД 2 типа устанавливался на основании критериев клинических рекомендаций «Сахарный диабет 2 типа у взрослых» и рекомендаций ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Длительность СД 2 типа у больных составила $9,53 \pm 2,82$ года.

Критериями включения в исследование являлись: наличие СД 2 типа и вторичного кардиоренального синдрома, подписанное информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования были: возраст старше 80 и моложе 40 лет, неконтролируемая артериальная гипертензия, стенокардия напряжения, инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, прогностически неблагоприятные нарушения ритма и проводимости, требующие назначения антиаритмической терапии, гемодинамически значимые пороки сердца, хроническая сердечная недостаточность

(ХСН) 3 класса и выше (по функциональной классификации New York Heart Association, 1994), пролиферативная стадия диабетической ретинопатии, ХБП 3б стадии и выше в соответствии с классификацией K/DOQI (National Kidney Foundation, 2002), не связанное с СД острое или хроническое заболевание почек, а также заболевания печени с нарушением ее функции в анамнезе, анемия, онкологические заболевания, сопутствующие заболевания терапевтического профиля (системные заболевания соединительной ткани, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, панкреатит) в стадии декомпенсации или обострения.

С целью изучения сравнительной эффективности различных вариантов кардионепротекции у больных с СД 2 типа: 1-й группе была назначена комбинация блокатора рецепторов ангиотензина II - валсартана в стартовой дозе 80 мг/сутки и дигидропиридинового антагониста кальция - амлодипина в стартовой дозе 5 мг/сутки; 2-ой группе больных была назначена комбинация сакубитрил/валсартан в стартовой дозе 48,6 мг/51,4 мг/сутки и амлодипина в стартовой дозе 5 мг/сутки. Как в 1-ой группе, так и во 2-ой группе все больные с СД получали стандартную пероральную сахароснижающую терапию.

Всем лицам, включенным в исследование, было проведено общеклиническое обследование в соответствии с действующими стандартами обследования и лечения больных СД 2 типа: оценивались данные общего анализа крови, гликированного гемоглобина (HbA1c), липидограммы, креатинина, трансаминаз. Суточная альбуминурия определялась методом иммунотурбидиметрии на полуавтоматическом биохимическом анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology, США). Референсные значения соответствовали 0-30,0 мг/сут. Для определения функционального состояния почек производился расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле СКД-EPI (2009), основываясь на результатах уровня креатинина крови. Нормальные значения показателя СКФ соответствовали 90-120 мл/мин/1,73 м².

Методом ИФА на полуавтоматическом биохимическом анализаторе StatFax 3300 (Awareness Technology, США) в сыворотке крови обследованных определяли концентрацию: цистатина С с применением набора реактивов (RD191009100 Human Cystatin C ELISA, «BioVendor», Чешская Республика), N-концевого мозгового натрийуретического пропептида (NT-proBNP) с использованием набора реактивов (Human proBNP ELISA, «RayBiotech», США) и альдостерона с использованием набора реактивов (Aldosterone ELISA kit «Diagnostics Biochem Canada», Канада).

Через 6 месяцев у обследуемых оценивали достижение целевых цифр АД, регистрировали жа-

лобы, проводили стандартное общеклиническое обследование, определяли вышеуказанные параметры. В случае необходимости корректировали дозировку лекарственных средств.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета программ Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 13 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При общеклиническом обследовании у больных СД 2 типа на фоне увеличенного HbA1c и повышенного среднего АД отмечено наличие альбуминурии и снижение СКФ. Помимо того, у больных как в 1-ой так и во 2-ой группах отмечен высокий уровень маркеров, свидетельствующий о поражении сердечно-сосудистой системы (цистатин С, NT-proBNP, альдостерона). Это подтверждает наличие у пациентов СД 2 типа кардио-ренального синдрома.

После проведенного шестимесячного лечения различными комбинациями антигипертензивных препаратов выявлены изменения общеклинических показателей, указанных в таблице 1, это: снижение уровня среднего АД, уменьшение креатинина и альбуминурии, увеличение СКФ.

Средние значения HbA1c у обследованных пациентов 1 группы через 6 месяцев терапии составили 7,10 (6,80; 7,35) % (U=770,00, p=0,005 в сравнении с показателем до лечения), 2 группы – 7,00 (6,85; 7,30) % (U=816,00, p=0,014 в сравнении с показателем до лечения). Статистически значимые различия между группами после 6 месяцев лечения отсутствовали.

Уровень среднего АД в 1 и 2 группах после проведенного лечения снижался в сравнении с исходными показателями (U=383,00, p<0,001 для 1 группы, U=250,50, p<0,001 для 2 группы в сравнении с показателем до лечения). Однако у больных 2 группы также отмечено значимое различие в сравнении с КГ (U=713,50, p=0,039), не наблюдаемое при анализе систолического и диастолического АД.

Креатинин крови после 6 месяцев лечения статистически значимо снижался в обеих группах (U=882,50, p=0,048 для 1 группы, U=740,00, p=0,003 для 2 группы в сравнении с показателем до лечения), но по-прежнему оставался высоким (U=388,00, p<0,001 для 1 группы в сравнении с КГ, U=375,50, p<0,001 для 2 группы в сравнении с КГ).

В связи со значимой динамикой уровня креатинина, расчетная СКФ также показала динамику данных пациентов обеих исследуемых групп, приведенных в таблице 1. В среднем, после 6 месяцев терапии уровень СКФ в 1 группе составил 65,56±16,50 мл/мин/1,73 м² (p=0,021 в сравнении с показателем до лечения), во 2 группе – 66,63±15,24

Таблица 1

Динамика клинико-лабораторных показателей больных сахарным диабетом 2 типа до лечения и через 6 месяцев

Показатель	Контрольная группа (n=40)	1 группа (n=48) до лечения	1 группа (n=48) через 6 мес.	2 группа (n=48) до лечения	2 группа (n=48) через 6 мес.
Среднее АД, мм рт. ст.	98,33 (95,83;103,33)	101,67 (100,00;106,67) 1)***	96,67 (95,00; 100,00) 2)***	103,33 (100,83; 108,33)	96,67 (95,00;100,00) 1)*)2)***
Креатинин, мкмоль/л	72,50 (67,30 84,70)	103,10 (87,10;127,00) 1)***	91,80 (80,00; 116,10) 1)*** 2)*	108,45 (92,60; 128,30) 1)***	93,15 (82,05;107,05) 1)*** 2)**
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	83,50 (76,00; 93,00)	58,00 (45,50; 67,50) 1)***	67,00 (53,00;77,00)1)*** 2)*	55,00 (44,50;66,50) 1)***	68,00 (53,50;79,50) 1)*** 2)**
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	83,50 (76,00; 93,00)	58,00 (45,50; 67,50) 1)***	67,00 (53,00;77,00)1)*** 2)*	55,00 (44,50;66,50) 1)***	68,00 (53,50;79,50) 1)*** 2)**

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; 1) – вероятность различий по показателям с контрольной группой; 2) – вероятность различий по показателям до лечения.

мл/мин/1,73 м² ($p=0,002$ в сравнении с показателем до лечения).

Показатель альбуминурии снижался как в 1 группе, так и во 2 группе ($p < 0,001$ в сравнении с показателем до лечения) (Рис. 1). При этом у больных, принимавших в дополнение к амлодипину и валсартану ингибитор неприлизина, выявлено более выраженное снижение уровня суточной альбуминурии ($p < 0,001$ в сравнении с 1 группой после лечения).

Средние значения NT-proBNP в процессе лечения оставались высокими в обеих группах наблюдения, составив в 1 группе 384,50 (219,00; 796,00) пг/мл ($U=92,00$, $p < 0,001$ в сравнении с показателем КГ), во 2 группе – 383,50 (282,00; 640,50) пг/мл ($U=40,00$, $p < 0,001$ в сравнении с показателем КГ) (Рис. 2). Аналогичная динамика отмечена у показателя цистатина С, концентрация которая не показывала статистически значимого уменьшения ни в одной из групп (Рис. 3).

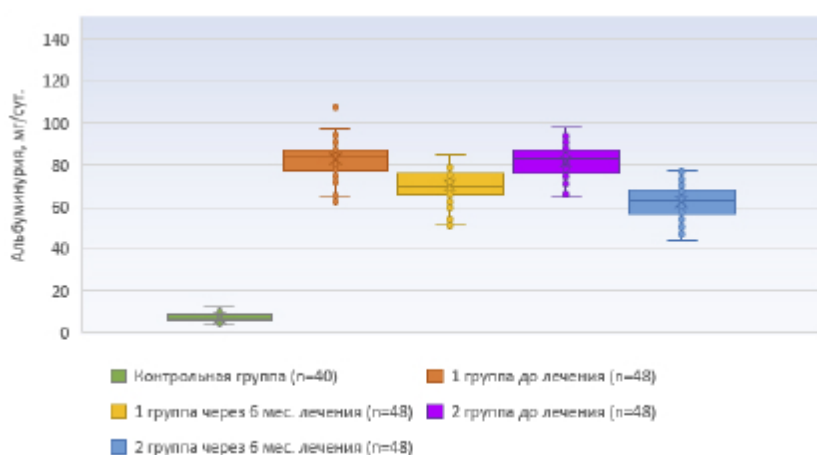


Рис. 1. Значения альбуминурии у больных сахарным диабетом 2 типа после 6 месяцев терапии

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; 1) – вероятность различий по показателям с контрольной группой; 2) – вероятность различий по показателям до лечения; 3) – вероятность различий по показателям с 1 группой после лечения.

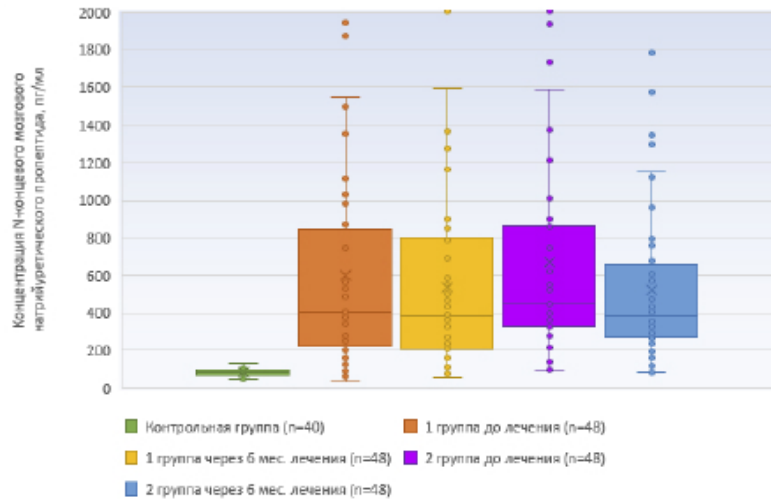


Рис. 2. Уровень NT-proBNP у больных сахарным диабетом 2 типа после 6 месяцев терапии

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Уровень другого маркера состояния сердечно-сосудистой системы – альдостерона, после 6 месяцев снизился в группе больных с СД 2 типа, дополнительно принимавших сакубитрил (Рис. 4). Так, в 1 группе концентрация альдостерона составила

$144,15 \pm 58,04$ пг/мл, во 2 группе – $133,73 \pm 52,05$ пг/мл ($p = 0,008$ в сравнении с показателем до лечения), что может указывать на наличие дополнительного кардиопротективного эффекта комбинации валсартана с сакубитрилом и амлодипина.

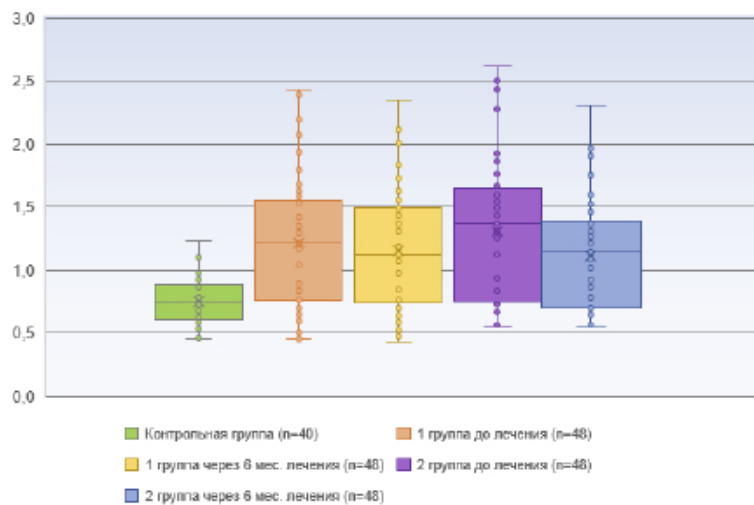


Рис. 3. Уровень цистатина С у больных сахарным диабетом 2 типа после 6 месяцев терапии

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленные повышения уровней кардиомаркеров NT-proBNP, цистатина С и альдостерона подтверждают наличие сочетанного повреждения почек и сердечно-сосудистой системы у больных СД 2 типа.

Общепризнанным маркером острой и ХСН, а также независимым предиктором сердечно-сосудистых событий и смертности, в том числе и среди лиц с почечной недостаточностью, является

NT-proBNP. Он выводится почками и поэтому в литературе высказывались предположения о том, что повышение уровня NT-proBNP у больных с почечной патологией не может быть критерием в диагностике СН [1; 11]. Однако в ряде исследований установлено, что повышение уровня NT-proBNP у больных с патологией почек несет важную клиническую информацию. Повышенный уровень NT-proBNP, регистрировавшийся в ходе исследования, указывает на функциональную нагрузку миокарда. В ряде крупных международных исследований

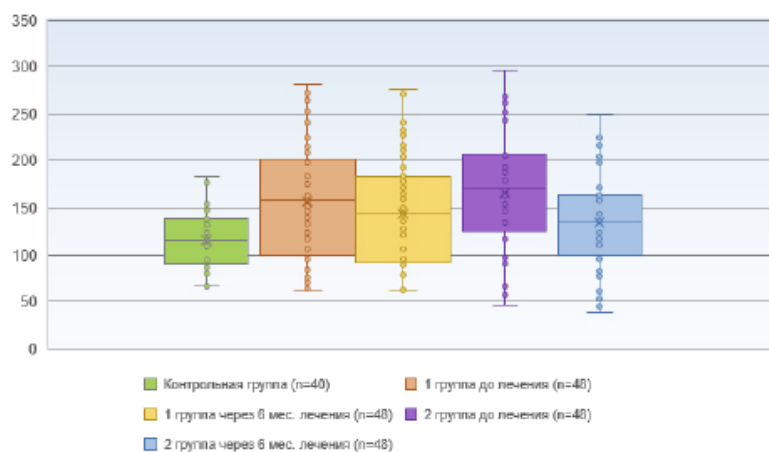


Рис. 4. Уровень альдостерона у больных сахарным диабетом 2 типа после 6 месяцев терапии

Примечания: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; 1) – вероятность различий по показателям с контрольной группой; 2) – вероятность различий по показателям до лечения.

было показано, что NT-proBNP может рассматриваться как прогностический значимый маркер летальности от сердечно-сосудистых заболеваний пациентов с диабетической нефропатией при отсутствии симптомов СН. Так, у больных СД и диагностированной нефропатией уровень NT-proBNP < 110 пг/л был ассоциирован с более низким показателем выживаемости, аналогичным пациентом с СД без нефропатии. Увеличение концентрации NT-proBNP > 787 пг/мл обладает прогностической значимостью в отношении развития не только СН, но жизнеугрожающих аритмий [9].

Цистатин С используется как маркер повышенного сердечно-сосудистого риска, включая пациентов, которые относятся к категории относительно низкой вероятности развития ССЗ в соответствии со значениями креатинина и СКФ. Цистатин С является более чувствительным и надежным маркером почечной дисфункции благодаря свободной фильтрации в клубочках, полной реабсорбции и катаболизму в проксимальных канальцах, отсутствия канальцевой секреции [10]. При этом цистатин С, как и другие ингибиторы эластолитических протеаз, непосредственно вовлечены в атеросклеротический процесс. Провоспалительные цитокины, участвующие в развитии атеросклероза, стимулируют образование лизосомальных катепсинов и повышение плазменной концентрации ингибитора катепсинов – цистатина С. Тем самым цистатин С блокирует повреждающее повышение эластолитической активности катепсинов, а, следовательно, формирование и разрыв атеросклеротических бляшек [6]. В связи с этим, некоторые авторы указывают, что уровень цистатина С ниже референсных значений способен повышать сердечно-сосудистые риски [2; 13].

Альдостерон, продукция которого регулируется ренином и ангиотензином II, является инте-

гральным показателем состояния сосудов, сердца, а также почечной паренхимы [5; 7]. Рецепторы к альдостерону обнаружены не только в почках, но также в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, миокарде и головном мозге. Гиперальдостеронемия активирует симпатическую нервную систему, усиливает свободнорадикальное окисление [4]. В экспериментальных моделях было показано, что при длительном (более 3 недель) повышении концентрации альдостерона в крови происходит значительное ускорение пролиферации фибробластов с выраженной стимуляцией кардиального фиброза, процессов периваскулярного фиброобразования вокруг как крупных, так и мелких сосудов. Описанные в литературе доклинические исследования показали, что гиперактивация минералокортикоидных рецепторов играет ключевую роль в патогенезе ремоделирования сердца у пациентов с ХСН [3].

Шестимесячная терапия комбинацией антигипертензивных препаратов валсартаном и амлодипином и валсартаном сакубитрилом и амлодипином больным СД 2 типа в одинаковой степени эффективна в отношении стабилизации АД и снижения некоторых сердечно-сосудистых маркеров (NT-proBNP и цистатин С). Однако наилучшим эффектом все же обладает комбинация валсартан сакубитрил и амлодипин в связи с тем, что на фоне вышеуказанных изменений дополнительно происходит снижение альбуминурии и гиперальдостеронемии. Это возможно является преимуществом данной комбинации.

ВЫВОДЫ

Кардиальные маркеры NT-proBNP, цистатин С, альдостерон, являются интегральными показателями риска развития сердечно-сосудистой и почечной дисфункций, а их повышение у больных СД 2 типа указывает на высокую вероятность про-

грессирования вторичного кардио-ренального синдрома.

Проводимая шестимесячная терапия, комбинацией антигипертензивных препаратов валсартаном и амлодипином и валсартаном сакубитрилом и амлодипином больным СД 2 типа, одинаково эффективно снижает АД, при этом значительно снижаются NT-proBNP и цистатин С на фоне повышения СКФ.

У больных, получавших комбинацию валсартан, сакубитрил и амлодипин, отмечалась более выраженная динамика снижения альбуминурии и уровня альдостерона.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барбук О. А. Кардиоренальный синдром: основные проблемы диагностики и лечения. Медицинские новости. 2018;3:60-65.

2. Давыдов В. В., Арехина Е. Л. Роль цистатина с в ранней диагностике прогрессирования хронической болезни почек у пациентов с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Consillium Medicum. 2018;20(12):30-34. doi:10.26442/20751753.2018.12.180155.

3. Кукес В. Г., Прокофьев А. Б., Жестовская А. С., Смирнов В. В. Повышение секреции альдостерона у больных с хронической сердечной недостаточностью и пути ее нормализации. Клиническая фармакология и терапия. 2016;25(3):64-66.

4. Медведева Е. А., Шилиева Н. В., Исхаков Э. Н., Шукин Ю. В. Кардиоренальный синдром при хронической сердечной недостаточности: патогенез, диагностика, прогноз и возможности терапии. Российский кардиологический журнал. 2017;141(1):136-141. doi:10.15829/1560-4071-2017-1-136-141.

5. Скворцов В. В., Молчанова И. В. Место и роль антагонистов альдостерона в лечении артериальной гипертензии. Терапевт. 2019;7:55-61.

6. Таглиери Н., Кениг В., Каски К. Цистатин С и риск сердечно-сосудистых заболеваний. Лабораторная медицина за рубежом. 2012;55(11):1932-1943.

7. Шевелек А. Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. Российский кардиологический журнал. 2021;26(1):10-16. doi:10.15829/1560-4071-2021-3991.

8. Beltran P, Palau P, Domínguez E. Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: A pilot study. International Journal of Cardiology. 2018;252:136-139. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.074.

9. Bohm M., Young R., Jhund P. S. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. European Heart Journal. 2017;38(15):1132-1143. doi: 10.1093/eurheartj/ehw570.

10. Champion C. G., Sanchez-Ferraz O., Batchu S. N. Potential role of serum and urinary biomarkers in diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy. Can. J. Kidney Health Dis. 2017;4:435-537. doi:10.1177/2054358117705371.

11. Nishikimi T., Inaba-Iemura C., Ishimura K. Natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor-A (NPR-A) system has inhibitory effects in renal fibrosis in mice. Regul Pept. 2009;154(1-3):44-53. doi: 10.1016/j.regpep.2009.02.006

12. Seferovic P. M., Petrie M. C., Filippatos G. S. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20(5):853-872. doi: 10.1002/ehf.1170.

13. Tucker P. S., Scanlan A. T., Dalbo V. J. Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and concomitant disease. Oxid. Med. Cell. Longev. 2015;2015:853-58. doi:10.1155/2015/806358.

REFERENCES

1. Barbuk O. A. Cardiorenal syndrome: main problems of diagnosis and treatment. Meditsinskie novosti. 2018;3:60-65 (In Russ.).

2. Davydov V. V., Arekhina E. L. The role of cystatin C in the early diagnosis of the progression of chronic kidney disease in patients with acute decompensation of chronic heart failure. Consillium Medicum. 2018;20(12):30-34 (In Russ.). doi:10.26442/20751753.2018.12.180155.

3. Kukes V. G., Prokofiev A. B., Zhestovskaya A. S., Smirnov V. V. Increased secretion of aldosterone in patients with chronic heart failure and ways to normalize it. Clinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2016;25(3):64-66 (In Russ.).

4. Medvedeva E. A., Shilyaeva N. V., Iskhakov E. N., Shchukin Yu. V. Cardiorenal syndrome in chronic heart failure: pathogenesis, diagnosis, prognosis and treatment options. Rossiyskiy kardiologicheskiy jurnal. 2017;1(141):136-141 (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2017-1-136-141.

5. Skvortsov V. V., Molchanova I. V. Place and role of aldosterone antagonists in the treatment of arterial hypertension. Terapevt. 2019;7:55-61 (In Russ.).

6. Taglieri N., Koenig V., Kaski K. Cystatin C and the risk of cardiovascular disease. Laboratornaya meditsina za rubezhom. 2012; 11 (55): 1932-1943 (In Russ.).

7. Shevelek A.N. The relationship of plasma aldosterone levels and carbohydrate metabolism indicators in chronic heart failure with preserved ejection fraction. *Rossiyskiy meditsinskiy jurnal*. 2021;1(26):10-16 (In Russ.). doi:10.15829/1560-4071-2021-3991.
8. Beltran P, Palau P, Domínguez E. Sacubitril/valsartan and short-term changes in the 6-minute walk test: A pilot study. *International Journal of Cardiology*. 2018;252:136-139. doi:10.1016/j.ijcard.2017.10.074.
9. Bohm M., Young R., Jhund P. S. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *European Heart Journal*. 2017;38(15):1132-1143. doi: 10.1093/eurheartj/ehw570.
10. Champion C. G., Sanchez-Ferraz O., Batchu S. N. Potential role of serum and urinary biomarkers in diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2017;4:435-537. doi:10.1177/2054358117705371.
11. Nishikimi T., Inaba-Iemura C., Ishimura K. Natriuretic peptide/natriuretic peptide receptor-A (NPR-A) system has inhibitory effects in renal fibrosis in mice. *Regul Pept.* 2009;154(1-3):44-53. doi: 10.1016/j.regpep.2009.02.006.
12. Seferovic P. M., Petrie M. C., Filippatos G. S. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(5):853-872. doi: 10.1002/ejhf.1170.
13. Tucker P. S., Scanlan A. T., Dalbo V. J. Chronic kidney disease influences multiple systems: describing the relationship between oxidative stress, inflammation, kidney damage, and concomitant disease. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015;2015:853-58. doi:10.1155/2015/806358.

ВЛИЯНИЕ ТОРАСЕМИДА И ИНДАПАМИДА НА ЭКСКРЕЦИЮ МАГНИЯ, КАЛИЯ, КАЛЬЦИЯ И НАТРИЯ У ЖЕНЩИН ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ

Майлян Д. Э.^{1,2}, Коломиец В. В.¹, Майлян Э. А.¹, Резниченко Н. А.³

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», 283003, проспект Ильича, 16, Донецк,

²Центральная городская клиническая больница №3, 283017, Донецк, ул. Овнатаняна, 16

³Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского» Минобрнауки Российской Федерации, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, Россия

Для корреспонденции: Майлян Давид Эдуардович, ассистент кафедры внутренних болезней №1 ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», e-mail: majlyan@narod.ru

For correspondence: David E. Mailyan, Assistant, Department of Internal Diseases №1, M. Gorky Donetsk National Medical University, e-mail: majlyan@narod.ru

Information about authors:

Mailyan D. E., <https://orcid.org/0000-0003-4428-022X>

Kolomiyets V. V., <https://orcid.org/0000-0003-1074-4479>

Maylyan E. A., <https://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Reznichenko N. A., <https://orcid.org/0000-0003-3396-1046>

РЕЗЮМЕ

Целью исследования была оценка влияния торасемида и индапамида на экскрецию магния (Mg), калия (K), кальция (Ca) и натрия (Na) у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) в зависимости от обмена Mg. Материал и методы. Обследовано 140 женщин в постменопаузе с АГ и СНсФВ. На основании результатов Mg-толерантного теста пациенты были разделены на 2 группы: с дефицитом (n=72) и без дефицита Mg (n=68) с рандомизацией на 4 подгруппы: 1a, 1b по 36 пациентов и 2a, 2b по 34 женщины в каждой. 1a и 2a подгруппы получили 5 мг торасемида, а пациенты 1b и 2b – 2,5 мг индапамида. У всех женщин определяли суточный диурез, экскрецию Na, K, Ca и Mg до и после применения диуретиков. Результаты. Диуретики вызывали равнозначное (p>0,05) увеличение (p<0,001) суточного диуреза и натрийуреза в среднем на 561 (95% CI: 556-571) мл и 71,0 (95%CI: 68,9-73,1) ммоль/24ч. Индапамид увеличивал экскреция K (p<0,0001) на 21,1 (95%CI: 18,4-23,8) ммоль/24ч и 22,3 (95%CI: 19,5-25,0) ммоль/24ч в группах 1b и 2b соответственно. Торасемид не влиял (p>0,05) на потери Mg только у пациентов с его дефицитом, а индапамид не изменял экскрецию Ca (p>0,05) в обеих подгруппах. Соотношение K/Na и Ca/Na снизилось во всех группах (p<0,001), а Mg/Na повысилось (p<0,001) при применении индапамида и снизилось (p<0,01) при использовании торасемида. Отношение экскреции Mg/Ca снизилось (p<0,001) при применении торасемида и повысилось (p<0,0001) при использовании индапамида. Выводы. У женщин постменопаузального возраста с АГ, ХСНсФВ вне зависимости от дефицита Mg, индапамид вызывает увеличение экскреции K, Mg и Mg/Ca, а торасемид увеличивает потери Ca, уменьшает Mg/Ca и не влияет на потери K. На фоне дефицита Mg применение торасемида не приводит к увеличению потерь макронутриента.

Ключевые слова: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность; торасемид; индапамид; магний; кальций; калий; натрий.

EFFECT OF TORASEMIDE AND INDAPAMIDE ON MAGNESIUM, POTASSIUM, CALCIUM AND SODIUM EXCRETION IN POST-MENOPAUSAL WOMEN WITH HYPERTENSION AND CHRONIC HEART FAILURE DEPENDING ON MAGNESIUM DEFICIENCY

Mailyan D. E.^{1,2}, Kolomiyets V. V.¹, Mailyan E. A.¹, Reznichenko N. A.³

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk

²Donetsk central state hospital 3, Donetsk

³Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The aim of study was to assess torasemide and indapamide effects on magnesium (Mg), potassium (K), calcium (Ca), and sodium (Na) excretion in postmenopausal women with hypertension and heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) depending on Mg exchange. Material and methods. 140 postmenopausal women with hypertension and HFpEF were examined. Based on Mg-tolerance test results, patients were divided into 2 groups: with (n = 72) and without Mg deficiency (n = 68) with randomization into 4 subgroups: 1a, 1b - 36

patients and 2a, 2b - 34 women in each. Subgroups 1a and 2a received torasemide 5 mg, 1b and 2b - indapamide 2.5 mg. Daily diuresis, Na, K, Ca and Mg excretion were determined before and after diuretics use. Results. Diuretics caused equal ($p>0.05$) increase ($p<0.001$) in daily urine output and natriuresis by 561 (95%CI: 556–571) ml and 71.0 (95%CI: 68.9– 73.1) mmol/24h. K excretion increased ($p<0.0001$) only with indapamide use by 21.1 (95% CI: 18.4–23.8) mmol / 24h and 22.3 (95% CI: 19.5–25.0) mmol / 24h in groups 1b and 2b. Mg excretion increase was not detected ($p>0.05$) only in patients with Mg deficiency torasemide subgroup, but Ca loss remained unchanged ($p>0.05$) in indapamide subgroups. K/Na and Ca/Na ratio decreased in all groups, while Mg/Na increased with indapamide use and decreased with torasemide use. Torasemide decreased ($p<0.001$) Mg/Ca excretion ratio, but indapamide decreased ($p<0.0001$) the one. Conclusion. Indapamide caused significant increase in K, Mg excretion and Mg/Ca, while torasemide increased Ca loss, decreased Mg/Ca, and did not affect K loss in postmenopausal women with hypertension, HFpEF regardless to Mg deficiency. Torasemide did not lead to Mg losses increase in macronutrient-deficiency patients.

Key words: hypertension; chronic heart failure; torasemide; indapamide; magnesium; calcium; potassium; sodium.

Артериальная гипертензия (АГ) является наиболее распространенной хронической патологией, которая влечет за собой увеличение риска острых сердечно-сосудистых событий и летальности [1]. Одним из осложнений данной патологии является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая более чем в 50% случаев представлена фенотипом с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [2].

Несмотря на успехи в лечении ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка, доказательная база относительно СНсФВ, в том числе обусловленной АГ, отсутствует [2]. В настоящее время при данной патологии могут применяться такие группы препаратов, как ингибиторы ангиотензин превращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II типа, β -блокаторы и антагонисты альдостерона. Кроме этого, неотъемлемой частью терапии у всех пациентов являются диуретики, призванные нивелировать ретенцию воды и натрия (Na) в организме, что обуславливает их влияние на качество жизни пациентов. В то же время известно, что группа мочегонных препаратов является гетерогенной, а препараты в каждой из подгрупп имеют особые индивидуальные характеристики. Стоит отметить наличие у петлевого диуретика торасемида, в отличие от фуросемида, антиальдостеронических свойств. Кроме того, торасемид имеет более предсказуемую фармакокинетику, а также предполагаемую эффективность в уменьшении фиброза миокарда [3]. Из группы тиазидных и тиазидоподобных диуретиков можно выделить индапамид, который демонстрирует метаболическую нейтральность [4].

Кроме того, имеются данные о разнонаправленном влиянии мочегонных на тубулярный транспорт калия (K), кальция (Ca) и магния (Mg) [5]. Учитывая главенствующую роль взаимодействия данных элементов в процессах сокращения и расслабления гладкомышечных клеток и кардиомиоцитов, кальцификации сосудистой стенки, в коагуляционной системе, агрегационной способности тромбоцитов, системном неинфекционном воспалении, необходим более глубокий анализ

влияния диуретиков на баланс их экскреции [6; 7]. Еще большую актуальность данный вопрос принимает у женщин постменопаузального возраста с АГ, СНсФВ и нарушением обмена Mg.

Цель работы – оценить влияние торасемида и индапамида на экскрецию Mg, K, Ca и Na у женщин постменопаузального возраста с АГ и СНсФВ в зависимости от состояния обмена Mg.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе Центральной городской клинической больницы №3 г. Донецка и выполняли в соответствии со стандартами Good Practice и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом организации. Всеми участниками было подписано письменное добровольное информированное согласие.

В исследование было включено 140 женщин постменопаузального возраста с АГ и СНсФВ II функционального класса с умеренным отеком синдромом (билатеральные отеки лодыжек), которые были установлены на основании актуальных клинических рекомендаций [1; 2]. Критериями невключения являлись наличие хронической болезни почек 3а степени и выше, патологии органов пищеварения, сопровождающейся синдромами мальабсорбции и/или мальдигестии, гипотиреоза или тиреотоксикоза, сахарного диабета, приема системных глюкокортикостероидов.

Обследованные пациенты были разделены на 2 группы. В 1 группу вошли женщины с дефицитом Mg ($n=72$), а во вторую – без дефицита макроэлемента ($n=68$). Для оценки дефицита Mg использовали Mg-толерантный тест (MgТТ), принципы постановки и значимость которого описаны в предыдущих исследованиях [8]. Методом конвертов была произведена рандомизация на подгруппы 1a и 1b (36 человек в каждой), а также 2a и 2b (по 34 женщины в каждой). Между подгруппами отсутствовали ($p>0,05$) различия по основным клинико-anamnestическим характеристикам пациентов (возраст, длительность постменопаузы, АГ и симптомов ХСНсФВ и др.), что отражено в таблице 1.

Основные клинико-anamnestические показатели женщин постменопаузального возраста с АГ и СНсФВ в зависимости

Параметр	Дефицит Mg		Без дефицита Mg		P
	1a группа n=36	1b группа n=36	2a группа n=34	2b группа n=34	
Возраст, лет	61 [56,5; 66]	65,5 [60;70]	64,5 [59;71]	66 [59;73]	0,066
ИМТ, кг/м ²	27,6±4,9	27,2±4,1	29,2±4,7	27,4±4,1	0,210
Длительность АГ, лет	15 [9;18]	12,5 [10;17,5]	14 [11;17]	14 [11;16]	0,931
Длительность симптомов ХСН, мес.	17 [12;20]	16 [12,5;21,5]	15,5 [13;18]	17 [13;21]	0,712
Длительность менопаузы, лет	7 [5; 12,5]	7,5 [4; 11,5]	9 [5; 12]	10 [4; 15]	0,419

До исследования в течение 1 недели пациенты получали только периндоприла эрбумин в дозе 4 мг 1 раз в сутки, а также придерживались диеты, включающей потребление 1,5 л жидкости, 100 ммоль Na и 80 ммоль K в сутки. У всех женщин дважды была собрана суточная моча: до использования диуретиков и после применения в 1a и 2a подгруппах 5 мг торасемида, а в 1b и 2b – индапамида в дозе 2,5 мг однократно в 8-00. Определяли объем суточной мочи с точностью до 1 мл. Концентрацию Na, K, Ca и Mg определяли с использованием автоматического биохимического анализатора ChemWell (Awareness Technology, Inc., USA) и стандартных наборов реактивов. Оценивали суточную потерю элементов, а также отношение потерь K, Mg, Ca к экскреции Na и соотношение потерь Mg и Ca.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программного обеспечения MedCalc v19.1.2 (MedCalc Software Ltd, Belgium). Проверка соответствия показателей нормальному распределению проводилась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При соответствии переменных законам нормального распределения результаты представляли в виде среднего арифметического (\bar{X}) и среднеквадратичного отклонения (SD) или 95% доверительного интервала (95% CI). В данном случае межгрупповые различия оценивали с применением однофакторного дисперсионного анализа и апостериорных сравнений с использованием критерия Тьюки-Крамера. При повторных измерениях использовали парный T-критерий Стьюдента. При распределении, отличном от нормального, указывали медиану (Me) и межквартильный размах [Q1; Q3]. Анализ межгрупповых различий проводили при помощи критерия Краскела-Уоллиса с апостериорным при-

менением критерия Данна. При условии связанных выборок использовали критерий Уилкоксона с указанием разности для критерия Ходжеса-Лемана и 95% CI. Статистически значимыми отличия считали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

До применения торасемида и индапамида отсутствовали достоверные различия ($p=0,354$) между группами и подгруппами (табл.2). Прирост суточного объема мочи в общей группе женщин был существенным ($p < 0,0001$) и составил 561 мл (95% CI: 556-571 мл). Вышеуказанный показатель также имел достоверную значимость и в каждой из четырех выделенных подгрупп ($p < 0,0001$). Кроме того, величина прироста суточного объема мочи в этих группах существенно не отличалась ($p=0,766$), составив 568 мл (95% CI: 562-574 мл), 571 мл (95% CI: 563-576 мл), 568 мл (95% CI: 562-573 мл) и 567 мл (95% CI: 564-572 мл) соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b.

Также, в ответ на прием диуретиков возрастал и натрийурез ($p < 0,0001$). Различий между величиной прироста его в группах выявлено не было ($p=0,860$). Увеличение экскреции Na в группах 1a, 1b, 2a и 2b соответственно составило 70,6 (95% CI: 66,5-74,6) ммоль/24ч, 72,6 (95% CI: 67,8-77,4) ммоль/24ч, 69,8 (95% CI: 65,1-74,6) ммоль/24ч и 71,0 (95% CI: 67,0-75,0) ммоль/24ч. Различия между показателями натрийуреза, полученными при анализе суточной мочи после инициации терапии диуретиками, были незначимыми ($p > 0,05$). Также не было отмечено различий между группами по частоте превышения референсных пределов для натрийуреза (260 ммоль/24ч), которая составила 8%, 11,1%, 11,8% и 5,9% соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b ($p > 0,05$).

Таблица 2

Суточная экскреция К, Mg, Ca и Na до и на фоне применения торасемида и индапамида у женщин постменопаузального возраста с АГ, СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		p
		1a группа (торасемид, n=36)	1b группа (индапамид, n=36)	2a группа (торасемид, n=34)	2b группа (индапамид, n=34)	
Суточный диурез, л	I	1203 [1094;1308]	1280 [1072;1417]	1244 [1127;1456]	1270 [1100;1380]	0,354
	II	1758 [1668;1885]*	1837 [1655;1984]*	1821 [1664;2024]*	1847 [1657;1956]*	0,466
K, ммоль/24ч	I	69,1±6,3	67,8±5,9	66,1±5,3	67,2±6,1	0,209
	II	71,2±10,13	88,9±10,7*	69,2±7,5	88,5±10,72*	p _{1b,2a-1b,2b} <0,001
Mg, ммоль/24ч	I	3,96±0,65	3,84±0,63	3,89±0,57	3,73±0,54	0,444
	II	4,03±0,69	5,07±0,77*	4,58±0,63*	5,22±0,72*	p _{2a-1b,1b,2b} <0,05 p _{1b-1b,2b} <0,001
Ca, ммоль/24ч	I	3,71±0,50	3,51±0,51	3,71±0,71	3,77±0,48	0,235
	II	4,24±0,71*	3,39±0,66	4,16±0,91*	3,77±0,68	p _{1b-1b,2a} <0,001
Na, ммоль/24ч	I	163,1±18,2	157,9±14,5	166,6±18,3	156,6±16,3	0,055
	II	233,7±21,2*	230,5±22,5*	236,5±20,7*	227,6±18,6*	0,327

Примечания. I – до применения диуретиков; II – на фоне применения диуретиков; * - p<0,05 по сравнению с показателями до применения диуретиков.

Потери K с мочой до инициации диуретической терапии не различались между группами и в среднем составили 67,6 (95% CI: 66,5-68,6) ммоль/24ч. На фоне применения торасемида не было выявлено (p>0,05) прироста суточной экскреции элемента. Применение индапамида как в группе с дефицитом Mg, так и без недостатка макронутриента, сопровождалось сопоставимым (p>0,05) увеличением (p<0,0001) суточной экскреции K на 21,1 (95% CI: 18,4-23,8) ммоль/24ч и 22,3 (95% CI: 19,5-25,0) ммоль/24ч соответственно. Таким образом, экскреция K после использования индапамида была значительно выше (p<0,001), чем в группе торасемида. При этом увеличение экскреции Mg (p<0,05) было отмечено во всех группах, кроме пациентов с дефицитом Mg, которые получали торасемид. Напротив, потери Ca увеличивались (p<0,01) только в группах, получающих торасемид.

При изучении влияния диуретиков важным является анализ показателей соотношения экскреции K, Mg и Ca с натрийурезом, которые наиболее точно отражают фармакологический и клинический эффект препаратов. До применения диуретиков соотношение экскреции K/Na в суточной моче не различалось (p=0,057) между группами (табл.3). Применение диуретиков привело к статистически значимому (p<0,0001) снижению соотношения экскреции элемента на 12,1% (95% CI: 10,8-13,3), 4,3%

(95% CI: 2,8-5,8), 10,7% (95% CI: 9,5-11,9), 4,1% (95% CI: 2,5-5,8) соответственно для групп пациентов, получающих торасемид и индапамид, с или без дефицита Mg.

При этом дисперсионный анализ изменений вышеуказанного соотношения (K/Na) показал, что в группах торасемида отмечалась значимо большая степень снижения показателя (p<0,05). Таки же различия (p<0,0001) наблюдались и в итоговых цифрах K/Na, рассчитанных в пробах мочи после приема диуретиков. Таким образом, применение торасемида вне зависимости от наличия или отсутствия дефицита Mg обуславливает более значимое снижение соотношения концентраций K к Na в моче, чем при применении диуретика индапамида.

Соотношение Mg/Na до использования диуретиков также не различалось между группами (p=0,716) и составило в среднем 2,42% (95% CI: 2,34-2,49). Прием торасемида привел к уменьшению (p<0,0001) данного показателя как в группе дефицита Mg, так и при его отсутствии, соответственно на 0,53% (95% CI: 0,38-0,69) и 0,60% (95% CI: 0,38-0,81). Напротив, применение индапамида увеличило соотношение Mg/Na на 0,32% (95% CI: 0,12-0,50) и 0,46% (0,39-0,54) соответственно для групп с дефицитом (p=0,002) и без дефицита (p<0,0001) Mg. Таким образом, более низкие (p<0,001) значения Mg/Na у пациентов с и без дефицита Mg реги-

Таблица 3

Соотношение экскреции Mg, Ca и K к Na до и на фоне применения торасемида и индапамида у женщин постменопаузального возраста с АГ, СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

Показатели		Дефицит Mg		Без дефицита Mg		p
		1a группа (торасемид, n=36)	1b группа (индапамид, n=36)	2a группа (торасемид, n=34)	2b группа (индапамид, n=34)	
K/Na, %	I	42,7±4,7	43,4±5,8	40,1±5,4	43,3±5,7	0,057
	II	30,6±4,5*	39,0±6,5*	29,2±3,6*	39,2±5,8*	$P_{1b,2a-1b,2b} < 0,001$
Mg/Na, %	I	2,47±0,54	2,46±0,47	3,35±0,39	2,41±0,43	0,716
	II	1,93±0,51*	2,78±0,39*	1,76±0,49*	2,87±0,38*	$P_{1b,3-1b,2b} < 0,001$
Ca/Na, %	I	2,30±0,37	2,24±0,32	2,26±0,52	2,43±0,38	0,196
	II	1,83±0,34*	1,48±0,30*	1,77±0,42*	1,67±0,35*	$P_{1b-1b,2a} < 0,05$

Примечания. I – до применения диуретиков; II – на фоне применения диуретиков; * - $p < 0,05$ по сравнению с показателями до применения диуретиков.

стрировались у пациентов, которые получали препарат торасемид. В то же время, различий между подгруппами, получающими идентичное лечение, отмечено не было ($p > 0,05$).

Показатель Ca/Na до применения диуретиков в среднем составил 2,30% (95% CI: 2,23-2,37). При этом значимого межгруппового различия не отмечено ($p = 0,196$). Женщины постменопаузального возраста с АГ, СНсФВ и дефицитом Mg на фоне применения индапамида демонстрировали наименьшее соотношение потерь Ca и Na при сравнении с пациентами, которые принимали торасемид и имели дефицит Mg ($p < 0,001$) и теми, кто не имел дефицита элемента и получал петлевой диуретик ($p < 0,05$). В то же время, множественные апостериорные сравнения не показали ($p > 0,05$) различий со значениями Ca/Na, рассчитанными для группы лиц, получивших индапамид и не имевших дефицит Mg. В то же время, стоит отметить, что во всех группах отмечалось значимое ($p < 0,0001$) снижение соотношения Ca/Na на 0,47% (95% CI: 0,39-0,55), 0,75% (95% CI: 0,65-0,84), 0,48% (95% CI: 0,38-0,58) и 0,77% (95% CI: 0,67-0,86) соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b.

До включения в терапию диуретиков соотношение суточных потерь Mg/Ca составило 1,036 [0,898; 1,253], 1,128 [0,967; 1,243], 1,030 [0,848; 1,234] и 0,987 [0,814; 1,145] соответственно в группах 1a, 1b, 2a и 2b. Достоверных межгрупповых различий выявлено не было ($p = 0,277$). Показатели Mg/Ca в зависимости от терапевтической опции и наличия или отсутствия дефицита Mg представлены на рис. 1.

На фоне применения торасемида соотношение суточных потерь Mg к Ca снизилось на 0,11 (95% CI: 0,07-0,15; $p < 0,0001$) в условиях дефицита Mg и на 0,05 (95% CI: 0,02-0,10; $p = 0,005$) в группе без дефицита макронутриента. В то же время использо-

вание индапамида в группах с и без дефицита Mg приводило к значительному ($p < 0,0001$) возрастанию соотношения на 0,41 (95% CI: 0,32-0,49) и 0,43 (95% CI: 0,34-0,52). После применения диуретиков показатель Mg/Ca составил 0,979 [0,770; 1,153], 1,515 [1,302; 1,745], 1,021 [0,885; 1,477] и 1,410 [1,163; 1,718] соответственно для групп 1a, 1b, 2a и 2b, а использование критерия Краскела-Уоллиса выявило значимые различия в дисперсиях ($p < 0,0001$). Апостериорный анализ с использованием критерия Данна, показал более высокие ($p < 0,05$) соотношения Mg/Ca в группах, получающих торасемид.

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение диуретиков у пациентов как с АГ, так и при ХСН обосновано наличием ретенции Na и воды. Салуретический эффект индапамида и торасемида также продемонстрирован в нашем исследовании, причем отличий натрийуреза в зависимости от наличия латентного дефицита Mg не выявлено ($p > 0,05$). Влияние данных препаратов на обмен Ca, Mg и K остается не до конца изученным, особенно в зависимости от наличия нарушений обмена Mg. Установленный в исследованиях, проведенных ранее [9], Ca-сберегающий эффект индапамида, который активно используется в лечении мочекаменной болезни, ассоциированной с гиперкальциурией, определялся у всех пациентов и не демонстрировал зависимости от наличия дефицита Mg. Данное свойство тиазидных и тиазидоподобных диуретиков может быть объяснено двумя механизмами [10]: увеличением проксимальной реабсорбции Na и Ca в ответ на сокращение объема жидкости и увеличение дистальной реабсорбции Ca в тиазид-чувствительном регионе дистального извитого канальца. В то же время, тиазидоподобные диуретики, включая индапамид, приводят

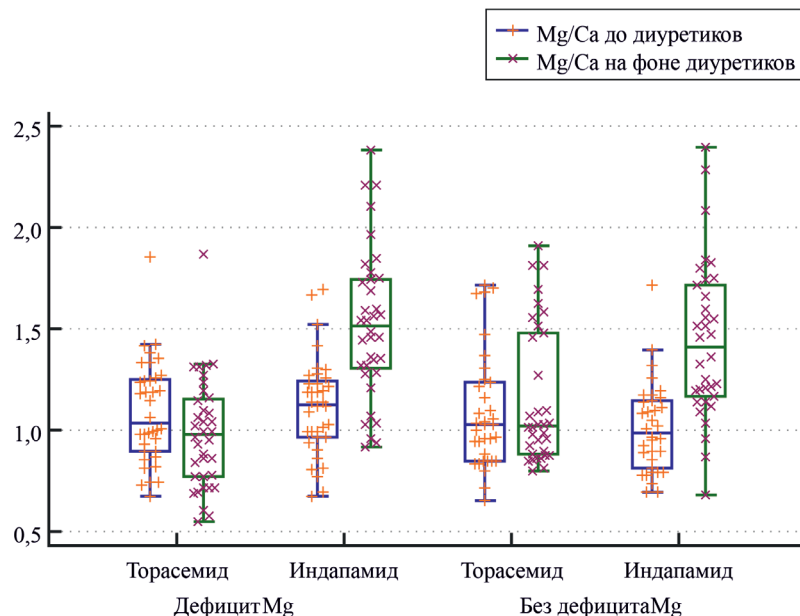


Рис. 1. Диаграмма сравнения значений соотношения Mg/Ca (Me [Q1;Q3]) до и после использования торасемида или индапамида у женщин постменопаузального возраста с АГ и СНсФВ в зависимости от наличия дефицита Mg

к увеличению потерь с мочой К и Mg [11], которые могут быть устранены только увеличением потребления макроэлементов. Учитывая снижение содержания в пищевых продуктах данных элементов, вышеописанный эффект, который также отмечен в нашем исследовании, может иметь клиническое значение и должен учитываться при назначении данного препарата. Важным является тот факт, что увеличение потерь К ($p < 0,01$) возникало, в том числе, на фоне ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла. В то же время, стоит отметить значимое ($p < 0,05$) увеличение соотношения Mg/Ca в моче вне зависимости от наличия дефицита Mg. Это может приводить к нарушению системного взаимодействия данных элементов, учитывая их природный антагонизм [7].

Напротив, торасемид увеличивал ($p < 0,05$) экскрецию Са и не приводил ($p > 0,05$) к увеличению потерь К, что не зависело от наличия дефицита Mg. При этом пациенты с дефицитом Mg по сравнению с контрольными подгруппами не имели значимых различий ($p > 0,05$) начальных показателей суточных потерь Mg и К. Это может свидетельствовать о нарушении компенсаторной почечной регуляции в условиях гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на фоне АГ и СНсФВ. Данные особенности могут быть связаны со способностью торасемида блокировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, проявляя антиальдостеронический эффект [12], что можно отнести к его плейотропным свойствам. К тому же, соотношение Mg/Na значительно снижалось ($p < 0,05$) на фоне приема петлевого диуретика как

в условиях дефицита Mg, так и без него, что можно интерпретировать как Mg-сохраняющий эффект. Стоит отметить, что полученные данные согласуются с результатами исследования Knauf H. и соавт. [13], в котором было выявлено снижение тиазид-индуцированного повышения экскреции Mg и К на фоне достижения добавочного диуретического эффекта при комбинации гидрохлортиазида и торасемида. Важным является факт отсутствия изменений ($p > 0,05$) суточной потери макроэлемента в группе его дефицита, что может иметь отдельное клиническое значение.

Также стоит отметить влияние диуретиков на баланс экскреции Mg/Ca, который отклонялся в сторону Са у пациентов, получающих индапамид, и, наоборот, в сторону Mg у женщин использующих торасемид. В то же время, статистически значимое снижение соотношения Mg/Ca на фоне применения торасемида в группе с дефицитом Mg (0,11 (95% CI: 0,07-0,15; $p < 0,0001$)) и без дефицита макроэлемента (0,05 (95% CI: 0,02-0,10; $p = 0,005$)) не может говорить о клиническом значении данного феномена в связи с малой величиной снижения [14]. Учитывая соотношение пула Са и Mg в организме человека, изменение соотношения их экскреции, которое наблюдалось на фоне приема индапамида, может приводить к усугублению дефицита последнего [7].

Подчеркивая важность Mg и К в функционировании сердечно-сосудистой системы, стоит отметить, что элемент-сохраняющие свойства торасемида могут быть важными в терапии пациентов, особенно с дефицитом Mg. В то же время, учитывая

ограничения выборки, необходимы более широкие исследования в условиях когорты пациентов с АГ и СНсФВ, а также оценка клинической значимости части полученных эффектов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У женщин постменопаузального возраста с СНсФВ и АГ на фоне приема индапамида вне зависимости от дефицита Mg отмечается увеличение экскреции Mg и K при снижении потерь Ca и увеличении соотношения экскретируемых Mg/Ca. Напротив, торасемид как при дефиците Mg, так и без него увеличивает суточную экскрецию Ca, не оказывает влияния на потери K и приводит к увеличению соотношения Mg/Ca. Увеличение суточного выделения Mg отмечается только у женщин постменопаузального возраста с АГ и СНсФВ при отсутствии дефицита макронутриента по данным MgТТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interest to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

2. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;27(37):2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.

3. Карпов Ю. А. Торасемид: рекомендации для клинического применения при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. *РМЖ*. 2014; 23(22):1676-1680.

4. Burnier M., Bakris G., Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019;37(8):1574-1586. doi:10.1097/HJH.0000000000002088

5. Alexander R. T., Dimke H. Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017;312(6):998-1015. doi:10.1152/ajprenal.00032.2017.

6. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199-8226. doi:10.3390/nu7095388.

7. Rosanoff A., Dai Q., Shapses S. A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *Adv Nutr*. 2016;7(1):25-43. doi:10.3945/an.115.008631.

8. Майлян Д. Э., Коломиец В. В. Состояние обмена кальция, показатели суточного мониторинга артериального давления и артериальной жесткости на фоне дефицита магния у женщин постменопаузального возраста с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(12):3984. doi:10.15829/1560-4071-2020-3984.

9. Coe F. L., Worcester E. M., Evan A. P. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(9):519-533. doi:10.1038/nrneph.2016.101.

10. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1257-1272. doi:10.2215/CJN.09750913.

11. Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2094. doi:10.3390/ijms20092094.

12. Balsam P., Ozierański K., Tyminska A. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure - TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):36. doi:10.1186/s13063-016-1760-z.

13. Knauf H., Mutschler E., Velazquez H., Giebisch G. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supra-additive natriuresis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(5):465-472. doi:10.1007/s00228-009-0626-7.

14. Villa-Bellosta R. Impact of magnesium:calcium ratio on calcification of the aortic wall. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178872. doi:10.1371/journal.pone.0178872.

REFERENCES

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021–104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.

2. Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;27(37):2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.

3. Karpov Yu. A. Torasemide: recommendations for clinical use in chronic heart failure and arterial hypertension. *RMJ*. 2014;23(23):1676-1680.

4. Burnier M., Bakris G., Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019;37(8):1574-1586. doi:10.1097/HJH.0000000000002088

5. Alexander R. T., Dimke H. Effect of diuretics on renal tubular transport of calcium and magnesium.

Am J Physiol Renal Physiol. 2017;312(6):998-1015. doi:10.1152/ajprenal.00032.2017.

6. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199-8226. doi:10.3390/nu7095388.

7. Rosanoff A., Dai Q., Shapses S. A. Essential Nutrient Interactions: Does Low or Suboptimal Magnesium Status Interact with Vitamin D and/or Calcium Status? *Adv Nutr*. 2016;7(1):25-43. doi:10.3945/an.115.008631.

8. Maylyan D. E., Kolomiets V. V. Calcium metabolism, arterial stiffness and 24-hour blood pressure monitoring data in postmenopausal women with magnesium deficiency, hypertension, and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(12):3984. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3984.

9. Coe F. L., Worcester E. M., Evan A. P. Idiopathic hypercalciuria and formation of calcium renal stones. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12(9):519-533. doi:10.1038/nrneph.2016.101.

10. Blaine J., Chonchol M., Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(7):1257-1272. doi:10.2215/CJN.09750913.

11. Gröber U. Magnesium and Drugs. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2094. doi:10.3390/ijms20092094.

12. Balsam P., Ozierański K., Tymińska A. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure - TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2017;18(1):36. doi:10.1186/s13063-016-1760-z.

13. Knauf H., Mutschler E., Velazquez H., Giebisch G. Torasemide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supra-additive natriuresis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(5):465-472. doi:10.1007/s00228-009-0626-7.

14. Villa-Bellosta R. Impact of magnesium:calcium ratio on calcification of the aortic wall. *PLoS One*. 2017;12(6):e0178872. doi:10.1371/journal.pone.0178872

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛИМОРФИЗМА RS2234693 ГЕНА ЭСТРОГЕНОВОГО РЕЦЕПТОРА 1 ТИПА

Майлян Э. А.¹, Чурилов А. В.¹, Немсадзе И. Г.¹, Беседина Е. И.¹, Глазков И. С.²

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», 283003, проспект Ильича, 16, Донецк

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Симферопольский клинический родильный дом №2» (ГБУЗ РК «Симферопольский КРД №2»), 295034, ул. Б. Хмельницкого, 16, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Майлян Эдуард Апетнакович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии, иммунологии и аллергологии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, e-mail: mea095@yandex.ru

For correspondence: Maylyan Edward Apetnakovich, MD, Head of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Allergy of Donetsk National Medical University named after M. Gorky, e-mail: mea095@yandex.ru

Information about authors:

Maylyan E. A., <http://orcid.org/0000-0003-2845-7750>

Churilov A. V., <https://orcid.org/0000-0003-2420-7156>

Nemsadze I. G., <https://orcid.org/0000-0001-9436-6406>

Besedina E. I., <https://orcid.org/0000-0001-7043-9789>

Glazkov I. S., <https://orcid.org/0000-0003-4027-8835>

РЕЗЮМЕ

Фармакогенетическое тестирование, которое является перспективной технологией персонализированной медицины, уже внедряется в клиническую практику. Фармакогенетический подход особенно необходим при назначении лечения больным остеопорозом, ведь оценить эффект от приема антиостеопоротических препаратов можно только лишь спустя 12 месяцев и более от начала терапии. В связи с вышеизложенным, целью исследования было изучить эффективность лечения женщин с постменопаузальным остеопорозом препаратом алендроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs2234693 гена эстрогенового рецептора 1 типа (ESR1). Материал и методы. В исследование было отобрано 136 пациентов. Исследования женщинам выполняли дважды – до и спустя 12 месяцев лечения остеопороза, включавшего прием в стандартных дозах алендроновой кислоты. Оценку эффективности 12-ти месячного курса терапии осуществляли по приросту минеральной плотности кости исходя из результатов остеоденситометрии. Полиморфизм rs2234693 гена ESR1 определяли методом ПЦР в режиме реального времени. Результаты. У женщин с постменопаузальным остеопорозом в динамике лечения препаратом алендроновой кислоты установлен существенный ($p < 0,001$) прирост минеральной плотности в различных участках скелета – поясничных позвонках L1-L4 (4,26% [1,00; 6,95]), проксимальном отделе и шейке левой (2,76% [0,00; 5,95]) и 2,42% [-1,41; 5,53] соответственно) и правой (3,76% [-0,20; 6,65]) и 3,27% [0,00; 7,18] соответственно) бедренных костей. Обладатели генотипа ТТ полиморфизма rs2234693 гена ESR1 имеют более низкий ($p < 0,05$) прирост в динамике лечения плотности поясничных позвонков L1-L4 (2,53% [-0,28; 5,54]) по сравнению со всеми остальными пациентами (4,71% [1,75; 8,08]) или с женщинами, имеющими только генотип СС (5,52% [1,66; 9,12]). Выводы. Тестирование пациентов с постменопаузальным остеопорозом перед назначением антиостеопоротических препаратов на полиморфизм rs2234693 ген ESR1 целесообразно использовать для индивидуализации схем лечения и повышения эффективности терапии.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз; лечение; алендронат; полиморфизм rs2234693.

POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS TREATMENT EFFICIENCY IN WOMEN DEPENDING ON RS2234693 POLYMORPHISM OF ESTROGEN RECEPTOR TYPE 1 GENE

Maylyan E. A.¹, Churilov A. V.¹, Nemsadze I. G.¹, Besedina E. I.¹, Glazkov I. S.²

¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk

²Simferopol Clinical Maternity Hospital №2, Simferopol, Russia

SUMMARY

Pharmacogenetic testing, that is promising technology for personalized medicine, is already being introduced into clinical practice. Pharmacogenetic approach is especially necessary when prescribing treatment for patients with osteoporosis, because anti-osteoporotic drugs effect can be assessed only after 12 months or more after therapy start. On this basis, aim of study was to estimate alendronic acid effectiveness in women with postmenopausal osteoporosis depending on rs2234693 polymorphism of estrogen receptor type 1 gene (ESR1). Material and methods. 136 patients were included to research. The studies in women were performed twice - before and 12 months after osteoporosis treatment, that included alendronic acid standard doses. Evaluation of 12-month therapy effectiveness was carried out according to bone mineral density increase based on X-ray

osteodensitometry. Genotype of rs2234693 polymorphism of ESR1 gene was determined by real-time PCR. Results. Women with postmenopausal osteoporosis after alendronic acid 12-month course demonstrated significant ($p < 0.001$) mineral density increase in various parts of skeleton - lumbar vertebrae L1-L4 (4.26% [1.00; 6.95]), left proximal region and femoral neck (2.76% [0.00; 5.95] and 2.42% [-1.41; 5.53], respectively) and right ones (3.76% [-0.20; 6.65] and 3.27% [0.00; 7.18], respectively). Patients with TT genotype of ESR1 gene rs2234693 polymorphism had lower ($p < 0.05$) increase in mineral density of lumbar vertebrae L1-L4 (2.53% [-0.28; 5.54]) compared to all other patients (4.71% [1.75; 8.08]) or to women with CC genotype (5.52% [1.66; 9.12]). Conclusion. rs2234693 polymorphism of ESR1 gene testing in patients with postmenopausal osteoporosis before antiosteoporotic drugs prescription should be used for individualization of treatment regimens and therapy effectiveness enhancement.

Key words: postmenopausal osteoporosis; treatment; alendronate; rs2234693 polymorphism.

Постменопаузальный остеопороз (ОП) – это широко распространенное во всем мире заболевание женщин, основной причиной которого является ассоциированное с возрастом снижение продукции эстрогенов. Системное прогрессирующее поражение костной системы, характеризующееся снижением минеральной плотности и нарушением микроархитектуры костной ткани, приводит к снижению прочности кости и увеличению риска переломов [1]. Такие переломы называют низкоэнергетическими, так как развиваются они даже при небольших механических и/или ударных нагрузках.

Чаще всего при ОП возникают переломы предплечья, поясничных позвонков, бедренной кости. Остеопоротические переломы нередко приводят к инвалидизации и существенно снижают качество жизни женщин [2; 3; 4; 5]. Переломы сопровождаются длительной неработоспособностью, ограничением подвижности, нередко прикованностью к постели или инвалидному креслу, неспособностью ухаживать за собой и выполнять простые действия в быту. Кроме того, переломы часто провоцируют психо-эмоциональные расстройства (депрессия, тревожность и т.д.) и обострение имеющейся у женщин в возрасте старше 50 лет различной хронической патологии. Наряду с высокими показателями инвалидизации и летальности, остеопоротические переломы у женщин обуславливают также и большие экономические затраты, направленные на лечение и реабилитацию больных, которые ложатся тяжелым бременем на семейный и государственный бюджеты. Все это определяет актуальность разработки инновационных подходов, направленных на увеличение эффективности лечебно-профилактических мероприятий при постменопаузальном ОП. Одним из перспективных путей совершенствования терапии заболевания является развитие фармакогенетического подхода [6].

Цель исследования – изучить эффективность лечения женщин с постменопаузальным ОП препаратом алендроновой кислоты в зависимости от генотипов полиморфизма rs2234693 гена эстрогенового рецептора 1 типа (ESR1).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работу выполняли на клинических базах Донецкого национального медицинского университе-

та имени М.Горького в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. От всех участников исследования было получено письменное добровольное информированное согласие.

С учетом критериев включения и исключения в исследование было отобрано 136 пациентов. Критерии включения: женский пол, клиническое и лабораторное подтверждение постменопаузы, инструментально доказанный ОП. Критерии не включения: прием женщинами препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани (антиостеопоротические средства, гормональная заместительная терапия и др.), наличие вторичного ОП (хирургическая или медикаментозная менопауза, длительная иммобилизация, гиперпаратиреоз, гипертиреоз, сахарный диабет и др.). Предполагая возможность развития побочных эффектов и осложнений на антиостеопоротическую терапию, также учитывали противопоказания к назначению лечебных препаратов, исключали пациентов с обострениями хронических заболеваний, в том числе органов желудочно-кишечного тракта (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и др.).

Исследования женщинам выполняли дважды – до и спустя 12 месяцев лечения ОП. Терапия заболевания включала прием в стандартных дозах алендроновой кислоты (по 70 мг внутрь 1 раз в неделю), а также кальция и холекальциферола (соответственно по 1000 мг и 800 МЕ в сутки). Кроме того, всем женщинам рекомендовали общепринятые лечебно-профилактические мероприятия (сбалансированное питание, физические упражнения, устранение вредных привычек и т.д.).

Оценку эффективности 12-ти месячного курса терапии осуществляли по приросту минеральной плотности кости (ΔМПК), выраженному в процентах:

$$\Delta\text{МПК} = [(\text{МПК2} - \text{МПК1}) / \text{МПК1}] \times 100,$$

где МПК1 и МПК2 – значения минеральной плотности кости до и по окончании курса терапии.

Денситометрию костной ткани выполняли методом двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии («Discovery W QDR Series X-Ray Bone Densitometer», HOLOGIC Inc., США). Расчет показателей ΔМПК производили отдельно по

каждому изученному участку скелета – в поясничных позвонках L1-L4, шейках и проксимальных отделах левого и правого бедра. Полиморфизм rs2234693 (-397 T>C, PvuII) гена ESR1 определяли методом ПЦР в режиме реального времени с помощью коммерческих наборов производства «ДНК-Технология» (Москва, РФ).

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи пакета стандартных статистических программ. Использовали непараметрические методы. Рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (Q25%; Q75%). Для сравнения центров двух независимых выборок использовали U-тест Манна-Уитни, а для выявления статистически значимых изменений изученных показателей в динамике лечения применяли T-критерий Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенное исследование показало хорошую эффективность полученной женщинами антиостеопоротической терапии. Это нашло подтверждение

в результатах остеоденситометрии женщин, отражающих существенный прирост плотности кости во всех зонах скелета ($p < 0,001$). Показатели Δ МПК (Me [Q25%; Q75%]) в шейке и проксимальном отделе левого бедра составили соответственно 2,42% [-1,41; 5,53] и 2,76% [0,00; 5,95], а в аналогичных зонах справа – 3,27% [0,00; 7,18] и 3,76% [-0,20; 6,65] соответственно. Следует отметить, что прирост плотности костной ткани в поясничных позвонках L1-L4 был значительно выше, чем в зоне шейки левого бедра (4,26% [1,00; 6,95] против 2,42% [-1,41; 5,53]; $p < 0,05$).

Результаты молекулярно-генетических исследований позволили всех пациентов распределить в 3 группы в зависимости от полиморфных вариантов гена ESR1. Среди обследованных женщин гетерозиготный генотип по полиморфизму rs2234693 (СТ) имели 72 пациента (52,9%). Обладателей гомозиготных генотипов СС и ТТ было соответственно 28 (20,6%) и 36 (26,5%). Значения прироста МПК в различных участках скелета женщин трех выделенных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1

Ассоциации генотипов полиморфизма rs2234693 гена ESR1 с процентом прироста минеральной плотности костной ткани в различных участках скелета у женщин с постменопаузальным ОП до и через 1 год после лечения препаратами алендроната, витамина D и кальция

Участок денситометрии	% прироста минеральной плотности кости (Me [Q25%; Q75%]) в динамике лечения у женщин с генотипами полиморфизма rs2234693 гена ESR1:			P	P между группами
	ТТ (группа 1)	ТС (группа 2)	СС (группа 3)		
Позвонки L1-L4	2,53 [-0,28; 5,54]	4,39 [1,75; 6,93]	5,52 [1,66; 9,12]	0,018	1-3: <0,05
Шейка левого бедра	2,70 [-1,56; 5,72]	1,59 [-1,66; 5,20]	3,90 [-0,84; 7,60]	0,357	-
Весь проксимальный отдел левого бедра	2,88 [0,42; 5,13]	2,57 [-0,51; 6,69]	2,77 [0,25; 7,34]	0,752	-
Шейка правого бедра	3,20 [-0,75; 5,96]	2,61 [0,0; 8,27]	5,07 [1,97; 8,28]	0,325	-
Весь проксимальный отдел правого бедра	4,89 [0,17; 8,17]	2,12 [-1,12; 5,90]	4,41 [2,75; 8,75]	0,091	-

Анализ показателей прироста минеральной плотности в проксимальных отделах левой и правой бедренных костей в зависимости от полиморфизма rs2234693 показал отсутствие различий между обладателями генотипов СС, СТ и ТТ. Аналогично не было обнаружено ассоциаций генетического фактора и со значениями Δ МПК в шейках обеих бедренных костей. Таким образом, существенных различий по значениям Δ МПК в вышеуказанных зонах левой и правой бедренных ко-

стей в зависимости от исследованных полиморфных вариантов гена ESR1 у женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения установлено не было ($p > 0,05$).

Вместе с тем, следует обратить внимание на результаты денситометрии в поясничных позвонках L1-L4. Было установлено, что женщины с генотипом ТТ полиморфизма rs2234693 гена ESR1 имели прирост в динамике лечения плотности поясничных позвонков на 2,53% [-0,28; 5,54], что было

значительно меньше ($p < 0,05$), чем у обладателей только генотипа СС (5,52% [1,66; 9,12]) или у всех остальных лиц (4,71% [1,75; 8,08]).

ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакогенетика является важной составляющей нового направления медицинской науки – персонализированной медицины. Современные молекулярные, генетические технологии позволяют, исходя из индивидуальных характеристик пациентов, устанавливать индивидуальную предрасположенность к различным заболеваниям, прогнозировать ответ на те, или иные лечебно-профилактические вмешательства. Знание фармакогенетических свойств лекарственных препаратов позволяет определять их безопасность и предсказывать их эффективность для каждого индивидуума. Фармакогенетическое тестирование, которое является перспективной технологией персонализированной медицины, уже внедряется в клиническую практику. Фармакогенетический подход начали использовать при выборе нестероидных противовоспалительных препаратов, средств для коррекции гемостаза, лечения анемических состояний, психических и отдельных инфекционных заболеваний, сердечно-сосудистой патологии и т.д. При этом фармакогенетике ОП до настоящего времени уделялось значительно меньше внимание.

Вместе с тем практический врач особенно нуждается в фармакогенетическом тестировании при лечении больных ОП [6; 7]. Ведь оценить эффект от назначенных антиостеопоротических препаратов можно только лишь спустя, как минимум, 12 месяцев. И если выбранный для лечения препарат окажется не эффективным, то для женщины 1 год будет потрачен напрасно. И в течение всего этого года, несмотря на выполнение рекомендаций врача, у нее будет сохраняться высокий риск развития перелома.

В нашей работе генетическим фактором риска низкого терапевтического эффекта в ответ на 12 месячный курс лечения алендронатом является генотип ТТ полиморфизма rs2234693 гена ESR1. Следует отметить, что с вышеуказанным генотипом связывают также высокую скорость потери костной массы в постменопаузе, развитие постменопаузального ОП и повышенный риск переломов [8; 9; 10; 11; 12]. В противовес генотипу ТТ другой гомозиготный профиль полиморфизма rs2234693 (СС) считают защитным генетическим маркером в отношении ОП.

Высокий риск остеопоротических нарушений, так же как и низкий эффект от приема алендроната у женщин с генотипом ТТ полиморфизма rs2234693 ген ESR1, по всей видимости, обусловлены одной и той же причиной. Ген ESR1 кодирует

эстрогеновые рецепторы альфа ER- α [13]. Полиморфный же вариант вышеуказанного гена, как считается, способен изменять структурно-функциональные свойства рецептора. Как следствие, чувствительность их к эстрогенам снижается. А ведь известно, что в результате связывания со своими рецепторами на клетках костной ткани эстрогены способны активировать в остеобластах и остеокластах десятки генов [14]. Результатом этого является повышение функциональной активности остеобластов и остеоцитов, увеличение апоптоза остеокластов и ингибция остеокластогенеза. Нарушение же функции ER- α вследствие генетической мутации может сопровождаться снижением благоприятных регулирующих эффектов эстрогенов на костную ткань и усилением ее резорбции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты остеоденситометрии женщин с постменопаузальным ОП в динамике лечения препаратом алендроновой кислоты свидетельствуют о существенном приросте минеральной плотности в различных участках скелета – поясничных позвонках L1-L4, проксимальных отделах и шейках левой и правой бедренных костей ($p < 0,001$). При этом эффективность лечения ассоциирована с полиморфизмом rs2234693 ген ESR1. Обладатели генотипа ТТ вышеуказанного полиморфизма имеют более низкий прирост в динамике лечения плотности поясничных позвонков L1-L4, чем у всех остальных пациентов (СС+СТ) или у женщин только с генотипом СС ($p < 0,05$). Результаты тестирования пациентов с постменопаузальным ОП перед началом терапии на полиморфизм rs2234693 ген ESR1 может быть полезным для практического врача при выборе препарата для каждой конкретной женщины и индивидуализации схем лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eastell R., Rosen C. J., Black D. M., Cheung A. M., Murad M. H., Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/je.2019-00221.

2. Ершова О. Б., Белова К. Ю., Дегтярев А. А., Ганерт О. А., Романова М. А., Сеницына О. С., Белов М. В., Абиссова И. Ю. Анализ летальности у пациентов с переломом проксимального отдела бедренной кости. *Остеопороз и остеопатии.* 2015;18(3):3-8.

3. Поворознюк В. В., Орлик Т. В. Качество жизни и вертебральный болевой синдром у женщин старших возрастных групп с низкими показателями минеральной плотности костной ткани. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2015;(1):89-93.

4. Лесняк О. М., Баранова И. А., Белова К. Ю., Гладкова Е. Н., Евстигнеева Л. П., Ершова О. Б., Каронова Т. Л., Кочиш А. Ю., Никитинская О. А., Скрипникова И. А., Торопцова Н. В., Арамисова Р. М. Остеопороз в Российской Федерации: эпидемиология, медико-социальные и экономические аспекты проблемы (обзор литературы). Травматология и ортопедия России. 2018;24 (1):155-168.

5. Солодовников А. Г., Лесняк О. М., Добровольская О. В. Качество жизни пациентов, перенесших остеопоротический перелом позвонков. Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):48-54.

6. Marini F., Brandi M. L. Pharmacogenetics of osteoporosis. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;28(6):783-93.

7. Монахова А. И., Егорова Е. В., Лялина В. В., Сторожаков Г. И. Фармакогенетика бисфосфонатов в лечении постменопаузального остеопороза. Обзор литературы. Лечебное дело. 2013;(3):53-58.

8. Kurt O., Yilmaz-Aydogan H., Uyar M., Isbir T., Seyhan M. F., Can A. Evaluation of ER α and VDR gene polymorphisms in relation to bone mineral density in Turkish postmenopausal women. Mol Biol Rep. 2012;39(6): 6723-6730. doi: 10.1007/s11033-012-1496-0.

9. Tang L., Cheng G.L., Xu Z. H. Association between estrogen receptor α gene (ESR1) PvuII (C/T) and XbaI (A/G) polymorphisms and hip fracture risk: evidence from a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(12):e82806. doi: 10.1371/journal.pone.0082806.

10. Tural S., Kara N., Alayli G., Tomak L. Association between osteoporosis and polymorphisms of the bone Gla protein, estrogen receptor 1, collagen 1-A1 and calcitonin receptor genes in Turkish postmenopausal women. Gene. 2013;515(1):167-172. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.041.

11. Wang J., Feng G., Li H., Li W., Pan Z., Wang J. Estrogen receptor α (ESR1) IVS1-397T>C polymorphism lowers risk of fracture. Int J Clin Exp Med. 2015;8(8):12696-12705.

12. Майлян Э. А., Игнатенко Г. А., Резниченко Н. А. Риск постменопаузального остеопороза и уровни цитокинов в зависимости от полиморфизма rs2234693 гена ESR1. Забайкальский медицинский вестник. 2018;(1):45-51.

13. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. Biochem Biophys Res Commun. 2014;452(2):287-293. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141

14. Поворознюк В. В., Резниченко Н. А., Майлян Э. А. Современные представления о механизмах прямой регуляции эстрогенами процессов ремоде-

лирования костной ткани. Проблемы остеологии. 2013;(4):19-23.

REFERENCES

1. Eastell R., Rosen C. J., Black D. M., Cheung A. M., Murad M. H., Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/je.2019-00221.

2. Ershova O. B., Belova K. Yu., Degtyarev A. A., Ganert O. A., Romanova M. A., Sinityna O. S., Belov M. V., Abissova I. Yu. Analysis of mortality in patients with a fracture of the proximal femur. Osteoporosis and Osteopathy. 2015;18(3):3-8. (In Russ.).

3. Povoroznyuk V. V., Orlik T. V. Quality of life and vertebral pain syndrome in older women with low bone mineral density. Journal of Grodno State Medical University. 2015;(1):89-93. (In Russ.).

4. Lesnyak O. M., Baranova I. A., Belova K. Yu., Gladkova E. N., Evstigneeva L. P., Ershova O. B., Karonova T. L., Kochish A. Yu., Nikitinskaya O. A., Skripnikova I. A., Toroptsova N. V., Aramisova R. M. Osteoporosis in the Russian Federation: epidemiology, medico-social and economic aspects of the problem (literature review). Traumatology and Orthopedics of Russia. 2018;24(1):155-168. (In Russ.).

5. Solodovnikov A. G., Lesnyak O. M., Dobrovolskaya O. V. Quality of life of patients with osteoporotic vertebral fracture. Scientific and practical rheumatology. 2018;56(1):48-54. (In Russ.).

6. Marini F., Brandi M. L. Pharmacogenetics of osteoporosis. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2014;28(6):783-93.

7. Monakhova A. I., Egorova E. V., Lyalina V. V., Storozhakov G. I. Pharmacogenetics of bisphosphonates in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Literature review. General medicine. 2013;(3):53-58. (In Russ.).

8. Kurt O., Yilmaz-Aydogan H., Uyar M., Isbir T., Seyhan M. F., Can A. Evaluation of ER α and VDR gene polymorphisms in relation to bone mineral density in Turkish postmenopausal women. Mol Biol Rep. 2012;39(6):6723-6730. doi:10.1007/s11033-012-1496-0.

9. Tang L., Cheng G.L., Xu Z. H. Association between estrogen receptor α gene (ESR1) PvuII (C/T) and XbaI (A/G) polymorphisms and hip fracture risk: evidence from a meta-analysis. PLoS One. 2013;8(12):e82806. doi:10.1371/journal.pone.0082806.

10. Tural S., Kara N., Alayli G., Tomak L. Association between osteoporosis and polymorphisms of the bone Gla protein, estrogen receptor 1, collagen 1-A1 and calcitonin receptor genes in Turkish postmenopausal women. Gene. 2013;515(1):167-172. doi: 10.1016/j.gene.2012.10.041.

11. Wang J., Feng G., Li H., Li W., Pan Z., Wang J. Estrogen receptor α (ESR1) IVS1-397T>C

polymorphism lowers risk of fracture. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):12696–12705.

12. Maylyan E. A., Ignatenko G. A., Reznichenko N.A. Risk of postmenopausal osteoporosis and cytokine levels depending on the rs2234693 polymorphism of the ESR1 gene. *Transbaikal Medical Bulletin.* 2018;(1):45-51. (In Russ.).

13. Urano T., Inoue S. Genetics of osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2014;452(2):287-293. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.07.141

14. Povoroznyuk V. V., Reznichenko N. A., Maylyan E. A. The modern ideas about the mechanisms of the direct estrogen-associated regulation of the bone tissue remodeling processes. *Problems of osteology.* 2013;(4):19-23. (In Russ.).

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА В ПРОЦЕССЕ ОРТОПЕДИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗНЫХ СПЛАВОВ МЕТАЛЛОВ

Овчаренко Е. Н.¹, Северинова С. К.¹, Лавровская О. М.¹, Лавровская Я. А.², Форостяный С. А.²

¹Кафедра ортопедической стоматологии, ²кафедра стоматологии, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бул. Ленина, 5/7, г. Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Овчаренко Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры ортопедической стоматологии, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: elena-ovcharenko17@rambler.ru

For correspondence: Elena N. Ovcharenko, PhD, Department of Orthopedic Stomatology, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: elena-ovcharenko17@rambler.ru

Information about authors:

Ovcharenko E. N., <https://orcid.org/0000-0003-0425-8263>

Severinjva S. K., <https://orcid.org/0000-0002-3907-0386>

Lavrovskaya O. M., <https://orcid.org/0000-0003-0957-2841>

Lavrovskaya Ya. A., <https://orcid.org/0000-0002-2890-6555>

Forostyanuy S. A., <https://orcid.org/0000-0003-0494-7886>

РЕЗЮМЕ

Целью настоящего исследования стало изучение биосовместимости конструкционных материалов зубных протезов, которые применяются при ортопедическом лечении пациентов с диагнозом сахарный диабет (СД) 2 типа. В статье проведен анализ показателей протеолитической активности ротовой жидкости больных данной категории под воздействием кобальтохромовых (Co-Cr) и никелехромовых (Ni-Cr) сплавов металлов ортопедических конструкций. Согласно оценки полученных данных, использование несъемных цельнолитых конструкций активизирует протеолитические процессы в полости рта. Полученные в ходе исследования данные могут быть использованы для дифференцированного подхода к выбору конструкционных материалов при ортопедическом лечении пациентов, страдающих сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: несъемные протезы, сахарный диабет, сплавы металлов, ротовая жидкость, протеолитические ферменты.

DYNAMICS OF PROTEOLYTIC ACTIVITY OF ORAL FLUID INDICES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS DURING ORTHOPEDIC TREATMENT WITH DIFFERENT METAL COMPOSITIONA

Ovcharenko E. N., Severinjva S. K., Lavrovskaya O. M., Lavrovskaya Ya. A., Forostyanuy S. A.

Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The purpose of this article is studying biocompatibility of construction material of dental prostheses used in type 2 diabetes mellitus prosthodontic care. The article provides the analysis of findings concerning proteolytic activity of oral fluid in patients with type 2 diabetes when exposed to cobalt-chromium and nickel-chromium alloys of dental prostheses. According to the findings, usage of fixed whole piece prostheses intensifies proteolysis as the data of trypsin-like, elastic-like and entitripic activities of oral fluid attest.

The results obtained during the study allow for a differentiated approach to the choice of construction materials for prosthodontic treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: diabetes mellitus, fixed prostheses, metal alloys, oral fluid, proteolytic enzymes.

Сахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой проблему, имеющую медико-социальное значение в большинстве развитых стран мира [1; 2]. Нарушения микроциркуляторного русла при данной патологии (микроангиопатии) оказывают существенное влияние на состояние органов и тканей рта. В структуре коморбидности больных СД 2 типа многие авторы отмечают прогрессивные деструктивно-воспалительные заболевания пародонта, что обусловлено многочисленными факторами

[3; 4]. Среди них гипергликемия, которая способствует генерации активных форм кислорода (АФК) и формированию окислительного стресса.

В научных работах отечественных и зарубежных авторов отмечена ведущая роль систем протеолиза и свободно-радикального окисления (СРО) липидов в патогенезе воспалительных и деструктивных заболеваний органов и тканей рта [5; 6]. Результаты научных исследований свидетельствуют об интенсификации протеолитических реакций

при нарушении прооксидантно-антиоксидантно-го равновесия с формированием окислительного стресса. Так же установлено, что в условиях активной генерации АФК происходит изменение активности ингибиторов протеолитических ферментов. Белки, модифицированные протеиназами и АФК, способны инициировать ряд каскадных реакций, в результате которых активируются новые протеолитические системы [7]. Таким образом, в процессе СРО липидов образуются стабильные комплексы, вызывающие деструкцию клеточных структур.

Использование несъемных цельнолитых конструкций зубных протезов у пациентов, которым диагностирован СД 2 типа, является составной частью комплекса лечебных мероприятий по стоматологической реабилитации данной категории пациентов [8; 9]. Анализ литературных данных свидетельствует, что фиксация металлических конструкций зубных протезов способствует развитию электрохимических процессов в полости рта [10; 11]. Диссоциирующие в ротовую жидкость ионы металлов (Cr, Co, Ni) способны, вступая во взаимодействие с оксидазами, инициировать развитие окислительного стресса. Наряду с этим значительное снижение адаптивных реакций организма, которое является характерным для больных СД, потенцирует негативное влияние конструкционных материалов на органы и ткани полости рта [12; 13]. Этот аспект представляется крайне важным, что определяет актуальность темы научного исследования и обозначает его практическую значимость.

Целью настоящего исследования явилось изучение биологической совместимости сплавов металлов ортопедических конструкций, используемых при стоматологической реабилитации больных СД 2 типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 26 больных СД 2 типа в возрасте от 36 до 60 лет, у которых был диагностирован хронический генерализованный пародонтит (ХГП) легкой и средней степени тяжести. Для решения поставленных задач были выделены 2 группы пациентов, рандомизированных по полу и возрасту. В группу А были включены 14 больных СД 2 типа с клинически и рентгенологически диагностированным ХГП, которым были изготовлены цельнолитые конструкции из Ni-Cr сплава Mealloy. Группу Б составили 12 больных, страдающих СД 2 типа с диагнозом ХГП. Для ортопедического лечения пациентов, вошедших в группу Б, был использован Co-Cr сплав Duceralloy С.

Для научного исследования использовали ротовую жидкость. Забор материала проводили натощак в утреннее время в стерильные пробирки. Антитриптическую активность (АТА) ротовой

жидкости изучали по методике В.Ф. Нартиковой и Т.С. Пасхиной [14]. Для регистрации эластазоподобной активности использовали метод Оглоблиной О.Г. и Платоновой Л. В. [15]. Трипсиноподобную активность (ТПА) слюны фиксировали спектрофотометрически. При этом регистрировали скорость отщепления N-бензоил-L-аргинина от синтетического субстрата N-бензоил-L-аргинина этилового эфира (БАЭЭ) [16]. Биохимические лабораторные исследования у больных СД 2 типа проводили перед фиксацией несъемных протезов и спустя 10 дней, 3, 6 месяцев после проведенного ортопедического лечения.

Полученные в процессе исследования показатели подвергали статистической обработке. Расчет критерия Шапиро-Уилка использовали для проверки распределения на нормальность. Для сравнения данных при соответствии их нормальному распределению использовали t-критерий Стьюдента. Если ряды данных не подлежали нормальному распределению, использовали непараметрический метод Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, которые были получены в ходе научного исследования, отражают активность процессов протеолиза в ротовой полости.

При этом отмечена следующая динамика показателей ТПА ротовой жидкости: что на 10 сутки наблюдений после фиксации ортопедических конструкций из Ni-Cr сплава Mealloy (группа А) данные показатели возросли на 39,8% ($p < 0,001$), а в группе Б – на 29,9% ($p < 0,05$) соответственно.

К третьему месяцу наблюдений зарегистрирован прогрессивный рост показателей ТПА ротовой жидкости: в группе А на 46,7% ($p < 0,001$), а в группе Б – на 35,1% ($p < 0,01$) соответственно.

При исследовании изучаемых показателей спустя шесть месяцев после проведенного ортопедического лечения у больных СД 2 типа в обеих группах зафиксировано незначительное снижение показателей ТПА в ротовой жидкости. Следует отметить, что на данном этапе изучаемые показатели сохраняли статистически достоверный характер в сравнении с исходными данными (Таблица 1).

При исследовании показателей ЭПА ротовой полости выявлены следующие закономерности. В группе А показатели, отражающие ЭПА ротовой жидкости, возросли на 10-й день после протезирования на 38,1% ($p < 0,01$), а в группе Б – на 31,9% ($p < 0,05$) в сравнении с результатами, полученными до проводимого ортопедического лечения.

По истечении трех месяцев после фиксации ортопедических конструкций задокументирована тенденция к дальнейшему росту отмеченных показателей. При этом данные, характеризующие уровень ЭПА ротовой жидкости в группе А по-

Таблица 1

**Изменение уровня ТПА ротовой жидкости больных СД 2 типа в динамике наблюдений, мкмоль/
мг·мин-1**

Периоды наблюдений	Показатели	
	Группа А, n=14	Группа Б, n=12
До ортопедического лечения	69,35±2,21	68,95±2,16
Через 10 дней после фиксации ортопедических конструкций	96,95±2,45 p< 0,001	89,57±2,45 p< 0,05
Через 3 месяца после фиксации ортопедических конструкций	101,73±3,01 p< 0,001	93,15±2,62 p< 0,01
Через 6 месяцев после фиксации ортопедических конструкций	100,63±2,89 p< 0,001	92,32±2,54 p< 0,01

Примечание: - p- достоверность показателей относительно данных до протезирования

выселились на 44,5% (p<0,001), а в группе Б – 36,2% (p<0,01) относительно начальных показателей.

К шестому месяцу исследования показатели, характеризующие ЭПА полости рта больных СД 2

типа превосходили исходные данные в группе А на 43,1% (p<0,001), а в группе Б - на 34,9% (p<0,01). Динамика изучаемых показателей представлена в таблице 3.

Таблица 2

**Изменение уровня ЭПА ротовой жидкости у больных СД 2 типа в динамике наблюдений, нмоль/
мг·мин-1**

Периоды наблюдений	Показатели	
	Группа А, n=14	Группа Б, n=12
До ортопедического лечения	105,69±3,01	106,01±3,03
Через 10 дней после фиксации ортопедических конструкций	145,96±3,09 p< 0,01	139,83±3,21 p< 0,05
Через 3 месяца после фиксации ортопедических конструкций	152,72±3,11 p< 0,001	144,36±3,30 p< 0,01
Через 6 месяцев после фиксации ортопедических конструкций	151,24±3,10 p< 0,001	143,11±3,26 p< 0,01

Примечание: - p- достоверность показателей относительно данных до протезирования

Изучение показателей АТА ротовой жидкости у больных СД 2 типа, проведенное в динамике, показало, что на десятые сутки после фиксации зубных протезов данные показатели снизились в группе Б на 16,1% (p<0,05), в группе А на - 20 % (p<0,05).

При дальнейшем изучении (3-й мес. наблюдений) выявлена выраженная тенденция к снижению АТА ротовой жидкости. При этом данные, характеризующие АТА ротовой жидкости в группе А снизились на 26,7% (p<0,05), а в группе Б – на 19,9% относительно исходных данных.

Снижение АТА ротовой жидкости пациентов исследуемых групп отмечено при дальнейшем исследовании (6-й месяц наблюдений). Так, в группе А данный показатель снизился на 28,1% (p<0,05), а в группе Б на 21,5% (p<0,05) относительно исходных данных (Таблица 3).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные данные следует отметить, что использование кобальто-хромовых

и никелехромовых сплавов металлов в качестве конструкционных материалов для изготовления зубных протезов больным СД 2 типа активизирует протеолитические процессы в ротовой жидкости, о чем свидетельствует динамика показателей ТПА, АТА, ЭПА. При этом установлено, что использование конструкций, изготовленных из никелехромовых сплавов металлов, способствует развитию более значимых изменений протеолитической активности в полости рта. В связи с этим сохраняется актуальность исследований, направленных на повышение эффективности стоматологической реабилитации посредством выбора наиболее оптимального конструкционного материала для изготовления зубных протезов и разработке мероприятий, направленных на восстановление гомеостаза полости рта у больных, страдающих СД 2 типа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

Таблица 3

Изменение уровня АТА ротовой жидкости у больных СД 2 типа в динамике наблюдений, мИЕ/мг

Периоды наблюдений	Показатели	
	Группа А, n=14	Группа Б, n=12
До ортопедического лечения	28,90±0,28	28,52±0,25
Через 10 дней после фиксации ортопедических конструкций	23,17±0,22 p<0,05	23,92±0,19 p<0,05
Через 3 месяца после фиксации ортопедических конструкций	21,18±0,20 p<0,05	22,84±0,21 p<0,05
Через 6 месяцев после фиксации ортопедических конструкций	20,78±0,17 p<0,05	22,37±0,19 p<0,05

Примечание: - p- достоверность показателей относительно данных до протезирования

ЛИТЕРАТУРА

1. Галиакбарова В. А., Деннер В. А., Гусарова Е. Э. Сахарный диабет, как медико-социальная проблема. Новая наука, опыт, традиции, инновации. 2017;(123):43-36.
2. Norris, S. L. Kansagara, D., Bougatsos C. Screening adults for type 2 diabetes: a review of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann. Intern. Med.* 2008;148(11):55-868.
3. Овчаренко Е. Н., Жадько С. И., Харченко В.З., Северинова С. К., Лавровская О. М. Эффективность использования препаратов с пробиотической активностью в процессе ортопедического лечения цельнолитыми несъемными конструкциями зубных протезов пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019;17(4):426-429. doi:10.25298/2221-8785-2019-17-4-426-430.
4. Лепеева Н. А., Ермолаева Л. А., Шишкин А. Н., Шевелева, М. А. Влияние метаболического синдрома на пародонтологический статус больных. *Институт стоматологии.* 2013;(3):64-67.
5. Лавровская О. М., Лавровская Я. А., Северинова С. К., Овчаренко Е. Н. Роль нарушений протеолитической системы в патогенезе протезного стоматита. *Таврический медико-биологический вестник.* 2019;22(1):164-169.
6. Bedia S. Collagenases in gingival crevicular fluid in type 1 diabetes mellitus. *J. Periodontol.* 2006;77(2):189-194.
7. Копытова Т. В., Дмитриева О. Н., Химкина Л. Н., Пантелеева Г. А. Окислительная модификация белков и олигопептидов у больных с хроническими дерматозами с синдромом эндогенной интоксикации. *Фундаментальные исследования.* 2009;(6):25-29.
8. Аболмасов, Н. Г., Аболмасов Н. Н., Гелетин П. Н., Соловьев А. А. Современные представления и размышления о комплексном лечении заболеваний пародонта. *Российский стоматологический журнал.* 2009;(5):26-32.
9. Шевкунова Н. А. Влияние ортопедического лечения на иммунитет полости рта больных сахарным диабетом 2 типа. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2016;3(45):85-87.
10. Гожая Л. Д. Аллергические и токсико-химические стоматиты, обусловленные материалами зубных протезов: Методическое пособие для врачей-стоматологов. М.; 2000.
11. Беда В. И., Ярифа М. А. Гальванизм у больных с несъемными ортопедическими конструкциями. *Современная стоматология.* 2010;(1):122-128.
12. Жирнова А. И., Щербаков А. С., Червинец Ю. В. Клинические особенности тканей полости рта у пациентов с сахарным диабетом, проходящих ортопедическое стоматологическое лечение протезами из различных конструкционных материалов. *Современные проблемы науки и образования.* 2015;(4):340.
13. Джураева Ш. Ф., Каримов Б. М. Оценка эффективности реабилитации больных с пародонтитом, протекающим на фоне сахарного диабета. *Вестник Ивановской медицинской академии.* 2017;22 (2):41-44.
14. Нартикова В. Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности а1-антитрипсина и а2-макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопросы мед.химии.* 1979;(4):494-499.
15. Оглоблина О. Г., Платонова Л. В., Мясникова Л. В. Активность протеиназ гранулоцитов и уровень кислотостабильных ингибиторов протеиназ в бронхо-альвеолярном секрете детей с бронхопатиями различной этиологии. *Вопросы мед.химии.* 1980;(3):387-392.
16. Веремеенко К. Н., Кизим А. И. Биохимия ротового секрета и его исследование в клинике. *Лабораторная диагностика.* 2005;2 (32):9-14.

REFERENCES

1. Galiakbarova V., Denner V., Gusarova E. Diabetes mellitus as a medical and social problem . *New science : experience, traditions, innovations*. 2017;(123):43-46. (In Russ).
2. Norris S.L., Kasagara D., Bougatsos C., Fu R. Screening adults for type 2 diabetes . *U.S Preventive Services Task Force*. 2008;148(11):855-868.
3. Ovcharenko E. N., Zhad'ko S. I., Zhakharchenko V. Z., Severiniva S. K., Lavrovskaya O. M. Efficiency of medical drugs with probiotic activity in orthopedic treatment with fixed whole piece dental prostheses for patients with type 2 diabetis. *Grodno State University Journal*. 2019;17(4):426-429. (In Russ).
4. Lyepyeeva N. A., Yermolayeva L. A., Shishkin A. N., Shevelyova N. A. The influence of metabolic syndrom on the periodontal status of patients. *Institute for Dental Studies*. 2013;(3) :64-67. (In Russ).
5. Lavrovskaya O. M., Lavrovskaya Y. A., Severinova S. K., Ovcharenko E. N. The effect of proteolytic system disorders in the pathogenesis of prosthetic stomatitis. *Tavrida Medical and Biological Bulletin*. 2019;22(1):164-169. (In Russ).
6. Bedia S. Collagenases in gingival crevicular fluid in type 1 diabetes mellitus. *J.Peridontol*. 2006;77(2):189-194.
7. Kopytova T. V., Dmitrieva O. N., Khimkina L. N., Panteleeva G. A. Oxidative protein and oligopeptide modification in patients with long-lasting dermatosis with endointoxocation syndrome. *Fundamental Studies*. 2009;(6):25-29 (In Russ).
8. Abolmasov N. G., Abolmasov N. N., Geletin P. N., Solovyov A. A. Contemporary views and speculations on combined periorestorative treatment. 2009;(5):26-32. (In Russ) .
9. Shevkunova N. A. Prosthodontic treatment impact on mouth cavity immunity in patients with type 2 diabetes . *International Academic Research Journal*. 2016;3(45):85-87. (In Russ) .
10. Gozhaya L.D. Allergic and toxicochemical stomatitis conditioned by dental prostheses materials : study guide for dentists. M.; 2000. (In Russ).
11. Beda V. I., Yarifa M. A. Galvanism in patients with fixed prosthetic restorations. *Contemporary Dentistry*. 2010;(3):122-128. (In Russ).
12. Zhirnova A. I., Scherbakov A. S., Chervinets Y. V. Clinical features of oral tissue in patients with diabetes who get prosthodontic treatment with prostheses made of different construction materials . *Current Problems of Science and Education*. 2015;(4):350. (In Russ.).
13. Dzhuraeva Sh. F., Karimov B. M. Efficacy evaluation of rehabilitation of patients with periodontitis proceeding against the background of diabetes mellitus. *Bulletin of the Ivanovo Medical Academy*. 2017;22(2):41-44. (In Russ).
14. Nartikova V.F., Paskhina T.S. Standard methods of testing a-1 antitrypsin and a-2 macroglobulin activity in human plasma. *Issues of Medicinal Chemistry*. 1979; 4 : 494-499. (In Russ.).
15. Ogloblina O.G., Platonova L.V., Myasnikova L.V. Proteinase granulocyte activity and the level of acid-stable proteinase inhibitor in bronchoalveolar secretion in children with bronchopathy of various etiologies. *Issues of Medicinal Chemistry*. 1980; 3: 387-392. (In Russ.).
16. Veremeenko K.N., Kizim A.I. Biochemistry of oral secretion and its study in the clinic. *Laboratory Diagnostics*. 2005;2(32):9-14. (In Russ.).

ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ДЕЛЬФИНОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСЕ С ДВИГАТЕЛЬНОЙ РЕАБИЛИТАЦИЕЙ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВЫРАЖЕННОСТИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Отинов М. Д.², Корсунская Л. Л.¹, Голубова Т. Ф.², Савчук Е. А.¹, Кушнир Г. М.¹, Османов Э. А.²,
Власенко С. В.¹, Ларина Н. В.¹

¹Кафедра нервных болезней и нейрохирургии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

²Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республики Крым «Научно-исследовательский институт детской курортологии, физиотерапии и медицинской реабилитации», 297412, ул. Маяковского, д. 6, Евпатория, Россия

Для корреспонденции: Власенко С. В., кандидат медицинских наук, кафедра нервных болезней и нейрохирургии Медицинской академии имени С. И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: vlasenko65@rambler.ru

For correspondence: Vlasenko S. V., PhD, Department of Nervous Diseases and Neurosurgery, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: vlasenko65@rambler.ru

Information about authors:

Otinov M. D., <http://orcid.org/0000-0002-0984-0773>

Korsunskaya L. L., <http://orcid.org/0000-0003-0958-130X>

Golubova T. F., <http://orcid.org/0000-0002-2236-1988>

Savchuk E. A., <http://orcid.org/0000-0003-4519-7575>

Kushnir G. M., <http://orcid.org/0000-0002-9237-4629>

Osmanov E. A., <http://orcid.org/0000-0003-3022-0269>

Vlasenko S. V., <http://orcid.org/0000-0002-1417-1164>

Larina N. V., <http://orcid.org/0000-0002-6996-4823>

РЕЗЮМЕ

В работе изучена эффективность комплексного применения дельфинотерапии и последующей реабилитации, направленной на восстановление двигательных возможностей рук. В исследование было включено 80 детей, больных детским церебральным параличом, форма спастическая диплегия. Всем больным проводилось комплексное обследование, включающее в себя изучение двигательных возможностей и психоэмоциональный статус. Установлено, что у детей с выраженными нарушениями психоэмоционального статуса наиболее эффективным было применение дельфинотерапии с последующей реабилитацией двигательных возможностей рук. Данные повторного обследования показали достоверное улучшение в сравнении с аналогичными показателями пациентов контрольной группы психоэмоционального статуса ребенка, возрастание двигательных возможностей ($p < 0.01$) рук. Таким образом, применение дельфинотерапии позволяет значительно улучшить психоэмоциональный статус ребенка, что в целом позволяет добиться значительного прогресса в двигательном развитии манипулятивной функции.

Ключевые слова: дельфинотерапия, детский церебральный паралич, реабилитация

DIFFERENTIATED USE OF DOLPHIN THERAPY IN A COMPLEX WITH MOTOR REHABILITATION IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY DEPENDING ON THE SEVERITY OF MOTOR AND PSYCHO-EMOTIONAL DISORDERS

Otinov M. D.², Korsunskaya L. L.¹, Golubova T. F.², Savchuk E. A.¹, Kushnir G. M.¹, Osmanov E. A.², Vlasenko S. V.¹, Larina N. V.¹

¹Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

²Research Institute of Pediatric Balneology, Physiotherapy and Medical Rehabilitation, Evpatoria, Russia

SUMMARY

The paper studies the effectiveness of the complex application of dolphin therapy and subsequent rehabilitation aimed at restoring the motor capabilities of the hands. The study included 80 children with infantile cerebral palsy, a form of spastic diplegia. All patients underwent a comprehensive examination, including the study of motor capabilities and psychoemotional status. It was found that in children with severe disorders of the psychoemotional status, the most effective was the use of dolphin therapy, followed by rehabilitation of the motor abilities of the hands. The data of the repeated examination showed a significant improvement in comparison with similar indicators of patients in the control group of the psychoemotional status of the child, an increase in the motor capabilities ($p < 0.01$) of the hands.

Thus, the use of dolphin therapy can significantly improve the psychoemotional status of the child, which in general allows for significant progress in the motor development of the manipulative function.

Key words: dolphin therapy, cerebral palsy, rehabilitation

Понятие детский церебральный паралич (ДЦП) включает в себя гетерогенную группу клинических синдромов, обусловленных непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга во внутриутробном, интранатальном и раннем постнатальном периодах [1; 2; 3].

ДЦП является основной причиной инвалидизации среди детей. И хотя сам по себе ДЦП не является прогрессирующим заболеванием, его клиническое выражение может со временем меняться по мере взросления мозга [Суворов и др., 2019; Flanagan и др., 2019; Spreyer и др., 2019]. Двигательные нарушения при ДЦП часто сопровождаются когнитивной и коммуникативной дисфункцией, нарушением перцепции и речи, различной степени сложности эмоционально-психическими расстройствами [1; 2; 3; 4; 5; 6; 7].

Методов лечения, которые могли бы исправить повреждение головного мозга, ответственное за сложные клинические и функциональные нарушения, типичные для ДЦП, не существует [1; 2; 8; 9; 10; 11; 12]. Тем не менее, существует ряд вмешательств (например, нейрореабилитация, функциональная ортопедическая хирургия, медикаментозное лечение, физиотерапия и другие), направленных на ограничение ущерба, вторичного по отношению к повреждению головного мозга, повышение уровня активности этих пациентов и, следовательно, на улучшение качества их жизни [3; 4; 10; 11; 12; 13; 14; 15]. Этот долгосрочный уход должен соответствовать стадии развития детей и их физическому, психологическому и социальному статусу.

Анималотерапия представляет собой способ лечения и реабилитации пациентов посредством терапевтического общения с различными видами животных. Это сравнительно новый метод помощи детям с особенностями развития, который уникален тем, что оказывает комплексное воздействие на организм ребенка, одновременно задействуя и психоэмоциональный, и физический компонент терапии. Широкое распространение анималотерапии в реабилитационной практике детей с ДЦП обусловлено также наличием минимальных противопоказаний, в основном выражающихся в индивидуальной непереносимости и/или аллергии [2; 4; 6; 15].

Механизм действия анималотерапии основан на позитивно-целительной связи, которая возникает между человеком и животным. Считается, что активация этой связи происходит посредством четырех основных механизмов – прикосновения, биофилии, обучающей игры и когнитивной психокоррекции. По данным многих исследований, даже при отсутствии значимых сдвигов, терапевтический контакт человека с животным повышает

эмоциональное и физическое благополучие человека и способствует лучшей удовлетворенности результатами лечения [13; 14; 15].

Положительное действие дельфинотерапии на психоэмоциональное состояние подтверждается результатами ЭЭГ. Анализ ЭЭГ пациентов, прошедших дельфинотерапию показал, что в результате контакта с дельфинами в мозгу человека происходит замедление ритмов головного мозга, что приводит к возникновению альфа и тета ритмов, характерных для состояний медитации, безмятежности, глубокого расслабления, погружения в гипноз. В тоже время формируется синхронизация биоэлектрической активности мозга. Однако, влияние дельфинотерапии на двигательные возможности больных дцп до настоящего времени не доказано. Не определено в каком контексте дельфинотерапия может быть включена в курс реабилитации, какие реабилитационные цели и задачи могут стоять перед реабилитологами, проводящих курс анималотерапии [1; 2; 3]. Таким образом, применение дельфинотерапии в курсе восстановительного лечения больных с ДЦП требует определения показаний.

Целью данной работы стало выявление особенностей эмоционального статуса у больных детей с детским церебральным параличом, и эффективности комплекса реабилитации с включением дельфинотерапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 100 пациентов с детским церебральным параличом, форма спастическая диплегия, находившиеся на реабилитации в условиях санатория, в возрасте от 7 до 12 лет. Средний возраст больных составил $10,1 \pm 0,4$ года, из них 30 (44,1%) девочек и 38 (55,9%) мальчиков. Все дети были разделены на основную группу (ОГ) - 68 человек, прошедших комбинированную терапию в виде курса дельфинотерапии и комплексного санаторно-курортного лечения. Контрольную группу (КГ) составили 32 детей прошедших санаторно-курортное лечение. Все исследованные группы репрезентативны по возрасту и полу.

Всем пациентам проводилось комплексное обследование. Степень выраженности пареза - по пятибалльной шкале степень спастичности мышц оценивалась по шкале Эшуорта, двигательная активность больного оценивалась по шкале Gross Motor Function Classification System for Cerebral Palsy (GMFCS) [4]. С целью оценки психоэмоционального состояния применялась методика «Самооценка эмоциональных состояний» - опросник, разработанный американскими психологами А. Уэссманом и Д. Риксом и предназначенный для самооценки самочувствия и эмоционального состояния человека на момент обследования. Опрос-

ник представляет собой четыре блока утверждений (шкал). Каждая шкала включает 10 утверждений. Утверждения шкал расположены по убывающей, от полюса позитивного эмоционального состояния (10 баллов) до полюса негативного эмоционального состояния (1 балл). Испытуемого просят оценить свое эмоциональное состояние, выбрав соответствующее утверждение. Порядковый номер утверждения соответствует количеству баллов, набранных по шкале. Шкалы опросника: «Спокойствие - тревожность», «Энергичность - усталость», «Приподнятость - подавленность», «Чувство уверенности в себе - чувство беспомощности».

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA v.6.0 (StatSoft Inc., USA). Сравнительный анализ количественных переменных произведен при помощи t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные осмотра больных, включенных в обследование, характеризовались как выраженные двигательные нарушения. Спастичность достигала уровня более трех баллов ($3,88 \pm 0,33$). Сила мышц была снижена $-2,55 \pm 0,49$. Большие моторные функции были на уровне $4,67 \pm 0,47$ уровне. Ребен-

ку было тяжело передвигаться самостоятельно, мог делать несколько шагов с поддержкой.

Результаты тестирования по шкале А. Уэссманом и Д. Риксом выявили следующие изменения. В блоке «Спокойствие - тревожность» средний балл составил $3,28 \pm 0,33$, неуверенность, весьма травмирован неопределенностью, страшно. «Энергичность-усталость» $-2,66 \pm 0,42$, почти не осталось запасов энергии, неинициативный, пассивный, инертный, безынициативный, вялый, апатичный, безразличный, медлительный. «Приподнятость-подавленность» $-3,67 \pm 0,16$. Испытуемый оценивает себя как: застенчивый, робкий, нерешительный, несмелый, запуганный, стеснительный, угнетенный, оробелый, подавленный, задавленный. «Чувство уверенности в себе - чувство беспомощности» $-3,84 \pm 0,56$, подавлен своей слабостью и недостатком способностей. Суммарная оценка состояния составила $4,26 \pm 0,68$ балла и характеризовалась как низкая степень выраженности эмоционального подъема/истощения испытуемого.

Таким образом сформировать дифференцированную программу реабилитации индивидуальную для каждого ребенка, с прогнозируемой эффективностью не представлялось возможным.

Динамика клинических изменений в результате проведенного лечения больных ДЦП представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика клинических показателей у больных ДЦП

Группы больных	Клинические данные ($M \pm m$)		
	Степень спастичности, баллы	Степень выраженности пареза, баллы	Уровень двигательной активности (по шкале GMFCS), баллы
ОГ (n=68)	$3,88 \pm 0,33^{**}$	$2,55 \pm 0,49$	$4,84 \pm 0,36^{**}$
	$3,06 \pm 0,27^{\blacksquare}$	$3,21 \pm 0,34$	$3,37 \pm 0,48$
ГС (n=32)	$3,87 \pm 0,34$	$2,54 \pm 0,49$	$4,85 \pm 0,36$
	$3,83 \pm 0,28$	$2,68 \pm 0,47$	$4,64 \pm 0,48$

Примечание: В числителе показатели до лечения, в знаменателе – после, достоверность отличий в группах с показателями до и после лечения: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$. Здесь и в таблице 2 достоверность отличий в группах между показателями первой и второй групп: \blacksquare - $p < 0,05$; $\blacksquare\blacksquare$ - $p < 0,01$.

Снижение спастичности мышц достоверно ниже в ОГ свидетельствует об эффективности предложенной терапии данного патологического симптома. На фоне снижения спастичности фиксируется достоверное увеличение двигательной активности ребенка по шкале GMFCS, которые достоверно выше в ОГ. Динамика психологического состояния ребенка представлено в таблице 2.

Согласно приведенным выше данным, после проведения курса дельфинотерапии значительно улучшились показатели самочувствия и эмоционального состояния по всем блокам. Так в блоке спокойствие и тревожность уровень характери-

зовался, как ничто особенно не беспокоит меня. Чувствую себя более или менее непринужденно. В блоке энергичность-усталость- чувствую себя свежим, в запасе значительная энергия. Блок приподнятость-подавленность- чувствую себя очень хорошо. Жизнерадостен. Блок уверенности в себе-чувствую большую уверенность в себе. Уверен в своих свершениях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Статистический анализ динамики клинического состояния двигательных возможностей ребенка в ОГ показал достоверно выше результаты в

Динамика самооценки самочувствия и эмоционального состояния у больных ДЦП

Группы больных	Клинические данные, блоки (M±m)			
	«Спокойствие - тревожность», баллы	«Энергичность-усталость», баллы	«Приподнятость-подавленность», баллы	«Чувство уверенности в себе- чувство беспомощности»
ОГ (n=68)	3,28±0,33** 6,06±0,27■	2,66±0,42 7,21±0,34	3,67±0,16** 7,06±0,27■	3,84±0,56** 8,37±0,48
ГС (n=32)	3,27±0,34 4,83±0,28	2,64±0,44 4,68±0,47	3,67±0,16 3,83±0,28	3,85±0,56 4,64±0,48

сравнении с аналогичными показателями в ГС по шкалам спастичности ($3,88 \pm 0,33$ до начала курса реабилитации и $3,06 \pm 0,27$ после, $p < 0,01$) и больших моторных функций ($4,84 \pm 0,36$ до начала курса реабилитации и $3,37 \pm 0,48$ после, $p < 0,01$). Достоверных изменений в силе мышц не произошло, однако отмечена положительная динамика и по данному показателю. По всей видимости, необходимо более длительный период физической активности для закрепления на мышечном уровне положительной динамики. Достоверно изменились показатели в шкалах самочувствия и самооценки ребенка ($p < 0,01$). Таким образом, проведенный курс дельфинотерпии достоверно улучшил самочувствие и эмоциональный статус ребенка, «подготовил» его к последующей реабилитации. Кроме того, так как дельфинотерапия проходит в бассейне, где ребенок активно плавает, отмечено так же снижение спастичности мышц и увеличение объемов движений. Проводимая в дальнейшем реабилитация, направленная на развитие двигательных навыков позволила закрепить полученные результаты и значительно нарастить положительную динамику по всем клиническим параметрам. Следует отметить, что положительный психоэмоциональный фон, на котором проходила дальнейшая реабилитация, имел важное значение в развитии двигательных навыков ребенка, он стал, уверен в себе и своих силах, возможностях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При формировании реабилитационной программы у детей с детским церебральным параличом необходимо учитывать все составляющие проблемы. Двигательная активность ребенка, развитие его возможностей по самобслуживанию, самостоятельному передвижению должно проходить на положительном эмоциональном фоне. Поэтому необходимо перед началом курса реабилитации «подготовить» ребенка к дальнейшим методикам. Негативный эмоциональный фон, неуверенность в себе, своих силах будут

практически основными препятствиями в реабилитации, взаимодействии со специалистами других профессий (кинезиотерапевты, неврологи, ортопеды и др.). Анималотерапия, как вид реабилитации достаточно безопасен и эффективен. На фоне общения ребенка с животным происходят разнообразные, порой недостаточно изученные на данный момент изменения в организме. Дельфинотерапия, проводимая в бассейнах позволяет добиться положительных результатов в различных сферах жизнедеятельности организма: улучшение эмоционального статуса, обучение плаванию, увеличение объемов движений в конечностях, развитие манипулятивных функций, пространственных взаимоотношений. Таким образом, предложенный способ реабилитации детей со спастической диплегией обладает определенными преимуществами и показывает достоверно выше положительных эффект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Левченкова В. Д., Батышева Т. Т., Титаренко Н. Ю. Клинические особенности формирования детского церебрального паралича. Детская и подростковая реабилитация. 2015;2(25):16-24.
2. Батышева Т. Т., Быкова А. В., Виног А. В. Детский церебральный паралич: современные представления о проблеме. Новости медицины и фармации. 2012;420:31-35.
3. Ветчинкина Ю. В., Скоромец А. П. Поиск биомаркеров церебральной гипоксии у новорожденных. Известия Коми научного центра УрО РАН. 2013;1(13):56-62.
4. Скоромец А. А., Дамбинова С. А., Дьяконов М. М., Гранстрем О. К., Билецкий П. С., Седова О. А., Скоромец А. П., Смолко Д. Г., Хунтеев Г. В., Шикиев А. В., Шумилина М. В. Биохимические маркеры в диагностике ишемии головного моз-

га. *Международный неврологический журнал*. 2009;5(27):15-20.

5. Dvorak F., Haberer I., Sitzer M., Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2009;27(1):37-41. doi:10.1159/000172632.

6. Хакимова Г. Р., Воронина Т. А., Дугина Ю. Л., Эртузун И. А., Эпштейн О. И. Спектр фармакологических эффектов антител к белку S 100 в реал-из-активной форме и механизмы их реализации. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016; 4:100-113. doi:10.17116/jnevro201611641100-113.

7. Michetti F., Corvino V., Geloso M. C., Lattanzi W., Bernardini C., Serpero L., Gazzolo D. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *Journal of Neurochemistry*. 2012;120(5):644-659. doi:10.1111/j.1471-159.2011.07612.x.

8. Donato R., Sorci G., Riuzzi F., Arcuri C., Bianchi R., Brozzi F., Tubaro C., Giambanco I. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2009;1793(6):1008-1022. doi:10.1016/j.bbamcr.2008.11.009.

9. Rothermundt M., Peters M., Prehn J. H., Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc. Res. Tech.* 2003;60(6):614-32. https://doi.org/10.1002/jemt.10303.

10. Korfiyas S., Stranjalis G., Papadimitriou A., Psachoulia C., Daskalakis G., Antsaklis A., Sakas D. E.. Serum S-100B Protein as A Biochemical Marker of Brain Injury: Review of Current Concepts. *СМС*. 2006;13(30):3719-3731. doi:10.2174/092986706779026129.

11. Голосная Г. С., Петрухин А. С., Маркевич К. А., Трифонова О. Е. Изменение уровня белка S-100 у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением ЦНС. *Педиатрия*. 2004;1:1-6.

12. Vink R. Magnesium in the CNS: recent advances and developments. *Magnes. Res.* 2016;29(3):95-101. doi:10.1684/mrh.2016

13. Tuner R. J., Vink R. Magnesium in the Central Nervous System. *New perspectives in magnesium research*. Nishizawa Y., Morii H., Durlach J. Springer. 2006. P.338-353. doi:10.1007/978-84628-483-0_28

14. Владимиров А. А., Ежов В. В., Пономаренко Г. Н. *Физиотерапия*. К.: Формат. 2013;1:310-322.

15. Ллойд Э., Ледерман У., Тюрин Ю.Н. *Справочник по прикладной статистике*. М.: Финансы и статистика. 1989–1990;(1):266; (2):211.

REFERENCES

1. Levchenkova V. D., Batysheva T. T., Titarenko N. YU. *Klinicheskie osobennosti formirovaniya detskogo*

tserebral'nogo paralicha. Detskaya i podrostkovaya reabilitatsiya. 2015; 2(25):16-24. (In Russ).

2. Batysheva T. T., Bykova A. V., Vinog A. V. *Detskii tserebral'nyi paralich: sovremennye predstavleniya o probleme. Novosti meditsiny i farmatsii*. 2012;420:31-35. (In Russ).

3. Vetchinkina Yu. V., Skoromets A. P. Search for biomarkers of cerebral hypoxia in newborns. *Bulletin of the Komi Science Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2013;1(13):56-62. (In Russ).

4. Skoromets A. A., Dambinova S. A., Dyakonov M. M., Granstrom O. K., Biletsky P. S., Sedova O. A., Skoromets A. P., Smolko D. G., Khunteev G. V., Shikuev A. V., Shumilina M. V. Biochemical markers in the diagnosis of cerebral ischemia. *International Neurological Journal*. 2009;5(27):15-20. (In Russ).

5. Dvorak F., Haberer I., Sitzer M., Foerch C. Characterisation of the diagnostic window of serum glial fibrillary acidic protein for the differentiation of intracerebral haemorrhage and ischaemic stroke. *Cerebrovasc. Dis.* 2009;27(1):37-41. doi:10.1159/000172632.

6. Khakimova G. R., Voronina T. A., Dugina Yu. L., Ertuzun I. A., Epshtein O. I. The spectrum of pharmacological effects of antibodies to protein S 100 in a real-active form and mechanisms for their implementation. *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2016;4:100-113. doi:10.17116/jnevro201611641100-113.

7. Michetti F., Corvino V., Geloso M. C., Lattanzi W., Bernardini C., Serpero L., Gazzolo D. The S100B protein in biological fluids: more than a lifelong biomarker of brain distress. *Journal of Neurochemistry*. 2012;120(5):644-659. doi:10.1111/j.1471-159.2011.07612.x.

8. Donato R., Sorci G., Riuzzi F., Arcuri C., Bianchi R., Brozzi F., Tubaro C., Giambanco I. S100B's double life: Intracellular regulator and extracellular signal. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*. 2009;1793(6):1008-1022. doi:10.1016/j.bbamcr.2008.11.009.

9. Rothermundt M., Peters M., Prehn J. H., Arolt V. S100B in brain damage and neurodegeneration. *Microsc. Res. Tech.* 2003;60(6):614-32. https://doi.org/10.1002/jemt.10303.

10. Korfiyas S., Stranjalis G., Papadimitriou A., Psachoulia C., Daskalakis G., Antsaklis A., Sakas D. E.. Serum S-100B Protein as A Biochemical Marker of Brain Injury: Review of Current Concepts. *СМС*. 2006;13(30):3719-3731. doi:10.2174/092986706779026129.

11. Golosnaya G. S., Petrukhin A. S., Markevich K. A., Trifonova O. E. Change in the level of S-100 protein in newborns with perinatal hypoxic damage to the central nervous system. *Pediatrics*. 2004;1:1-6. (In Russ).

12. Vink R. Magnesium in the CNS: recent advances and developments. *Magnes. Res.* – 2016. 29(3). – P.95-101. doi:10.1684/mrh.2016
13. Tuner R. J., Vink R. Magnesium in the Central Nervous System. *New perspectives in magnesium research.* Nishizawa Y., Morii H., Durlach J. Springer. 2006. P.338-353. doi:10.1007/978-84628-483-0_28
14. Vladimirov A. A., Ezhov V. V., Ponomarenko G. N. *Fizioterapiya.* K.: Format; 2013:1:310-322. (In Russ).
15. Lloyd E., Lederman W., Tyurin Yu. N. *Handbook of Applied Statistics.* M.: Finance and statistics. 1989–1990;(1):266;(2):211.

СОДЕРЖАНИЕ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ В КРОВИ ПРИ НАРУШЕНИЯХ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Попова-Петросян Е. В., Довгань А. А., Довгань М. А.

Кафедра акушерства и гинекологии №2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАО ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бул. Ленина 5/7, г. Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Попова-Петросян Елена Валериевна, доцент кафедры акушерства и гинекологии №2, Медицинская академия имени С.И.Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им.В. И. Вернадского», e-mail: elena-krwm@mail.ru

For correspondence: Popova-Petrosyan E.V., PhD, Department of Obstetrics and Gynecology № 2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: elena-krwm@mail.ru

Information about authors:

Popova-Petrosyan E. V., <http://orcid.org/0000-0002-9167-6035>

Dovgan A. A., <http://orcid.org/0000-0001-7833-2302>

Dovgan M. A., <http://orcid.org/0000-0002-4657-637X>

РЕЗЮМЕ

Среди микроэлементов наибольшее влияние на костную ткань оказывают кальций, магний и фосфор. Кальций с фосфором взаимодополняют друг друга в главной своей функции – сохранении минеральной основы костной ткани. Целью нашего исследования являлось сравнить содержание кальция, фосфора, магния в сыворотке крови у женщин с нарушением менструального цикла по типу вторичной аменореи, олигоменореи, полименореи в репродуктивном возрасте со здоровыми молодыми женщинами. Материалы и методы. Группу исследования составили женщины репродуктивного возраста, наблюдавшиеся в женской консультации ГБУЗ РК «Симферопольская ЦРКБ» г. Симферополь в течение 2018-20 гг с нарушением менструального цикла. Больные были разделены на две возрастные группы, ранний репродуктивный период (23-34 года) и поздний репродуктивный период (35-40 лет). Каждая группа разделена на подгруппы по нозологии: вторичная аменорея, олигоменорея, полименорея. В контрольные группы вошли здоровые женщины 23-34 года (10 человек) и 35-40 лет (10 человек). Для определения неорганического фосфора, кальция, магния в сыворотке крови мы применяли набор реактивов для фотометрического определения в биологических жидкостях «Ольвекс Диагностика», Россия. Проведено обследование в лаборатории Гемотест, г. Симферополь. Для обработки результатов применяли статистические методы при помощи программы STATISTICA 10. Результаты исследований. При анализе средних показателей общего кальция в крови у женщин с аменореей 23-34 лет выявлено, что его содержание составило $2,25 \pm 0,15$ ммоль/л, что соответствовало значениям нормы, однако было ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Уровень кальция во IIA и IIIA группах достоверно ниже, чем у здоровых женщин и не отличался от его концентрации в первой группе. Выводы. Содержание кальция в крови у женщин с нарушением менструального цикла по типу вторичной аменореи было достоверно ниже, по сравнению с его уровнем в других группах. Достоверного снижения концентрации фосфора, магния в крови не было обнаружено ни в одной группе. Соотношения между минералами было нарушено у всех женщин с нарушением менструального цикла.

Ключевые слова: микроэлементы, нарушение менструального цикла, костная ткань

CONTENT OF MICROELEMENTS IN BLOOD IN DISORDERS OF THE MENSTRUAL CYCLE IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE

Popova-Petrosyan E. V., Dovgan A. A., Dovgan M. A.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Among the microelements, calcium, magnesium and phosphorus have the greatest influence on bone tissue. Calcium with phosphorus complement each other in their main function - preservation of the mineral base of bone tissue. The aim of our study was to compare the content of calcium, phosphorus, magnesium in the blood serum in women with menstrual irregularities of the type of secondary amenorrhea, oligomenorrhea, polymenorrhea in reproductive age with healthy young women. Materials and methods. The study group consisted of women of reproductive age who were observed in the clinic of the Simferopol Central Regional Clinical Hospital, Simferopol, during 2018-2020 with menstrual irregularities. The patients were divided into two age groups, early reproductive period (23-34 years) and late reproductive period (35-40 years). Each group is divided into subgroups according to nosology: secondary amenorrhea, oligomenorrhea, polymenorrhea. The control groups included healthy women 23-34 years old (10 people) and 35-40 years old (10 people). For the determination of inorganic phosphorus, calcium, we used a set of reagents for photometric determination in biological fluids «OlveX Diagnostics», Russia. An examination was carried out in the Gemotest laboratory, Simferopol. Statistical methods were used to process the results using the STATISTICA 10 program. Research results. When analyzing the average indicators of total calcium in the blood in women with amenorrhea of 23-34 years, it was found that its content was 2.25 ± 0.15 mmol / L, which corresponded to the normal values, but was lower than in the control group ($p < 0, 05$). The calcium level in IIA and IIIA groups is significantly lower than in healthy women

and did not differ from its concentration in the first group. Findings. The blood calcium content in women with menstrual irregularities by the type of secondary amenorrhea was significantly lower than in other groups. No significant decrease in the concentration of phosphorus and magnesium in the blood was found in any group. The mineral balance was impaired in all women with menstrual irregularities.

Key words: microelements, disorders of menstrual cycle, bone tissue

Женские половые гормоны, в частности эстрогены, важны для формирования скелета, поддержки оптимального минерального баланса [1; 2; 3]. В настоящее время хорошо изучен процесс изменения костной ткани в перименопаузе. Но состояние именно минерального обмена в репродуктивном периоде изучено недостаточно [4; 5; 6]. Среди микроэлементов наибольшее влияние на костную ткань оказывают кальций, магний и фосфор. Кальций с фосфором взаимодополняют друг друга в главной своей функции – сохранении минеральной основы костной ткани [7; 8]. Их снижение проявляется не только их фактическим уменьшением, но и нарушением оптимального соотношения между ними [9; 10].

Целью нашего исследования являлось сравнить содержание кальция, фосфора, магния в сыворотке крови у женщин с нарушением менструального цикла по типу вторичной аменореи, олигоменореи, полименореи в репродуктивном возрасте со здоровыми молодыми женщинами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Группу исследования составили женщины репродуктивного возраста, наблюдавшиеся в женской консультации ГБУЗ РК «Симферопольская ЦРКБ» г. Симферополь в течение 2018-20 гг с нарушением менструального цикла. Больные были разделены на две возрастные группы, ранний репродуктивный период (23-34 года) и поздний репродуктивный период (35-40 лет). Каждая группа разделена на подгруппы по нозологии: вторичная аменорея, олигоменорея, полименорея. В контрольные группы вошли здоровые женщины 23-34 года (10 человек) и 35-40 лет (10 человек).

У всех женщин были проанализированы данные из анамнеза, сопутствующая экстрагенитальная патологии, результаты дополнительных исследований. Все пациентки были проинформированы и дали письменное информированное согласие на участие в данной научном исследовании.

Для определения неорганического фосфора, кальция, магния в сыворотке крови мы применяли набор реактивов для фотометрического определения в биологических жидкостях «Ольвекс Диагностика», Россия. Проведено обследование в лаборатории Гемотест, г. Симферополь

Для обработки результатов применяли статистические методы при помощи программы STATISTICA 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При индивидуальном анализе выявлено, что содержание кальция у 70 (45,8%), уровень фосфора у 76 больных (49,7%) соответствовали средним значениям здоровых. У 83 (54,2%) концентрация кальция соответствовала нижней границе нормы, у 77 (50,3%) уровень неорганического фосфора – верхней границе нормы. Низкий уровень магния выявлен у 16 (10,6%) пациенток, у остальных – соответствовал возрастным нормам. Сравнение показателей женщин с нарушением менструального цикла (НМЦ) с такими же параметрами здоровых отражено на рис. 1, при этом показатели здоровых женщин приняты за 100%.

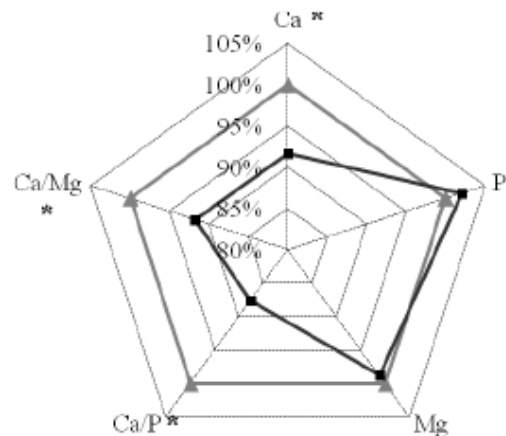


Рис. 1. Сравнение значений показателей кальция, фосфора, магния в сыворотке крови здоровых женщин и женщин с нарушением менструального цикла

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе средних показателей общего кальция в крови у женщин с аменореей 23-34 лет выявлено, что его содержание составило $2,25 \pm 0,15$ ммоль/л, что соответствовало значениям нормы, однако было ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$).

Уровень кальция во IIА и IIIА группах достоверно ниже, чем у здоровых женщин и не отличался от его концентрации в первой группе. Достоверной разницы концентрации неорганического фосфора в сыворотке крови по сравнению с показателями контрольной группы мы не обнаружили ни в одной из групп. Содержание магния в IA, IIА, и IIIА группах было в пределах физиологической нормы. У женщин с олигоменореей и полименореей содержание кальция было меньше на 10,5%, чем у

здоровых ($p < 0,05$). Коэффициент кальций/магний несколько выше у женщин с вторичной аменореей, но достоверно снижен на 3,6% по сравнению с показателями контрольной группы. Во IIВ и IIIВ группах данный показатель ниже на 10,7% ($p < 0,05$).

Во второй возрастной группе тенденция изменения микроэлементов такая же, как и у женщин 23-34 лет. Уровень общего кальция в сыворотке крови у женщин с вторичной аменореей составил $2,22 \pm 0,14$ ммоль/л, что на $0,18 \pm 0,08$ ммоль/л ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Во IIВ и IIIВ группах его содержание достоверно ниже на $0,17 \pm 0,05$ ммоль/л и на $0,26 \pm 0,01$ ммоль/л соответственно по сравнению с показателями здоровых ($p < 0,05$). Концентрация неорганического фосфора и магния в IV, IIВ, и IIIВ группах была в пределах физиологической нормы.

При исследовании коэффициента кальций/фосфор выявлено, что преобладающими были сочетания гипокальциемия:гиперфосфатемия и нормокальциемия:гиперфосфатемия во всех группах у женщин с НМЦ. У женщин с вторичной аменореей этот показатель составил $1,72 \pm 0,02$, что на 13,8% ниже, чем у здоровых ($p < 0,05$). У женщин с олигоменореей, вторичной аменореей – меньше на 8,9% ($p < 0,05$). В IIIВ группе данный коэффициент самый низкий и составлял $1,68 \pm 0,01$, что на 17,3% ниже по сравнению с показателями контрольной группы. Коэффициент кальций/магний у всех женщин снижен, в IIIВ группе наиболее значительно – $2,45 \pm 0,02$ ($p < 0,05$). Данные нарушения у женщин с полименореей связаны, по всей видимости, с патологией желудочно-кишечного тракта, которая преобладала в этой группе.

ВЫВОДЫ

1. Содержание кальция крови у женщин с нарушением менструального цикла по типу вторичной аменореи было достоверно ниже, по сравнению с его уровнем в других группах.

2. Достоверного снижения концентрации фосфора, магния в крови не было обнаружено ни в одной группе.

3. Соотношения между минералами было нарушено у всех женщин с нарушением менструального цикла.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hendrickx G., Boudin E., Van Hul W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(8):462-74. doi:10.1038/nrrheum.2015.48

2. Иловайская И. А., Лазебник Л. Б., Зекцер В. Ю., Древал А. В., Мельниченко Г. А. Состояние минерального обмена и минеральная плотность кости у пациенток с центральным гипогонадизмом как показатели преждевременного старения. *Остеопороз и остеопатии.* 2015;18(1):10-13. doi:10.14341/osteo2015110-13

3. Abraham A., Cohen A., Shane E. Premenopausal bone health: osteoporosis in premenopausal women. *Clin Obstet Gynecol.* 2013;56(4):722-9. doi:10.1097/GRF.0b013e3182a8ae55.

4. Christo K., Prabhakaran R., Lamparello B. Bone metabolism in adolescent athletes with amenorrhea, athletes with eumenorrhea, and control subjects. *Pediatrics.* 2008; 121(6):1127-1136. doi:10.1542/peds.2007-2392

5. Ackerman K.E., Misra M. Bone Health and the Female Athlete Triad in Adolescent Athletes. *Phys Sportsmed.* 2011;39(1):131-41. doi:10.3810/psm.2011.02.1871.

6. Misra M., Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol.* 2014;221(3):R163-76. doi:10.1530/JOE-14-0039.

7. Mazziotti G., Bianchi A., Cimino V. Effect of gonadal status on bone mineral density and radiological spinal deformities in adult patients with growth hormone deficiency. *Pituitary.* 2008;11(1):55-61

8. Tritos N.A., Greenspan S.L., King D. Unreplaced sex steroid deficiency, corticotropin deficiency, and lower IGF-I are associated with lower bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a KIMS database analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1516-23. doi:10.1210/jc.2010-2662.

9. Рылова Н.В., Жолинский А.В. Минеральный обмен у детей и подростков, занимающихся спортом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020; 65(5):187-192. doi:10.21508/1027-4065-2020-65-5-187-192.

10. Луценко А.С., Рожинская Л.Я., Торпоцова Н.В., Белая Ж.Е. Роль и место препаратов кальция и витамина D для профилактики и лечения остеопороза. 2017; 20(2):69-75. doi:10.143341/osteo 9523.

REFERENCES

1. Hendrickx G., Boudin E., Van Hul W. A look behind the scenes: the risk and pathogenesis of primary osteoporosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(8):462-74. doi:10.1038/nrrheum.2015.48

2. Ilovaiskaya I.A., Lazebnik L.B., Zektser V.Yu., Dreval A.V., Melnichenko G.A. The state of mineral metabolism and bone mineral density in patients with central hypogonadism as indicators of premature aging. *Osteoporosis and Osteopathy.* 2015;18 (1):10-13. (In Russ.).

3. Abraham A., Cohen A., Shane E. Premenopausal bone health: osteoporosis in premenopausal women.

Clin Obstet Gynecol. 2013;56(4):722-9. doi:10.1097 / GRF.0b013e3182a8ae55.

4. Christo K., Prabhakaran R., Lamparello B., et al. Bone metabolism in adolescent athletes with amenorrhea, athletes with eumenorrhea, and control subjects. *Pediatrics*. 2008; 121(6): 1127–1136. doi:10.1542/peds.2007-2392

5. Ackerman K. E., Misra M. Bone Health and the Female Athlete Triad in Adolescent Athletes. *Phys Sportsmed*. 2011;39(1):131-41. doi:10.3810/psm.2011.02.1871.

6. Misra M., Klibanski A. Anorexia nervosa and bone. *J Endocrinol*. 2014;221(3):R163-76. doi:10.1530/JOE-14-0039.

7. Mazziotti G., Bianchi A., Cimino V. Effect of gonadal status on bone mineral density and radiological spinal deformities in adult patients with growth hormone deficiency. *Pituitary*. 2008;11(1):55-61

8. Tritos N.A., Greenspan S.L., King D. Unreplaced sex steroid deficiency, corticotropin deficiency, and lower IGF-I are associated with lower bone mineral density in adults with growth hormone deficiency: a KIMS database analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(5):1516-23. doi:10.1210/jc.2010-2662.

9. Rylova N.V., Zholinsky A.V. Mineral metabolism in children and teenagers involved in sports. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2020;65(5):187-192. (In Russ.). doi:10.21508/1027-4065-2020-65-5-187-192.

10. Lutsenko A.S., Rozhinskaya L.Y., Toroptsova N.V., Belaga Z.E. The role of calcium and vitamin D medications in prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2017;20(2):69-75. (In Russ.). doi: 10.143341/osteo 9523.

ДИАГНОСТИКА ИШЕМИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ КИШЕЧНИКА ПРИ ОСТРОЙ СПАЕЧНОЙ СТРАНГУЛЯЦИОННОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ (ОСКН) У ДЕТЕЙ

Соловьев А. Е.¹, Кульчицкий О. А.¹, Пritуло Л. Ф.², Олейник А. В.²

¹Кафедра детской хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России), 390026, ул. Высоковольтная, д. 9, Рязань, Россия

²Кафедра детской хирургии с курсом урологии, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Соловьев А. Е., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, e-mail: beerzombie@rambler.ru

For correspondence: A. E. Solovyov, MD, Professor, Head of the Department of Pediatric Surgery, Ryazan state medical University named after academician I. P. Pavlov, e-mail: beerzombie@rambler.ru

Information about author:

Solovyev A. V., <https://orcid.org/0000-0001-8785-3628>

Kulchitskij O. A., <https://orcid.org/0000-0003-1176-4850>

Pritulo L. F., <https://orcid.org/0000-0002-2037-0581>

Oleynik A. V., <https://orcid.org/0000-0001-8178-9792>

РЕЗЮМЕ

Цель исследования - определить возможность лабораторных и эндоскопических методов диагностики ишемических нарушений кишечника при ОСКН у детей в зависимости от стадии заболевания. Материал и методы. 40 детям с ОСКН проводили общепринятое обследование, включая УЗИ, рентгенографию брюшной полости, лапароскопию, а также уровня лактата в крови (молочной кислоты). Результаты. Установлено, что уровень лактата и лапароскопическое исследование позволяют диагностировать ишемию у детей с ОСКН. У детей с I стадией ОСКН уровень лактата был умеренно повышен, со II стадией превышал норму в 2 раза и значительно превышал норму у детей с III стадией заболевания. Заключение. Уровень лактата и лапароскопия при ОСКН у детей являются важными факторами диагностики ишемии кишечника.

Ключевые слова: ишемия, острая странгуляционная кишечная непроходимость, эндоскопия, лабораторная диагностика, дети.

DIAGNOSIS OF ISCHEMIC INTESTINAL LESIONS IN ACUTE STRANGULATED INTESTINAL OBSTRUCTION (ASIO) IN CHILDREN

Solovyev A. V.¹, Kulchitskij O. A.¹, Pritulo L. F.², Oleynik A. V.²

¹Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

²Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Purpose - to determine the possibility of laboratory and endoscopic methods for the diagnosis of ischemic bowel disorders in children with ASIO. Material and methods. 40 children with ASIO underwent routine examinations, including ultrasound, abdominal x-rays, laparoscopy, and lactate (lactic acid). Results. It has been established that the lactate level and laparoscopic examination make it possible to diagnose ischemia with an accuracy in children with ASIO. Conclusion. Lactate levels and laparoscopy in children with ASIO are important factors in the diagnosis of intestinal ischemia.

Key words: ischemia, acute strangulated intestinal obstruction, endoscopy, laboratory diagnostics, children.

Ишемическое повреждение играет важную роль в этиологии и патогенезе заболеваний органов брюшной полости [1; 2; 3; 4]. Особую актуальность они приобретают в условиях экстренной хирургии в оценке степени этих нарушений, выбора рациональной тактики при острых ишемических поражениях кишечника [5; 6; 7; 8].

Механизм при острой странгуляционной кишечной непроходимости (ОСКН) связан с тем, что спайки (тяжи) передавливают петлю кишки вместе с брыжейкой. Это вызывает резкую боль у ребенка,

вплоть до коллаптоидного состояния. Боли длятся пока не погибнут нервные окончания ущемленной кишки и брыжейки. Это – компенсированная стадия, которая длится не менее 12 часов. Следующая стадия – субкомпенсированная, которая длится до 24 часов с момента ущемления. В этой стадии боли уменьшаются, но появляются признаки интоксикации, обезвоживания и пареза кишечника. В третьей стадии - декомпенсированной, наступает некроз кишки, возникает перфорация кишки и перитонит. Состояние ребенка очень тяжелое за

счет выраженного эндотоксикоза [14]. Критериями выделения стадий явилось время, прошедшее с момента заболевания, особенности клиники, лабораторные показатели, рентгенологические и инструментальные данные, а также данные лапароскопии и оперативных вмешательств.

В клинической практике для оценки кровообращения в кишечнике обычно пользуются визуальными признаками, которые основываются на анализе цвета, блеска серозной оболочки, пульсации брыжеечных сосудов, наличии перистальтических сокращений, характера выпота брюшной полости. Недостатком является – субъективизм оценки.

Как известно, молочная кислота (лактат) является точным маркером кислородной недостаточности и накопления её в сыворотке крови свидетельствуют о недостаточной оксигенации кишки [9; 10; 11]. Повышение уровня лактата отражает серьезную циркуляторную недостаточность и является важным показателем тканевой перфузии.

Цель. Определить изменения уровня лактата в крови для диагностики ишемических нарушений кишечника и возможности эндоскопических методов при ОСКН у детей в зависимости от стадии заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

У 40 детей с ОСКН проводили общепринятое обследование, включая УЗИ, рентгенографию брюшной полости. Особое внимание при обследовании детей уделяли уровню лактата крови и лапароскопии. Анализ осуществляли во время поступления в стационар и в послеоперационном периоде для коррекции ацидоза и восстановления адекватной перфузии крови в органах и тканях. Определяли уровень лактата в плазме крови колориметрическим методом [12]. Для проведения статистического анализа использовали программу statsoft statistica 10. Статистически анализировали различия уровня лактата (фактор) в зависимости от стадии заболевания (выборки групп) с помощью непараметрического многомерного критерия Краскала-Уоллиса с последующим парным сравнением уровня лактата в возрастных группах. Критерием достоверности различий в медицинских исследованиях является вероятность ошибки менее 1% ($p < 0,01$)

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице №1 представлены изменения уровня лактата у новорожденных, грудных детей и детей старшего возраста с ОСКН.

Таблица 1

Изменение уровня лактата у детей с ОСКН в зависимости от стадии заболевания

Доизраст	здоровые дети ммоль/л	n	I стадия ммоль/л	n	II стадия ммоль/л	n	III стадия ммоль/л	Уровень значимости
новорожденные	2,0±0,4	4	2,7±0,3	3	4,5±0,4	3	6,5±0,4	$P_{зд-1ст.} >0,05$ $P_{1ст-2ст.} <0,01$ $P_{2ст-3ст.} <0,05$
грудные дети	1,3±0,4	7	2,0±0,4	5	4,0±0,5	3	6,0±0,5	$P_{зд-1ст.} >0,05$ $P_{1ст-2ст.} <0,01$ $P_{2ст-3ст.} <0,05$
дети старшего возраста	1,0±0,7	6	1,8±0,3	6	3,8±0,2	3	5,8±0,3	$P_{зд-1ст.} <0,05$ $P_{1ст-2ст.} <0,01$ $P_{2ст-3ст.} <0,05$
Все возрастные группы	1,7±0,5	17	2,1±0,4	14	4,1±0,4	9	6,1±0,3	$P_{зд-1ст.} >0,05$ $P_{1ст-2ст.} <0,01$ $P_{2ст-3ст.} <0,01$

В таблице №2 приведены лапароскопические варианты ОСКН у детей. Лапароскопия проводилась в I и II стадиях ОСКН. Из-за тяжести общего состояния лапароскопия детей с III стадией ОСКН не проводилась.

ОБСУЖДЕНИЕ

В отечественной и зарубежной литературе исследование лактата в качестве маркера кишечной ишемии в детской хирургии мы не встречали. Исследования в основном проведены во

взрослой практике или экспериментально на животных. Keiichiro T. et al. исследуя маркеры ишемии в крови у 40 взрослых пациентов со спаечной кишечной непроходимостью выявили, что уровень лактата в крови более 2 ммоль/л достоверно коррелировал с наличием ишемии кишечника [13]. Mutlu Ş et al. исследуя 67 взрослых пациентов с ущемленными паховыми грыжами показали, что у пациентов с выявленной ущемленной тонкой кишкой уровень лактата составил 2.17 ± 0.90 ммоль/л [14].

Таблица 2

Лапароскопические варианты ОСКН у детей

Варианты ОСКН	Стадия ОСКН		Всего
	I	II	
Контракция	17	-	17
Торсия	2	10	12
Ангуляция	-	2	2
	19	12	31

Как видно из таблицы №1 у детей с ОСКН содержание лактата в крови у новорожденных детей, детей грудного возраста и старших детей при поступлении было в среднем выше, статистически значимые различия между стадиями и здоровыми детьми выявлены между всеми возрастными группами ($p < 0,01$), однако попарное сравнение с группой здоровых детей не показало значимых различий во всех возрастных группах. Полученные данные показывают, что при ОСКН в первые 12 часов от момента начала заболевания уровень лактата в крови не позволяет достоверно заподозрить ишемию кишечника. Keiichiro T. et al., модулируя странгуляционную кишечную непроходимость на крысах, путем наложения лигатуры на петлю тонкого кишечника выявил достоверное увеличение уровня лактата в крови лишь через 8 часов от момента создания ущемления [15].

У детей со II стадией ОСКН во всех возрастных группах уровень лактата превышал возрастную норму в 2 раза, статистически значимые различия выявлены между всеми возрастными группами и при парном сравнении с группой I стадии ($p_{1ст-2ст} < 0,01$). Эти данные показывают, что при длительности ОСКН у детей более 12 часов увеличение уровня лактата в крови в 2 раза и более (4 ммоль/л), относительно нормы может указывать на наличие ишемии кишечника.

Значительное превышение нормы содержания уровня лактата в крови во всех возрастных группах детей с ОСКН, мы связываем с нарастающей ишемией и гипоксией на фоне тяжелого общего состояния. Статистически значимые различия выявлены между всеми возрастными группами, однако у новорожденных в парном сравнении с группой II стадии различия менее выражены ($P_{2ст-3ст} < 0,05$), чем в старшей возрастной группе ($P_{2ст-3ст} < 0,01$). В 7-и случаях рост лактата в крови позволил подтвердить повторно возникшую ишемию в послеоперационном периоде. У детей с благоприятным течением послеоперационного периода, уровень лактата начинал снижаться со 2 дня и достигал нормальных величин к 7-м суткам.

Одновременно всем детям с ОСКН I и II стадии проводили лапароскопию. Лапароскопия была

применена как этап дифференциальной диагностики с другими хирургическими заболеваниями и окончательной диагностики патологии в брюшной полости [16; 17; 18; 19].

Лапароскопическая ревизия брюшной полости предполагает осмотр органов брюшной полости, определения степени выраженности спаечного процесса с вовлечением петель тонкого кишечника, нарушением кровообращения в ней, нарушение пассажа кишечного содержимого [15; 16]. Оценивались расположение, размеры, формы спаек и послеоперационных рубцов. В 80% спаечный процесс был представлен фиксированными петлями тонкого кишечника и большого сальника к передней брюшной стенке. Определяли протяженность сращений и возможность адгезиолизиса. Расширение приводящего отдела кишки и спаившего отводящего проявлялись в различной степени и зависели от длительности заболевания, формы, причины и уровня непроходимости.

При лапароскопии обнаружены следующие варианты ОСКН у обследованных детей: ангуляция (крутой перегиб, «двустволка») и торсия (перекручивание кишки вокруг собственной оси) чаще встретились у детей со II стадией ОСКН. Контракция (сужение просвета кишки за счет странгуляционного тяжа) имела у детей с I стадией заболевания (табл.2).

Клинический случай

Ребенок М., 5 лет поступил в клинику детской хирургии 20.08.2020 с жалобами на схваткообразные боли в животе, рвоту.

Из анамнеза известно, что оперирован 06.06.2019 по поводу нефробластомы слева. Со слов матери у ребенка за последние 2 месяца периодические боли в животе. 19.08.20 в 22.00 появились резкие боли в животе, была рвота. 20.08.20 доставлен в детское хирургическое отделение.

При поступлении состояние тяжелое, бледен. Рвота с примесью желчи. Живот вздут, симптомов раздражения брюшины нет. Стула не было. На обзорной рентгенограмме - чаши Клойбера. После клизмы был обильный стул. Однако вздутие живота оставалось, оставались и боли в животе.

2021, том 24, № 1

21.08.20 в анализе крови - патологии не обнаружено. Лактат крови 3,8 ммоль/л.

21.08.20 - лапароскопия: имеются массивный спаечный процесс в области селезенки. Спайки рассечены.

В послеоперационном периоде у ребенка возобновились боли в животе, рвота с желчью, появились симптомы раздражения брюшины. В анализе крови - лейкоцитоз значительно вырос, лактат крови 6,6 ммоль/л.

23.08.20 – лапаротомия. Слева в подреберье массивный спаечный процесс. С большими техническими трудностями высвобождена ущемленная странгуляционной спайкой тонкая кишка (контракция). Ущемленная кишка жизнеспособна. Спавшаяся (дистально) тонкая кишка заполнилась содержимым. Непроходимость ликвидирована. Дренажи в полость малого таза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Определение уровня лактата у детей с ОСКН и лапароскопия могут быть использованы в диагностике ишемии кишечника. Использование этих методов диагностики может помочь детскому хирургу вовремя заподозрить ишемию кишки, стадию заболевания и провести оперативное вмешательство, тем самым предотвратить развитие грозных осложнений, в том числе некроза кишки при ОСКН у детей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hollerweger A., Wöstner M., Dirks K. Bowel obstruction: sonographic evaluation. *Ultraschall Med.* 2015;36(3):216-35. doi:10.1055/s-0034-1399292.

2. Коровин А. Я., Андреева М. Б., Трифанов Н. А. Особенности лечения больных острой окклюзионной артериальной мезентериальной ишемией с инфарктом кишечника и перитонитом. *Вестник хирургической гастроэнтерологии.* 2015;(3-4):29-34.

3. Кукеев Т. К., Кукеева Ж. Т. Острая непроходимость верхней брыжеечной артерии. *Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей.* 2014;(3):102-106.

4. Acosta S. Surgical management of peritonitis secondary to acute superior mesenteric artery occlusion. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):9936-41. doi:10.3748/wjg.v20.i29.9936.

5. Joseph G., Agarwal S. Successful endovascular treatment of severe chronic mesenteric ischemia by concurrent triple-vessel mesenteric artery revascularization. *Indian Heart J.* 2015;67(2):144-7. doi:10.1016/j.ihj.2015.03.002.

6. Kulikov L. K., Mikhaylov A. L., Kalinichenko A., Krauze V., Tsibikov S., Privalov U. Acute mesenteric artery ischemia: case report. *Vostochnaya Evropa-Surgery. Eastern Europe.* 2015;(13):125-130.

7. Прозоров С. А., Гришин А. В. Эндovasкулярные методы лечения при остром нарушении мезентериального кровообращения. *Неотложная медицинская помощь.* 2016;(2):37-42.

8. Дьяков С. В., Жбанников П. С., Карачевцев М. Д., Забусов А. В. Лактат крови в оценке и коррекции тканевой перфузии при межгоспитальной транспортировке. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2013;10(4):033-038.

9. Тимербулатов В. М., Тимербулатов Ш. В., Сагитов Р. Б., Асманов Д. И., Султанбаев А. У. Диагностика ишемических повреждений кишечника при некоторых острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2017;3:12-19. doi:10.24060/2076-3093-2017-7-3-12-19.

10. Bao L, Zhang M, Yan P, Wu X, Shao J, Zheng R. Retrospective analysis of the value of arterial blood lactate level and its clearance rate on the prognosis of septic shock patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2015;27(1):38-42. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.009.

11. Назаренко А. А., Акимов В. П. Лапароскопическая адгезиолизис и барьерная профилактика спаечного процесса брюшной полости. *Хирургия.* 2016;8:83-85.

12. Новикова И.А. Клиническая лабораторная диагностика Минск. Высшая школа. 2020.

13. Keiichiro T, Nobuyoshi H, Tomonori I, Atsushi W, Susumu K, Teruyuki U, Toshio I, Ryoji M. Lactate levels in the detection of preoperative bowel strangulation. *Am Surg.* 2012;78(1):86-8.

14. Mutlu Ş., Hakan B., Alper Y., Veysel B. T., Bülent Ö., Nedim Arda K., Münire B., Doğan Ö. The role of the lactate level in determining the risk rates of small bowel resection in incarcerated hernias. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(4):593-599. doi: 10.14744/tjtes.2020.02500

15. Keiichiro T., Hisashi H., Takao O. Lactate Levels in Bowel Strangulation With Experimental Animal Model. *Int Surg.* 2015; 100(2): 240–243. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00211.1

16. Тимофеев М. Е., Ларичев С. Е., Федотов Е. Д., Полушкин В. Г., Шаповальянц С. Г. Лапароскопическая диагностика и лечение острой ранней спаечной тонкокишечной непроходимости. *Хирургия.* 2015;8:46-53.

17. Исаков Ю. Ф., Разумовский Ю. А. Детская хирургия (национальное руководство). Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2018.

18. Соловьев А. Е., Кульчицкий О. А. Стадии странгуляционной кишечной непроходимости у детей. *Наука молодых.* 2020;8(2):239-245.

19. Шаповальянц С. Г., Ларичев С. Е., Тимофеев М. Е. Современная комплексная диагностика острой спаечной тонкокишечной непроходимости. Москва, ГЭОТАР-Медиа; 2014.

REFERENCES

1. Hollerweger A., Wöstner M., Dirks K. Bowel obstruction: sonographic evaluation. *Ultraschall Med.* 2015;36(3):216-35. doi:10.1055/s-0034-1399292.
2. Korovin A. Ja., Andreeva M. B., Trifanov N. A. Treatment of patients with acute arterial mesenteric ischemia with intestine infarction and peritonitis. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii.* 2015;(3-4):29-34. (In Russ).
3. Kukeev T. K., Kukeev Zh. T. Acute obstruction of the superior mesenteric artery. *Vestnik Almatinskogo gosudarstvennogo instituta usovershenstvovaniya vrachey.* 2014;(3):102-106. (In Russ).
4. Acosta S. Surgical management of peritonitis secondary to acute superior mesenteric artery occlusion. *World J Gastroenterol.* 2014;20(29):993641.
5. Joseph G., Agarwal S. Successful endovascular treatment of severe chronic mesenteric ischemia by concurrent triple-vessel mesenteric artery revascularization. *Indian Heart J.* 2015;67(2):144-7.
6. Kulikov L. K., Mikhaylov A. L., Kalinichenko A., Krauze V., Tsibikov S., Privalov U. Acute mesenteric artery ischemia: case report. *Vostochnaya Evropa-Surgery. Eastern Europe.* 2015;(13):125-130.
7. Prozorov S. A., Grishin A. V. Endovascular treatment for acute disorders of mesenteric circulation. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch=Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care.* 2016;(2):37-42. (In Russ).
8. Dyakov S. V., Zhbannikov P. S., Karachevtsev M. D., Zabusov A. V. Blood lactate in the evaluation and correction of tissue perfusion during interhospital transport. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2013;10(4):033-038. (In Russ).
9. Timerbulatov V. M., Timerbulatov Sh.V., Sagitov R.B., Asmanov D.I., Sultanbaev A.U. Diagnosis of ischemic intestinal injuries in some acute surgical diseases of the abdominal organs. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2017;3:12-19. (In Russ). doi:10.24060/2076-3093-2017-7-3-12-19.
10. Bao L., Zhang M., Yan P., Wu X., Shao J., Zheng R. Retrospective analysis of the value of arterial blood lactate level and its clearance rate on the prognosis of septic shock patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2015;27(1):38-42. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.01.009.
11. Nazarenko A. A., Akimov V. P. Laparoscopic adgeolysis and barrier prevention of abdominal adhesions. *Surgery.* 2016; 8: 83-85. (In Russ).
12. Novikova I. A. Clinical laboratory diagnostics. Minsk. Vyshejschaya shkola. 2020.
13. Keiichiro T., Nobuyoshi H., Tomonori I., Atsushi W., Susumu K., Teruyuki U., Toshio I., Ryoji M. Lactate levels in the detection of preoperative bowel strangulation. *Am Surg.* 2012;78(1):86-8.
14. Mutlu Ş., Hakan B., Alper Y., Veysel B. T., Bülent Ö., Nedim Arda K., Münire B., Doğan Ö. The role of the lactate level in determining the risk rates of small bowel resection in incarcerated hernias. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2020;26(4):593-599. doi: 10.14744/tjtes.2020.02500
15. Keiichiro T., Hisashi H., Takao O. Lactate Levels in Bowel Strangulation With Experimental Animal Model. *Int Surg.* 2015; 100(2): 240-243. doi: 10.9738/INTSURG-D-13-00211.1
16. Timofeev M. E., Larichev S. E., Fedotov E. D., Polushkin V. G., Shapovalyants S. G. Laparoscopic diagnosis and treatment of acute early adhesive small bowel obstruction. *Surgery.* 2015;8:46-53. (In Russ).
17. Isakov Yu. F., Razumovsky. Yu. A. Pediatric surgery (national guidelines). Moscow, GEOTAR-Media; 2018. (In Russ).
18. Soloviev A. E., Kulchitsky O. A. Stages of strangulated intestinal obstruction in children. *Science of the Young.* 2020;8(2):239-245. (In Russ).
19. Shapoval'yants S. G., Larichev S. E., Timofeev M. E. Modern complex diagnostics of acute adhesive small bowel obstruction. Moscow, GEOTAR-Media; 2014. (In Russ).

ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОГО ГАСТРОПАРЕЗА И МЕТОДЫ ЕГО ДИАГНОСТИКИ

Чернуха С. Н., Вильцанюк И. А.

Кафедра пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295001, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Чернуха Сергей Николаевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренней медицины, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского», e-mail: chernik1975@list.ru

For correspondence: Chernuha Sergey Nikolayevich, PhD, Assistant of the Department of Internal Medicine Propedeutics, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: chernik1975@list.ru

Information about authors:

Чернуха С. Н., <https://orcid.org/0000-0001-7035-2923>

Вильцанюк И. А., <https://orcid.org/0000-0002-8162-4549>

РЕЗЮМЕ

Изучена взаимосвязь между показателями углеводного и липидного обменов, индексом массы тела, индексом HOMA-IR и концентрацией лептина у больных сахарным диабетом 2 типа с нормальной моторно-эвакуаторной функцией желудка и гастропарезом (1 и 2 группа), а также группой сравнения с функциональной диспепсией (3 группа). У пациентов с высоким содержанием лептина $52,34 \pm 4,31$ нг/мл по результатам УЗИ желудка имелись признаки диабетического гастропареза преимущественно средней и тяжелой степени (64,3%). Анализ факторов, влияющих на концентрацию лептина среди исследованных групп показал взаимосвязь этого гормона с показателями ИМТ, инсулинорезистентности, индекса HOMA-IR, нарушениями липидного обмена. У больных с диабетом 2 типа и ИМТ выше $30,0$ кг/м² выявлялось достоверное ($p < 0,05$) замедление опорожнения желудка и гиперлептинемия при сравнении с пациентами первой группы без гастропареза у которых выявлено статистически незначительное ($p > 0,05$) повышение лептина. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высоком содержании лептина в сыворотке крови больных с диабетическим гастропарезом, что связано с замедлением метаболизма на фоне моторно-эвакуаторных расстройств, усугубляет нарушения углеводного и липидного обменов и является достоверным диагностическим маркером развития и прогрессирования осложнений у больных с сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: диспепсия, гастропарез, сахарный диабет, лептин, триглицериды, инсулинорезистентность

PREDICTORS OF THE DIABETIC GASTROPARESIS DEVELOPMENT AND METHODS OF ITS DIAGNOSIS

Chernukha S. N., Viltzaniuk I. A.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Was studied the relationship between the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, body mass index, HOMA-IR index and leptin concentration in patients with diabetes mellitus type 2 diabetes mellitus with normal motor-evacuation function of the stomach and gastroparesis (groups 1 and 2), as well as a comparison group with functional dyspepsia (Group 3). In patients with a high leptin content of 52.34 ± 4.31 ng / ml, according to the results of gastric ultrasound, there were signs of diabetic gastroparesis, predominantly moderate and severe (64.3%). Analysis of factors affecting the concentration of leptin among the studied groups showed the relationship of this hormone with BMI, insulin resistance, HOMA-IR index, and lipid metabolism disorders. In patients with diabetes mellitus type 2 and a BMI above 30.0 kg / m², there was a significant ($p < 0.05$) gastric motility disorders and hyperleptinemia when compared with patients of the first group without gastroparesis, who showed a statistically insignificant ($p > 0.05$) increase in leptin. The results of this study indicate a high content of leptin in the blood serum of patients with diabetic gastroparesis associated with a slowdown in metabolism due to gastric motility disorders, carbohydrate and lipid metabolism disorders and is a reliable diagnostic marker of the development and progression of complications in patients with type 2 diabetes mellitus.

Key words: dyspepsia, gastroparesis, diabetes, leptin, triglycerides, insulin resistance.

Долгое время существовали разногласия среди ряда научных школ относительно определения диабетического гастропареза (ДГ), а термины диабетическая гастропатия и гастропарез использовались как синонимы. Диабетическая гастропатия была описана как вариант автономной нейропатии, которая проявлялась различными симптомами пора-

жения верхних отделов пищеварительного тракта больных диабетом. Однако, Koch et al. использовали этот термин для описания клинического состояния с симптомами со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, указывающими конкретно на нарушение подвижности верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов

с диабетом, независимо от того, имело ли место замедление моторно-эвакуаторной функции желудка или нет, поскольку у некоторых пациентов может наблюдаться слишком быстрое опорожнение желудка [1]. В настоящее время достигнут консенсус в понимании этого патологического процесса и сформулировано, что задержка опорожнения желудка, которая происходит при отсутствии механической обструкции у больных сахарным диабетом должна расцениваться как диабетический гастропарез [2].

В рекомендациях Американского гастроэнтерологического колледжа (ACG) по диагностике и лечению ДГ указывается, что для постановки диагноза ДГ требуется сочетание соответствующих симптомов и признаков, а также замедленное опорожнение желудка при отсутствии обструкции или изъязвления выходного отверстия желудка [3].

Гастропарез - относительно частое осложнение диабета, которое остается незамеченным. Около трети пациентов с гастропарезом страдают диабетом [4]. В США около 5 миллионов пациентов страдают той или иной формой гастропареза [5], а соотношение женщин и мужчин составляет 4:1 [6]. В крупном одноцентровом исследовании 146 пациентов с гастропарезом было обнаружено, что 29% страдали диабетом, у 13% появились симптомы после операции на желудке и 36% случаев гастропареза были признаны идиопатическими [7]. Тем не менее, об эпидемиологии ДГ известно мало, отчасти потому, что слабая связь между симптомами и объективными исследованиями опорожнения желудка затрудняет постановку диагноза.

Диабет влияет на моторную функцию желудка в большей степени, чем на транзит через тонкий кишечник, что указывает на повышенную чувствительность желудка к диабетическому повреждению. Примерно 75% пациентов с диабетом имеют те или иные симптомы со стороны ЖКТ [8] и около 18% испытывают симптомы со стороны верхних отделов ЖКТ [9]. В австралийском эпидемиологическом исследовании [9] сахарный диабет был связан с повышенной распространенностью симптомов верхних и нижних отделов ЖКТ, которые были связаны именно с плохим контролем гликемии, но не с продолжительностью диабета или типом лечения.

Известно, что ДГ поражает 20–50% диабетиков, особенно людей с сахарным диабетом 1 типа или людей с длительным (≥ 10 лет) сахарным диабетом 2 типа. Однако, растущая распространенность диабета 2 типа продолжает приводить к увеличению числа пациентов с ДГ. В одной серии случаев из 146 пациентов с диабетом 2 типа из Индии распространенность задержки опорожнения желудка составила 29%, а более высокий уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и ин-

декс массы тела были независимыми предикторами задержки опорожнения желудка [10]. Хотя ДГ может проявляться как осложнение вегетативной нейропатии как при диабете типа 1, так и при диабете 2 типа, между этими группами существуют некоторые клинические различия. В 48-недельном наблюдательном исследовании гликемический контроль (HbA1c), задержка опорожнения желудка и частота госпитализаций были выше у пациентов с диабетом 1 типа с ДГ, чем у пациентов с диабетом 2 типа с ДГ. Также было отмечено, что пациенты с диабетом 1 типа с ДГ чаще отмечали симптомы, связанные с нейропатией, большее беспокойство и меньшее снижение количества симптомов при лечении по сравнению с пациентами с ДГ и диабетом 2 типа [11]. Интересно, что распространенность аутоантител (GAD 65) как при диабете типа 1 (40%), так и при диабете 2 типа (25%) не предсказывала тяжесть пареза желудка [12].

Неясно, существует ли этническая предрасположенность к гастроэнтеропатиям, связанных с диабетом. Опрос китайских диабетиков показал, что 70,5% испытывали симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с 30,8% контрольной группы того же возраста и пола [13]. Напротив, при обследовании диабетиков в Финляндии не было выявлено различий в распространенности желудочно-кишечных симптомов между диабетиками и недиабетиками [14].

Большинство исследований показали более высокую распространенность пареза желудка у женщин, чем у мужчин [15], но другие не отметили гендерных различий [10]. В популяционном исследовании, проведенном в округе Олмстед в Миннесоте, распространенность гастропареза составила 24,2 на 100 000 человек для обоих полов, 9,6 на 100 000 для мужчин и 37,8 на 100 000 для женщин [7]. Причины преобладания женщин остаются неизвестными. Даже у диабетиков без гастропареза опорожнение желудка у женщин происходит медленнее, чем у мужчин [9]. В качестве причины преобладания женщин были признаны различия в димеризации нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) у женщин [3].

Другим фактором может быть влияние прогестерона на опорожнение желудка, во многом аналогичное его влиянию на сократительную способность матки [1]. Фактически, женщины репродуктивного возраста могут испытывать ухудшение симптомов во время лютеиновой фазы менструального цикла, возможно, из-за более высоких уровней прогестерона [5]. В другом исследовании было обнаружено, что опорожнение желудка у здоровых женщин происходит медленнее во время фолликулярной фазы, когда гипергликемия, глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1) в плазме крови и уровни инсулина, голод и потребление энергии снижаются

меньше [7]. Кроме того, аутоиммунные заболевания, связанные с гастропарезом, чаще встречаются у женщин [14].

Противоречивыми являются сведения о связи диабетического гастропареза с традиционными осложнениями сахарного диабета. В то время, как одни исследования показывают сильную связь между различными проявлениями диабетической автономной нейропатии и ДГ [8], другие эту связь отрицают [12]. В связи с этим, целью данного исследования был анализ факторов риска развития нарушений моторно-эвакуаторной функции желудка у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и поиск методов клинической, лабораторной и инструментальной диагностики диабетического гастропареза.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было обследовано 85 пациентов в возрасте от 37 до 59 лет ($43,7 \pm 4,1$ года), которые были разделены на три группы сравнения однородные по полу и возрасту. Из них - 53 пациента с сахарным диабетом 2 типа (31 женщина, 22 мужчины), в зависимости от состояния МЭФ желудка были разделены на две группы: с диабетическим гастропарезом и без. В состав первой группы были включены пациенты ($n = 25$) с нормальной моторно-эвакуаторной функцией желудка, тогда как во второй группе ($n = 28$) - больные с клинически и инструментально доказанным ДГ. Третью группу сравнения составили 32 пациента с функциональной диспепсией без нарушений углеводного обмена (17 женщин и 15 мужчин), которым также определяли МЭФ желудка и ряд других показателей для сравнения с пациентами первых двух групп.

При физикальном обследовании у больных сахарным диабетом 2 типа выделяли признаки нейропатии верхних отделов пищеварительного тракта: вздутие живота, неприятный запах изо рта, ортостатическая и постпрандиальная гипотензия, но эти данные неспецифичны для пареза желудка [6]. Для выявления гастропареза и оценки степени тяжести симптомов нами использовались две наиболее распространенные в клинической практике и удобные системы - это индекс кардинальных симптомов гастропареза (GCSI) [12], который представляет собой широко используемую количественную систему оценки, и другую междисциплинарную систему оценки, которая является качественной и позволяет классифицировать степень тяжести процесса. Эти системы общеприняты в научном медицинском сообществе и рекомендованы Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA), что нашло отражение даже в специальном руководстве по системам оценки симптомов гастропареза [4]. GCSI - это инструмент для

определения симптомов на основе жалоб пациента, в котором оценка представляет собой сумму трех подшкал (каждая в диапазоне от 1 до 3) для трех основных комплексов симптомов: сытость после приема пищи / раннее насыщение; тошнота / рвота; вздутие живота.

Пациенты самостоятельно классифицировали симптомы (тошнота, рвота, переполнение желудка, неспособность закончить нормальный прием пищи, чувство чрезмерного сытости после еды, потеря аппетита, вздутие живота и увеличение живота) по шкале от 0 до 5, где 0 - нет, а 5 - очень серьезно. Другая система оценивания позволяла определить степень тяжести пареза желудка [4; 7]. К 1 степени отнесли пациентов с легкими перемежающимися симптомами, которые контролируются изменением диеты и избеганием обостряющих агентов. Пациенты 2 степени имели умеренно тяжелые симптомы, но не имели потери веса и нуждались в прокинетических препаратах и противорвотных средствах. Пациенты с 3 степенью были невосприимчивы к лекарствам, не могли самостоятельно питаться и нуждались в неотложной помощи и лечении в условиях РАО. Этим пациентам требовалось внутривенное введение жидкости, лекарства, энтеральное или парентеральное питание.

Диабетический гастропарез диагностировался по наличию вышеперечисленных симптомов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, указывающих на задержку опорожнения желудка у пациента с диабетом, при условии, что исключена механическая обструкция, которая также могла вызвать аналогичные клинические симптомы и проявляться замедленным опорожнением желудка. В дополнение к анамнезу и объективному осмотру, в данном исследовании использовались различные лабораторно-инструментальные диагностические методы, позволяющие выявить состояния, которые также могут проявляться нарушением моторно-эвакуаторной функции желудка (МЭФ). Для исключения инфекционных, метаболических и иммунологических причин выявленных нами симптомов гастропареза проводили развернутый анализ крови, комплексную метаболическую панель (включая функцию почек, печени, электролиты, исключали кетоацидоз); детально исследовали показатели углеводного и липидного обмена, проводили анализ мочи; анализы на тиреотропный гормон, ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела [9]. Оценивали показатели гастропанели (из исследования исключали пациентов с патологическими показателями гастрин, антителами к хеликобактерной инфекции и маркерами атрофии).

Кроме ультразвукового исследования органов брюшной полости проводили трансабдоминальное ультразвуковое исследование желудка, которое ис-

пользовалось для измерения опорожнения жидкой пищи путем серийной оценки поперечных изменений объема, остающегося в антральном отделе желудка с течением времени. Опорожнение считалось завершённым, когда площадь / объем антрального отдела возвращалась к исходному уровню натощак, также количественно определяли транспилорический поток жидкого содержимого желудка. Этот метод считается достаточно информативным, экономически доступным и удобным в рутинной практике для диагностики моторно-эвакуаторных нарушений различных степеней тяжести, вплоть до гастропареза [1]. Эзофагогастроуденоскопия проводилась всем обследованным пациентам для выявления язвенно-эрозивных поражений, стенозов и новообразований, которые также могли быть причиной различных диспепсических жалоб. Обзорная рентгенография или компьютерная томография органов брюшной полости проводилась по показаниям в отдельных случаях для исключения кишечной обструкции или объёмных образований у обследованного контингента больных.

Статистическую обработку материала (расчет относительных величин, их погрешностей, t-теста, коэффициента корреляции) проводили с использованием программ описательной статистики Microsoft Excel при помощи лицензионных пакетов статистического анализа Statistica 10.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди пациентов с СД 2 типа и диабетическим гастропарезом тошнота присутствовала у 92%, боль и тяжесть после еды - у 84%, вздутие живота - у 75% и раннее насыщение - у 60% обследованных. Хотя диспепсические симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта могли возникать и при приеме пероральных антидиабетических средств, но они чаще были представлены метеоризмом, диареей и болью, которые исчезали после прекращения приема лекарств. Было выявлено, что другие симптомы диспепсии, за исключением раннего насыщения, тошноты, тяжести и боли в животе, не были связаны с задержкой опорожнения желудка. Общие признаки и симптомы ДГ были классифицированы по шкале GCSI, что нашло свое отражение в таблице.

Пациенты с диабетом могут иметь и другие факторы, влияющие на опорожнение желудка, поэтому тщательно собранный анамнез был очень важен и позволял нам исключить такие случаи. Заданные вопросы были направлены на выявление характера и времени появления симптомов, их зависимости от приема пищи и особенностей диеты. Также были важны вопросы, касающиеся контроля диабета, симптомов, указывающих на гипотиреоз, перенесенных ранее операций и прием лекарств, способных вызвать диспепсию.

При детальном обследовании пациентов второй группы с ДГ у 10 (35,7%) больных с СД 2 типа выявлено замедление МЭФ желудка легкой степени, у 13 (46,4%) человек - средней степени тяжести, тогда как только у 5 (17,9%) пациентов выявлены тяжелые проявления ДГ. Характеристика показателей сывороточной концентрации гастроинтестинального гормона лептина в зависимости от состояния гликемии, ИМТ, индекса НОМА-IR и уровня триглицеридов, ЛПНП, ЛПВП в группах сравнения представлена в таблице.

Одним из факторов усиленной секреции лептина следует считать состояние инсулинорезистентности, поскольку, даже у пациентов первой группы, при сравнении с третьей группой наблюдалось повышение концентрации данного гормона. Отсутствие связи между уровнем лептина и МЭФ желудка у пациентов первой группы на фоне сохранения моторики желудка, доказывает вероятную связь ДГ с другими показателями, которые повышались существенно во 2-й группе и повышались незначительно в 1-й группе.

Концентрация лептина у пациентов первой группы по сравнению с пациентами третьей группы повышена незначительно, тогда как у пациентов второй группы с признаками ДГ имеется резкое достоверно значимое повышение ($p < 0,05$) содержания данного гастроинтестинального гормона. У пациентов с признаками нарушения липидного обмена обнаружена положительная корреляционная связь между уровнем триглицеридов, ЛПНП и содержанием лептина ($p < 0,05$).

У пациентов второй группы содержание лептина составил $52,34 \pm 4,31$ нг/мл, а по результатам УЗИ желудка имелись признаки замедления МЭФ желудка преимущественно средней и тяжелой степени (64,3%). Таким образом, состояние выраженной гиперлептинемии следует считать достоверным диагностическим маркером развития и прогрессирования ДГ и его клинической симптоматики при СД 2-го типа.

Множественный регрессионный анализ факторов, влияющих на концентрацию лептина среди исследованных групп показал, что наиболее важные факторы, влияющие на его содержание, были показатели ИМТ, инсулинорезистентность, индекс НОМА-IR, показатели липидного обмена. Этот показатель не зависел от гендерных факторов, длительности заболевания, а также других клинических проявлений СД 2 типа.

По данным дополнительных методов обследования, выявлена прямая корреляционная связь между средними показателями клинического опросника и результатами УЗИ желудка ($p < 0,001$), а также выявлено сильная прямая связь ($p < 0,001$) между компенсацией углеводного обмена и уровнем лептина. В условиях гипертриглицеридемии и

Клинико-лабораторные показатели в исследуемых группах (M±m)

Показатели	I группа (n=25)	II группа (n=28)	III группа (n=32)
Возраст, годы	42,5±4,39	47,6±3,67	41,3±1,22
Длительность заболевания, годы	5,3±2,17	8,71±4,29	2,5±1,31
GCSI	0,69±0,07	2,43±0,13*	—
ИМТ, кг/м ²	33,7±3,84	39,5±2,71*	20,8±1,42
НОМА-IR	8,87±1,98*	9,84±1,51*	2,37±0,92
Инсулин, мкМЕ/мл	25,93±1,67	29,89±2,13	13,34±1,72
Гликемия натощак, ммоль/л	8,7±1,89*	9,1±1,89*	4,0±0,21
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	11,4±1,21*	12,3±1,24*	5,6±0,64
HbA1C, %	9,62±1,79*	9,89±1,29*	4,42±0,24
Общий холестерин, ммоль/л	5,67±0,48	6,29±0,41	4,49±0,14
ЛПВП, ммоль/л	0,82±0,02	0,73±0,07*	1,52±0,11
ЛПНП, ммоль/л	3,61±0,34	4,12±0,51*	2,62±0,33
Триглицериды, ммоль/л	2,04±0,29	2,59±0,37*	1,23±0,28
Лептин, нг/мл	29,71±3,72	52,34±4,31*	17,34±2,14

Примечание: * – $p < 0,05$ достоверная разница с показателями пациентов 3 группы.

гиперлептинемии наблюдалось прогрессирование моторно-эвакуаторных нарушений, что подтверждено результатами УЗИ желудка. У больных с СД 2 типа и ИМТ выше 30,0 кг/м² выявлялось достоверное ($p < 0,05$) замедление опорожнения желудка сравнительно с пациентами третьей группы без СД 2 типа и при сравнении с пациентами первой группы у которых также выявлено статистически незначительно ($p > 0,05$) повышение лептина.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высоком содержании лептина в сыворотке крови больных с диабетическим гастропарезом, что связано с замедлением метаболизма на фоне моторно-эвакуаторных расстройств, негативно влияющих на организм в целом, способствующих развитию тяжелой клинической симптоматики, в том числе и со стороны желудочно-кишечного тракта, также является фактором нарушений углеводного и липидного обменов, приводит к прогрессированию сахарного диабета 2 типа и его осложнений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные позволяют с высокой долей вероятности утверждать, что предиктором развития тяжелых осложнений у больных с СД 2 типа можно считать гастропарез, который сочетается с

повышением общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, снижением липопротеидов высокой плотности, что приводит к повышению индекса атерогенности и увеличивает риск сердечно-сосудистых событий. Кроме того, отмечается повышение индекса массы тела и уровня лептина именно в группе пациентов с моторно-эвакуаторными нарушениями. В соответствии с современными научными взглядами, повышение уровня лептина – признак лептинорезистентности, неминуемо приводящей к снижению уровня грелина, который является одним из гормонов, влияющих на моторно-эвакуаторную функцию верхних отделов ЖКТ. Ранее такие исследования неоднократно проводились и факт обратной пропорциональной связи этих двух пептидов доказан [4]. Такие изменения наблюдаются уже на этапе формирования инсулинорезистентности и метаболического синдрома, что особенно актуально именно для пациентов с СД 2 типа, в отличие от больных с СД 1 типа, где на первое место выходит развитие ДАН и формирование порочного круга в результате тяжелых нарушений углеводного обмена, которые в свою очередь плохо контролируются на фоне замедленного опорожнения желудка и приводят к невозможности предугадать эффект от введения инсулина. На наш взгляд, определение

повышения такого показателя как лептин, достаточно для предположения тяжелых нейропептидных нарушений у пациентов с СД 2 типа, который достоверно связан с признаками нарушений липидного и углеводного обмена, повышением ИМТ и замедлением моторно-эвакуаторной функции желудка вплоть до формирования гастропареза, в отличие от группы пациентов с СД2 типа без нарушений МЭФ.

Так как это осложнение диабета часто остаётся незамеченным, то диспепсические жалобы списываются врачами на прием пероральных сахароснижающих препаратов и других лекарственных средств даже у пациентов без эндоскопических признаков эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны. Происходит бесконтрольное назначение ингибиторов протонной помпы или антацидов, которые не приносят облегчения таким больным, так, как и без того замедляют моторно-эвакуаторную функцию желудка. Пациенты с сахарным диабетом 2 типа и с классическими симптомами пареза желудка, такими как раннее насыщение, сытость после приема пищи, вздутие живота, вздутие живота, тошнота, рвота и рвота и задокументированная задержка опорожнения желудка, с большей долей вероятности будут иметь сердечно-сосудистые заболевания, нефропатию, артериальную гипертензию и ретинопатию [6]. Следовательно, гастропарез может быть не только маркером, но и пусковым механизмом осложненного течения сахарного диабета 2 типа, а коррекция моторно-эвакуаторных нарушений желудка у этого контингента больных должна рассматриваться в одном ряду с терапевтическими стратегиями, которые направлены на профилактику сердечно-сосудистых событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявление диабетического гастропареза должно быть широко внедрено в практическую медицину наряду с диагностикой других тяжелых осложнений сахарного диабета. Нами были представлены доказательства в пользу ряда доступных методик, которые не требуют экономических затрат, могут осуществляться путем более внимательного сбора жалоб, направленных на выявление признаков гастропареза с использованием унифицированных анкет, определением и оценкой доступных биохимических показателей, а также проведением ультразвукового исследования МЭФ желудка у пациентов с СД 2 типа без эндоскопических признаков эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной зоны.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Camilleri M., Parkman H. P., Shafi M. A. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(1):18–37. doi:10.1038/ajg.2012.373.
2. Diabetes UK. Diabetes prevalence 2016. Available at: <https://www.diabetes.org.uk/professionals/position-statements-reports/statistics/diabetes-prevalence-2016>. Accessed 7 June 2018.
3. Diabetes UK. Diabetes UK facts and stats 2016. Available at: https://diabetes-resources-production.s3-eu-west-1.amazonaws.com/diabetes-storage/migration/pdf/DiabetesUK_Facts_Stats_Oct16.pdf. Accessed 7 June 2018.
4. American Diabetes Association. Improving care and promoting health in populations: standards of medical care in diabetes. 2018;41(Suppl 1):S7–S12. doi:10.2337/dc18-S001.
5. American Diabetes Association. Comprehensive medical evaluation and assessment of comorbidities. 2018;41:S25–S32. doi:10.2337/dc17-S006.
6. Bharucha A. E., Batey-Schaefer B., Cleary P. A. Delayed gastric emptying is associated with early and long-term hyperglycemia in Type 1 diabetes mellitus. *Gastroenterology.* 2015; 149:330–339. doi:10.1053/j.gastro.2015.05.007.
7. Anudeep V., Vinod K. V., Pandit N. Prevalence and predictors of delayed gastric emptying among Indian patients with long-standing type 2 diabetes mellitus. *Indian J Gastroenterol.* 2016;35:385–392. doi:10.1007/s12664-016-0694-4.
8. Koch K. L., Hasler W. L., Yates K. P. Baseline features and differences in 48 week clinical outcomes in patients with gastroparesis and type 1 vs type 2 diabetes. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:1001–15. doi:10.1111/nmo.12800.
9. Singla R., Homko C., Schey R. Diabetes-related autoantibodies in diabetic gastroparesis. *Dig Dis Sci.* 2015;60:1733–37. doi:10.1007/s10620-015-3690-0.
10. Wu S. P., DeMayo F. J. Progesterone receptor signaling in uterine myometrial physiology and preterm birth. *Curr Top Dev Biol.* 2017;125:171–190. doi:10.1016/bs.ctdb.2017.03.001.
11. Perano S. J., Rayner C. K., Kritas S. Gastric emptying is more rapid in adolescents with Type 1 diabetes and impacts on postprandial glycemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:2248–53. doi:10.1210/jc.2015-1055.
12. Phillips L. K., Deane A. M., Jones K. L. Gastric emptying and glycaemia in health and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11:112–128. doi:10.1038/nrendo.2014.202.
13. Marathe C. S., Horowitz M., Trahair L. G. Relationships of early and late glycemic responses with gastric emptying during an oral glucose tolerance

test. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:3565–3571. doi:10.1210/JC.2015-2482.

14. Marathe C. S., Rayner C. K., Jones K. L. Novel insights into the effects of diabetes on gastric motility. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;10:581–593. doi:10.1586/17474124.2016.1129898.

15. American Diabetes Association. Prevention or delay of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes—2018. *Diabetes Care* 2018;41(1):S51–S54. doi:10.2337/dc18-S005.

УДК 616.12-009.3+615.33]-053-085

DOI: 10.37279/2070-8092-2021-24-1-74-79

ОСОБЕННОСТИ ВАРИАбельНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ АНТРАЦИКЛИНОВЫМИ АНТИБИОТИКАМИ

Эль-Хатиб М. А.^{1,2}, Ватутин Н. Т.^{1,2}, Склянная Е. В.^{1,2}¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького», 283003, проспект Ильича, 16, Донецк²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, 283045, пр. Ленинский, 47, Донецк**Для корреспонденции:** Эль-Хатиб Марьям Аднан Ибрагим, ассистент кафедры внутренних болезней №3, Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького», e-mail: el-khatib.mariam@yandex.ru**For correspondence:** Mariam A. El-Khatib, Department of Internal Diseases number 3, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, e-mail: el-khatib.mariam@yandex.ru

Information about authors:

El-Khatib M. A., <http://orcid.org/0000-0003-3160-3974>Vatutin N. T., <http://orcid.org/0000-0003-4307-1522>Sklyannaya E. V., <http://orcid.org/0000-0002-0656-7097>

РЕЗЮМЕ

Антрациклиновые антибиотики широко применяются в лечении онкологических заболеваний. Однако кардиотоксичность, обусловленная их применением, в значительной степени лимитирует их использование. Одним из возможных патогенетических механизмов токсического их действия на сердце является дисфункция симпатoadренальной системы. Цель исследования – изучение динамики показателей variability сердечного ритма (ВСР) у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклинами. Материал и методы. Обследовано 155 пациентов (88 мужчин и 67 женщин), не имевших патологии сердечно - сосудистой системы в анамнезе, получавших антрациклины в составе различных схем полихимиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний. Больные были разделены на две группы в зависимости от возраста – 1-ю группу составили 67 больных в возрасте от 21 до 44-х лет, 2-ю – 88 пациентов в возрасте от 45 до 74-х лет. Пациентам проводилось суточное мониторирование электрокардиограммы с последующей оценкой параметров ВСР дважды: до начала лечения и после окончания антрациклин-содержащей химиотерапии. Результаты. Исходно в процессе суточного мониторирования ЭКГ у пациентов различных возрастных групп до проведения химиотерапии были выявлены статистически значимые различия – в старшей возрастной группе статистические показатели ВСР, средняя ЧСС были достоверно ниже ($p < 0,05$). При повторном мониторировании, после проведения полихимиотерапии, у молодых пациентов было выявлено достоверное увеличение средней ЧСС и снижение ВСР в сравнении с данными обследования до начала терапии ($p < 0,05$). В старшей возрастной группе на фоне химиотерапии статистически значимых изменений частотных и временных показателей ВСР выявлено не было ($p > 0,05$). Выводы. У пациентов молодого возраста антрациклиновые антибиотики вызывают снижение ВСР, активацию симпатической и угнетение парасимпатической нервной системы. У пациентов старшей возрастной группы антрациклиновые антибиотики не оказывают влияния на ВСР.

Ключевые слова: химиотерапия; кардиотоксичность; антрациклиновая кардиомиопатия, variability сердечного ритма.

HEART RATE VARIABILITY IN DIFFERENT AGE GROUPS PATIENTS, RECEIVING ANTHRACYCLINE CHEMOTHERAPY

El-Khatib M. A.^{1,2}, Vatutin N. T.^{1,2}, Sklyannaya E. V.^{1,2}¹Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk²V. K. Gusak Institute of Emergency and Reconstructive Surgery, Donetsk

SUMMARY

Anthracycline antibiotics are widely used in the treatment of cancer patients. Cardiotoxic (CT) side effects limit their using. The pathogenesis of CT, induced by anthracyclines, has not been fully elucidated. One of the potential CT mechanisms is sympathoadrenal system dysfunction. The purpose of the study was to evaluate the peculiarities of the dynamics heart rate variability in different age groups, receiving anthracycline chemotherapy. Materials and methods. The study included 131 case history patients with hemoblastosis, treated with anthracyclines. Patients were divided into two groups on the age principle - the 1st group involved 67 patients aged from 18 up to 44 years, the 2nd – 88 patients aged from 45 up to 74 years. 24-h Holter ECG examination with heart rate variability (HRV) parameters measuring was performed twice: at baseline and after chemotherapy. Results. There were few changes in HRV 24 h after the baseline in different age groups. In old group patients HRV parameters and medium heart rate were significantly lower ($p < 0.05$). The HRV parameters and medium heart rate in young group patient significantly ($p < 0,05$) increased after chemotherapy. In old group patients there were no significant differences in HRV parameters and medium heart rate after chemotherapy treatment ($p > 0,05$). Conclusion. Anthracycline antibiotics caused HRV decrease, the sympathetic nervous system activation and parasympathetic nervous system suppression in young group patient. There were no significant changes in HRV parameters in old group patient.

Key words: chemotherapy; cardiotoxicity; anthracycline-induced cardiomyopathy, heart rate variability.

Антрациклиновые антибиотики на сегодняшний день широко используются в лечении онкологических больных [1]. Однако кардиотоксичность, являющаяся основным и наиболее грозным побочным эффектом, обусловленным применением данной группы цитостатиков, значительно ограничивает возможность их применения. За последние годы выживаемость онкологических больных существенно повысилась, что привело к увеличению числа больных с отсроченным кардиотоксичным действием противоопухолевых препаратов. В результате, смертность среди пациентов, выздоровевших от злокачественных опухолей, значительно выше, чем в среднем в соответствующей возрастной группе. При этом основной причиной смерти являются сердечно-сосудистые осложнения [2]. Кардиотоксические эффекты антрациклинов способствуют значительному снижению качества и продолжительности жизни онкологических больных [2; 3]. Опасность антрациклиновых повреждений сердца обусловлена высокой частотой их развития, трудностями диагностики, продолжительным бессимптомным течением и возможностью манифестации как в период проведения химиотерапии, так и через десятки лет после ее завершения [4].

Патогенез кардиотоксичности антрациклиновых антибиотиков продолжает изучаться [4]. Одним из возможных патогенетических механизмов их токсического действия на сердце считают дисфункцию симпатoadренальной системы [5; 6; 7]. Как известно, реакция сердечно-сосудистой системы и ее нейрогуморальной регуляции на внешние стрессовые воздействия в значительной степени зависят от активности симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы (ВНС), а также их взаимодействия между собой [8]. В условиях, когда в исходном состоянии преобладает симпатическая активность, в ответ на внешнее воздействие наблюдается более выраженная реакция со стороны симпатoadренальной и, как следствие, сердечно-сосудистой систем [7; 9; 10]. Напротив, когда преобладает парасимпатическая активность, при одной и той же интенсивности воздействия сдвиги со стороны указанных систем значительно меньше выражены. Особенно отчетливо такая зависимость проявляется у людей старшего возраста [11; 12]. Одним из наиболее точных и простых методов оценки состояния ВНС является изучение variability сердечного ритма (ВСР). Учитывая имеющиеся в литературе данные о существенном отличии показателей ВСР в разных возрастных группах, можно предположить, что и кардиотоксические эффекты антрациклинов, опосредованные вегетативной дисфункцией, у них также могут проявляться совершенно по-разному.

Целью настоящего исследования явилось изучение динамики показателей ВСР у пациентов различных возрастных групп, получающих терапию антрациклиновыми антибиотиками.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на клинической базе кафедры внутренних болезней №3 Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, и в Институте неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, г. Донецка. Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской Декларации. Протокол исследования одобрен этическим комитетом при Донецком национальном медицинском университете имени М. Горького.

После подписания информированного добровольного согласия было обследовано 155 пациентов (88 мужчин и 67 женщин). Условиями включения в исследование были: возраст от 18 до 74 лет, установленный диагноз онкогематологического заболевания (острый миелоидный или лимфобластный лейкоз, лимфогранулематоз, неходжкинские лимфомы), по поводу которого планируется проведение антрациклин-содержащих курсов химиотерапии. Не включали в исследование пациентов, имевших в анамнезе врожденные и приобретенные пороки сердца; стенокардию напряжения, перенесенный инфаркт миокарда, дилатационную, гипертрофическую и рестриктивную кардиомиопатию, гипертоническую болезнь, хроническую сердечную недостаточность, эндокринную патологию, алкогольную и/или наркотическую зависимость; ВИЧ-инфекцию, а также ожидаемую продолжительность жизни менее 6 месяцев.

Среди обследованных 48 пациентов (31%) страдало острым миелобластным лейкозом, 14 – острым лимфобластным лейкозом (9%), 19 – лимфогранулематозом (12%), 74 – неходжкинскими лимфомами (48%). Пациенты были разделены на две группы в зависимости от возраста – 1-ю группу составили 67 больных в возрасте от 21 до 44-х лет, 2-ю – 88 пациентов в возрасте от 45 до 74-х лет. Существенных различий по полу, площади поверхности тела и кумулятивной дозе антрациклинов между сравниваемыми группами не было ($p > 0,05$). Основные характеристики обследованных представлены в таблице 1.

Для исследования ВСР использовали суточное мониторирование электрокардиограммы (ЭКГ) при помощи комплекса “Кардиотехника 04” (ИНКАРТ, Санкт-Петербург) согласно национальным российским рекомендациям по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике [10]. Анализировалась средняя частота сердечных сокращений (ЧСС), а также

Таблица 1

Характеристика групп пациентов, включенных в исследование (Me [Q1; Q3])

Параметр	Группа 1 (18-44 года, n = 67)	Группа 2 (45-74 года, n = 88)	p
Возраст, лет	34,0 [26,0; 39,0]	60,5 [52,5; 67,0]	<0,0001
Мужской пол, n (%)	33 (49,2%)	50 (56,8%)	0,37
Площадь поверхности тела, м ²	1,86 [1,80; 1,96]	1,89 [1,82; 1,95]	0,61
Средняя кумулятивная доза антрациклинов, мг/м ²	409 [321,8; 477]	419 [338; 481]	0,61

временные и спектральные параметры ВСП: частота последовательных интервалов RR, разница между которыми превышала 50 мс (pNN50), стандартные отклонения среднего значения интервалов RR (SDNN) и разницы последовательных интервалов RR (r-MSSD), общая мощность спектра (TP), мощность колебаний очень низкой (VLF), низкой (LF) и высокой (HF) частот; их нормализованные характеристики (LFn, HFn) и соотношение LF/HF. Пациенты были обследованы два раза: до начала лечения и после окончания антрациклин-содержащей химиотерапии при достижении кумулятивной дозы антрациклинов не менее 250 мг/м², но не более 550 мг/м² по доксорубину.

Обработку полученных данных путем применения стандартных статистических методов проводили с использованием программного обеспечения MedCalc 19.1.2 (MedCalc Software Ltd, Belgium). Для проверки распределения на нормальность применяли критерий Колмогорова-Смирнова, величины асимметрии и эксцесса. Все полученные переменные не подчинялись нормальному закону распределения, в связи с чем указывалась медиана (Me) и межквартильный размах [Q1; Q3]. Для сравнения количественных величин между двумя независимыми группами был использован U-тест Манна-Уитни с определением межмедианной разницы Ходжеса-Лемана и ее 95% доверительный интервал (95% CI). Для сравнения количественных величин, полученных до и после лечения, использовали критерий Уилкоксона. Статистически значимыми отличия считали при p < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходно, в процессе суточного мониторирования ЭКГ у пациентов различных возрастных групп до проведения химиотерапии были выявлены статистически значимые различия между средней ЧСС и всеми показателями ВСП. Средняя ЧСС в группе пациентов молодого возраста была достоверно (p < 0,0005) выше на 10,1 уд./мин (95% CI: 5,2-14,1). Значения временных показателей rMSSD, NN50 и SDNN, характеризующих парасимпатическое звено ВНС, в группе пациентов старшего возраста до начала химиотерапии были достоверно

ниже, чем в группе молодых пациентов (p < 0,0001). Так, значение rMSSD во второй группе было достоверно (p < 0,0001) ниже на 15 мс (95% CI: 12-18), pNN50 - на 12,9% (95% CI: 10,9-14,7), SDNN - на 31 мс (95% CI: 23-39). Возрастные особенности спектральных показателей ВСП были аналогичными: у пациентов старшей возрастной группы абсолютная мощность низкой частоты была достоверно (p < 0,0001) ниже на 410 мс² (95% CI: 348-469), очень низкой частоты - на 777 мс² (95% CI: 600-968), высокой частоты - на 166 мс² (95% CI: 137-197). Как следствие, общая мощность спектра в группе пациентов старшего возраста была также достоверно (p < 0,0001) ниже на 1321 мс² (95% CI: 1106-1531).

При повторном мониторинговании после проведения химиотерапии у молодых пациентов было выявлено достоверное (p < 0,0001) увеличение средней ЧСС на 5,3 уд./мин (95% CI: 4,3-6,2) в сравнении с данными обследования до начала терапии. Также у пациентов 1-й группы отмечено достоверное (p < 0,0001), в сравнении, с данными исходного мониторингования снижение временных показателей ВСП - показатель SDNN уменьшился на 42 мс (95% CI: 35-51), rMSSD - на 10 мс (95% CI: 8-12), pNN50 - на 8,8% (95% CI: 7,2-10,5). При оценке спектральных показателей (табл. 2), VLF достоверно (p < 0,0001) снизилась на 450 мс² (95% CI: 350-546), HF снизилась (p < 0,0001) на 81 мс² (95% CI: 69-95), TP значимо (p = 0,0001) снизилась на 271 мс² (95% CI: 151-400).

Показатель LF, отражающий активность симпатического отдела ВНС, в группе молодых пациентов на фоне проведенной терапии достоверно (p < 0,0001) повысился на 76 мс² (95% CI: 49-100). При расчете нормированных единиц в группе пациентов молодого возраста, LFn достоверно (p < 0,0001) увеличилась на 10 отн. ед. (95% CI: 8-13), а HFn снизилась (p < 0,0001) на 156 отн. ед. (95% CI: 124-188) в сравнении с данными до лечения.

Соответственно в 1-й группе отмечено достоверное (p < 0,0001) увеличение отношения LF/HF (2,8 [2,1; 3,5] - исходно, 4,2 [3,1; 8,9] - после лечения), (рис.1). Во второй группе отношение LF/HF на фоне терапии достоверно не изменилось (3,5 [2,2; 5,6] против 3,4 [2,9; 3,8] исходно; p = 0,9). У па-

Показатели частоты сердечных сокращений и variability сердечного ритма у пациентов, получающих антрациклины (Me [Q1; Q3])

Параметры	18-44 лет (n=67)		45-74 лет (n=88)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Средняя ЧСС, уд/мин.	71,6 [79,2; 99,7]	96,2 [86,0; 106,5] *	80,5 [65,5; 96,5] #	81,3 [66,5; 97,5] λ
SDNN, мс	178 [155; 198]	132 [109; 155] *	147 [121; 164] λ	141,0 [123,0; 162,5] λ
r-MSSD, мс	36 [27; 45]	27 [17; 34] *	22 [15; 25] λ	21 [15; 25] λ
pNN50, %	21 [14; 24]	11 [4; 17] *	7 [5; 9] λ	6 [5; 9] #
TP, мс ²	3199 [2544; 3751]	3020 [2463; 3464] *	1891 [1505; 2304] λ	1877 [1527; 2287] λ
VLF, мс ²	2215 [1595; 2670]	1736 [1296; 2261] *	1436 [995; 1813] λ	1417 [985; 1753] #
LF, мс ²	745 [575; 912]	815 [675; 1000] *	326 [248; 444] λ	331 [257; 426] λ
HF7, мс ²	275 [189; 341]	180 [93; 273] *	96 [68; 130] λ	94 [67; 127] λ
LFn, отн. ед.	72 [68; 76]	84 [74; 90] *	76 [70; 80] #	76 [70; 81] #
HFn, отн. ед.	26 [23; 31]	19 [14; 24] *	22 [16; 26] λ	21 [16; 27] #

Примечания. * – $p < 0,0001$ по сравнению с исходным показателем; # – $p < 0,05$ по сравнению с соответствующим показателем у пациентов 18-44 лет; λ – $p < 0,0001$ по сравнению с соответствующим показателем у пациентов 18-44 лет.

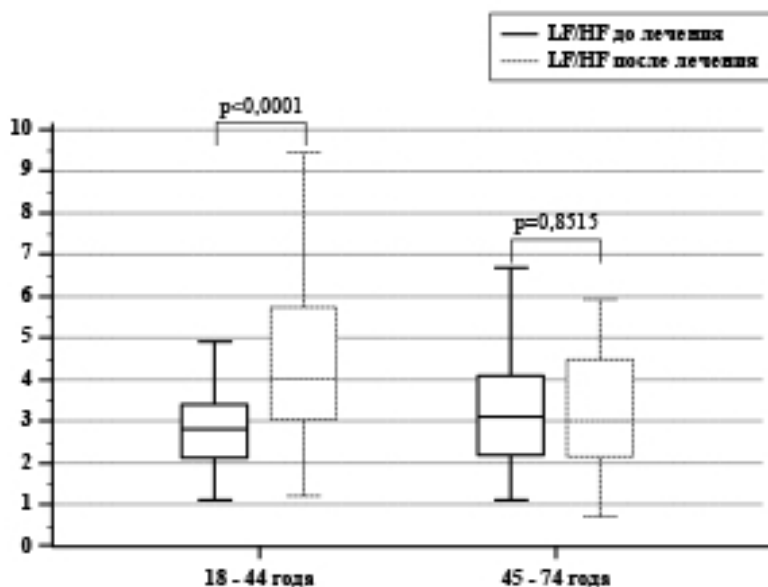


Рис.1 Диаграмма сравнения значений LF/HF (Me [Q1; Q3]) в разных возрастных группах до и после терапии антрациклинами

циентов старшей возрастной группы в сравнении с данными исходного мониторинга ЭКГ достоверных изменений ВСП и ЧСС выявлено не было ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты выполненного исследования показали, что под влиянием антрациклиновых антибио-

тиков у пациентов молодого возраста происходит снижение ВСП и нарушение вегетативного баланса в пользу симпатического отдела нервной системы. Полученные нами данные согласовываются с результатами проведенных ранее исследований [13; 14; 15], где также показано снижение параметров ВСП на фоне терапии антрациклинами. Однако стоит отметить, что в описанных ранее работах,

динамика ВСП оценивалась в общей когорте пациентов, в то время как в нашем исследовании учитывалась возрастная структура пациентов, что может иметь патогенетическое и клиническое значение, учитывая известные различия в референтных пределах параметров ВСП для лиц разного возраста.

Развитие дисбаланса в сторону симпатической нервной системы, который был выявлен в группе молодых больных, по данным литературы является прогностически неблагоприятным, поскольку ассоциирован с высоким риском тяжелых кардиальных осложнений и внезапной сердечной смерти [16; 17]. У пациентов же старшей возрастной группы назначение антрациклинов не оказывает влияния на ВСП, что, вероятнее всего, обусловлено исходно имеющимся снижением ВСП у пожилых людей, которое может являться следствием уменьшения влияний со стороны ВНС на синусовый узел, либо снижением чувствительности синусового узла к воздействию ВНС [14; 17]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что кардиотоксические эффекты антрациклинов у лиц пожилого возраста, возможно, реализуются за счет других патогенетических механизмов.

Нарушения ВСП под влиянием антрациклиновых антибиотиков у молодых пациентов могут быть обусловлены состоянием рецепторов в миокарде, а также изменением выработки медиаторов нервными окончаниями [9; 16]. Согласно данным проведенных исследований, установлено, что в крови животных с сердечной недостаточностью, развившейся на фоне введения антрациклинов, повышен уровень адреналина, а в миокарде значительно снижена плотность адренергических рецепторов [8; 10; 11; 12]. Также отмечено, что под влиянием этих цитостатиков может развиваться и другой процесс – снижение адренергической чувствительности миокарда (десенситизация адренорецепторов) [13; 15]. Вероятно, результатом этого является снижение ВСП и изменение вегетативного баланса у молодых пациентов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов молодого возраста антрациклиновые антибиотики вызывают снижение ВСП, активацию симпатической и угнетение парасимпатической нервной системы.

2. У пациентов пожилого возраста антрациклиновые антибиотики не оказывают влияния на ВСП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Снеговой А. В., Виценя М. В., Копп М. В. и др. Практические рекомендации по коррекции кар-

диоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами. Злокачественные опухоли. 2015;4:369-78. doi:10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427.

2. Zamorano J. L., Lancellotti P., Muñoz D. R. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768–801. doi:10.1093/eurheartj/ehw211

3. Селиверстова Д. В., Евсина О. В. Кардиотоксичность химиотерапии. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2016;15(1):50–7. doi:10.18087/rhj.2016.1.2115

4. Гендлин Г. Е., Емелина Е. И., Никитин И. Г. и др. Современный взгляд на кардиотоксичность химиотерапии онкологических заболеваний, включающей антрациклиновые антибиотики. *Российский кардиологический журнал.* 2017;3(143): 145–54. doi: 10.15829/1560-4071-2017-3-145-154

5. Pai V. B., Nahata M. C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf.* 2000;22(4):263-302. doi:10.2165/00002018-200022040-00002.

6. McGowan J. V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J. M., Yellon D. M. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2017;31(1):63-75. doi:10.1007/s10557-016-6711-0

7. Cai, F., Luis M., Lin X., Wang M., Cai L., Cen C. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Molecular and clinical oncology.* 2019;11(1):15–23. doi:10.3892/mco.2019.1854

8. Suter T. M., Ewer M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J.* 2013;34(15):1102–11. doi:10.1093/eurheartj/ehs181.

9. Manrique C. R., Park M., Tiwari N., Plana J. C. Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *Clin Med Insights Cardiol.* 2017; 11: 1–12. doi:10.1177/1179546817697.

10. Макаров Л. М., Комолятова В. Н., Куприянова О. О. Национальные российские рекомендации по применению методики холтеровского мониторирования в клинической практике. *Российский кардиологический журнал.* 2014;(2):6-71 doi:10.15829/1560-4071-2014-2-6-71

11. Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev.* 2011;37(4):300-11. doi:10.1016/j.ctrv.2010.11.001.

12. Jensen-Urstad K., Storck N., Bouvier F. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol. Scand.* 1997;160:235-241 doi: 10.1046/j.1365-201X.1997.00142.x

13. Reardon M., Malik M. Changes in heart rate variability with age. *PACE* 1996; 19: 1863-1866 doi:10.1111/j.1540-8159.1996.tb03241.x

14. Yeh E. T., Tong A. T., Lenihan D. J. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31 doi: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9.
15. Volkova M., Russell R. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(4):214-20. doi:10.2174/157340311799960645
16. Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(4):300-11. doi:10.1016/j.ctrv.2010.11.001.
17. Poręba M., Poręba R., Gac P. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with hematologic malignancies subjected to high-dose chemotherapy in the course of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(2):157-165. doi:10.1111/anec.12108
7. Cai, F., Luis M., Lin X., Wang M., Cai L., Cen C. Anthracycline-induced cardiotoxicity in the chemotherapy treatment of breast cancer: Preventive strategies and treatment. *Molecular and clinical oncology*. 2019;11(1):15-23. doi:10.3892/mco.2019.1854
8. Suter T. M., Ewer M. S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*. 2013;34(15):1102-11. doi:10.1093/eurheartj/ehs181.
9. Manrique C. R., Park M., Tiwari N., Plana J. C. Diagnostic strategies for early recognition of cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *Clin Med Insights Cardiol*. 2017;11:1-12. doi: 10.1177/1179546817697.
10. Makarov L. M., Komolyatova V. N., Kupriyanova O. A. National Russian guidelines on application of the methods of holter monitoring in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(2):6-71. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2014-2-6-71
11. Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(4):300-11. doi:10.1016/j.ctrv.2010.11.001.
12. Jensen-Urstad K., Storck N., Bouvier F. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol. Scand*. 1997;160:235-241 doi:10.1046/j.1365-201X.1997.00142.x
13. Reardon M., Malik M. Changes in heart rate variability with age. *PACE*. 1996; 19: 1863-1866 doi: 10.1111/j.1540-8159.1996.tb03241.x
14. Yeh E. T., Tong A. T., Lenihan D. J. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109(25):3122-31 doi: 10.1161/01.CIR.0000133187.74800.B9.
15. Volkova M., Russell R. Anthracycline Cardiotoxicity: Prevalence, Pathogenesis and Treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011; 7(4):214-20. doi:10.2174/157340311799960645
16. Senkus E., Jassem J. Cardiovascular effects of systemic cancer treatment. *Cancer Treat Rev*. 2011;37(4):300-11. doi:10.1016/j.ctrv.2010.11.001.
17. Poręba M., Poręba R., Gac P. Heart rate variability and heart rate turbulence in patients with hematologic malignancies subjected to high-dose chemotherapy in the course of hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2014;19(2):157-165. doi:10.1111/anec.12108

REFERENCES

1. Snegovoi A. V., Vitsenya M. V., Kopp M. V. Practical recommendations for correcting cardiovascular toxicity induced by chemotherapy and targeted agents *Journal of Malignant Tumours*. 2015; 4:369-78. (In Russ.) doi: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-418-427.
2. Zamorano J. L., Lancellotti P., Muñoz D. R. ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
3. Seliverstova D. V., Evsina O. V. Chemotherapy cardiotoxicity. *Russian Heart Journal*. 2016;15(1):50-7. (In Russ.) doi:10.18087/rhj.2016.1.2115
4. Gendlin G. E., Emelina E. I., Nikitin I. G. A modern view of cardiotoxicity cancer chemotherapy, involving anthracycline antibiotics. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;3 (143):145-54. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2017-3-145-154
5. Pai V. B., Nahata M. C. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention. *Drug Saf*. 2000;22(4):263-302. doi:10.2165/00002018-200022040-00002.
6. McGowan J. V., Chung R., Maulik A., Piotrowska I., Walker J. M., Yellon D. M. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(1):63-75. doi: 10.1007/s10557-016-6711-0

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО КОПЧИКОВОГО ХОДА

Золотухин Д. С., Сергийко С. В., Крочек И. В.

Кафедра общей и детской хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ЮУГМУ), 454092, ул. Воровского, 64, Челябинск, Россия

Для корреспонденции: Золотухин Дмитрий Сергеевич, ассистент кафедры общей и детской хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральской государственной медицинской академии», e-mail: as12er@mail.ru

For correspondence: Zolotukhin D. S., Assistant, Department of General and Pediatric Surgery, South Ural State Medical University, e-mail: as12er@mail.ru

Information about author:

Zolotukhin D. S., <https://orcid.org/0000-0003-2942-1450>

Sergiyko S. V., <https://orcid.org/0000-0001-6694-9030>

Krochek I. V., <https://orcid.org/0000-0001-7567-9030>

РЕЗЮМЕ

Пилонидальная болезнь – распространенное заболевание во всем мире, с широким спектром вариантов лечения, от различных вариантов иссечения кисты до применения лоскутных пластик. Хирургами со всего мира ведется поиск эффективных малотравматичных методов лечения эпителиального копчикового хода (ЭКХ). В данном обзоре отражены наиболее распространенные, современные традиционные и малоинвазивные методы лечения ЭКХ, используемые как в нашей стране, так и за её пределами. Анализ литературных данных показал большую вариабельность хирургических подходов в лечении данной патологии. В результате сложившейся ситуации, единый подход к хирургической тактике лечения эпителиального копчикового хода до сих пор не определен. Накопленный опыт использования хирургических лазерных технологий в лечении ЭКХ положительно зарекомендовал себя. Основным преимуществом внутритканевой лазерной термотерапии пилонидальных кист является минимальная травматизация тканей, приводящая к уменьшению длительности и выраженности болевого синдрома, снижению сроков нетрудоспособности, хорошему косметическому результату в сравнении с традиционными способами операций.

Ключевые слова: пилонидальная болезнь; пилонидальная киста; эпителиальный копчиковый ход; лазерная термотерапия.

MODERN METHODS OF TREATMENT OF THE PILONIDAL DISEASE

Zolotukhin D. S., Sergiyko S. V., Krochek I. V.

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

SUMMARY

Pilonidal disease is a common disease worldwide, with a wide range of treatment options, from various cyst excision options to patchwork. Surgeons from all over the world are looking for effective, low-traumatic methods of treating the epithelial coccygeal passage. This review reflects the most common, modern traditional and minimally invasive methods of pilonidal disease treatment used both in our country and abroad. Analysis of literature data showed a great variability of surgical approaches in the treatment of this pathology. As a result of this situation, a unified approach to the surgical tactics of treating the epithelial coccygeal passage has not yet been determined. The accumulated experience of using surgical laser technologies in the treatment of pilonidal disease has proven itself positively. The main advantage of interstitial laser thermotherapy of pilonidal cysts is minimal tissue trauma, leading to a decrease in the duration and severity of pain syndrome, a decrease in the period of disability, a good cosmetic result in comparison with traditional methods of surgery.

Key words: pilonidal disease; pilonidal cyst; epithelial coccygeal passage; laser thermotherapy.

Эпителиальный копчиковый ход (волосая киста – *cysta pilonidea*, эпителиальная киста копчика, задний пупок и т.д.) представляет собой подкожный канал, слепо заканчивающийся в копчиковой проекции, выстланный изнутри эпителием, содержащим волосяные фолликулы, железы наружной секреции (сальные), открывающийся одним или несколькими первичными отверстиями в области межъягодичной складки [1; 2]. Уже на протяжении практически 200 лет специалисты, зани-

мающиеся изучением и лечением пилонидальной болезни, не могут прийти к единому мнению относительно этиологии и патогенеза этого заболевания. Было высказано множество предположений, пытающихся пролить свет на данную проблему, но зачастую они приводили лишь к еще большей путанице, появлению терминологических неточностей, разногласий в подходах к лечению. Например, целый ряд отечественных авторов однозначно придерживается мнения о врожденной этиологии

ЭКХ [3; 4; 5; 6]. За рубежом, наоборот, абсолютное большинство исследователей пришли к мнению о приобретенной этиологии этой болезни [7; 8; 9].

За последние десятилетия появилось большое количество теорий происхождения эпителиального копчикового хода. Все эти теории можно условно разделить на следующие.

1. Эмпирические. Данные теории имеют историческое значение и, до настоящего времени, не имеют доказательной базы. По предположению Warren J.M. ЭКХ - это патологический рост волосяных мешочков копчиковой области. Малиновский Г.Ф. считал, что эпителиальный копчиковый ход является рудиментарным остатком желез Люшка.

2. Теории нейрогенного этиопатогенеза. Mallory F. G. считал ЭКХ с остаточной мозговой трубкой. Gage M. так же связывал ЭКХ с нейрогенными причинами происхождения. Tourneaux F. и Hermann G. J. придерживались теории копчикового мозгового остатка, т.е. считали, что пилонидальная киста – это просто рудимент спинной хорды.

3. Теории эктодермального этиопатогенеза. Немецкий патоморфолог Людвиг Ашофф в конце 19 века не без основания предполагал, что в процессе роста ребенка происходит втяжение кожи в области копчика за счет плотного прикрепления кожи в этом месте к надкостнице. Lannelongue O. считал, что при этом происходит инвагинация эктодермы на дне межъягодичной складки. Gussenbauer C., Crone E. и Fox S. L. нашли подтверждения данной теории в своих исследованиях. Stone H. B. выдвинул теорию уропигального происхождения. Newell R.L. считал, что в формировании ЭКХ играет роль механизм тракционного дивертикула. Английский гинеколог Tait L. предложил теорию «хвостовой связки» У эмбриона человека выявляется 9 копчиковых позвонков, из которых у взрослого человека остается 4-5. В процессе редукции остальных позвонков и может сформироваться копчиковый ход. Отечественные исследователи Раменский С. Б., Дульцев Ю. В. и Ривкин В. Л. так же придерживались в своих исследованиях этой теории.

4. Теории приобретенного этиопатогенеза появились относительно недавно. К ним относятся трихогенный помповый механизм Оганесян С. З., фолликулярно-ретенционная теория Vascom J. [10].

У всех этих теории есть свои преимущества и недостатки, и они имеют право на существование.

Пилонидальная болезнь - распространенная проблема во всем мире, с широким спектром вариантов лечения. Хотя эпителиальный копчиковый ход был описан уже более 150 лет назад [11], до сих пор во многих странах основным методом лечения данной патологии остается хирургическое,

включающие иссечение кисты, с применением пластических лоскутных техник.

Первым применил открытое иссечение ЭКХ Mayo H. в 1883 году. Образовавшаяся рана не ушивалась и велась открытым способом. Суть заключалась в иссечении копчикового хода в пределах здоровых тканей вместе с первичными и вторичными свищевыми отверстиями [12].

Компромиссное решение между ушиванием раны наглухо и ее открытым ведением, предложил McFee W. – иссечение ЭКХ с подшиванием краев раны ко дну. Не следует путать с марсупилизацией, предложенной Lahey F. еще в 1929 году [13]. Операция заключалась в рассечении ЭКХ, удалении только верхней его стенки. К оставленным же боковым стенкам хода и его дну подшиваются кожные края раны.

Большое внимание было уделено операциям с перемещением кожных лоскутов по Лимбергу [14], Z-пластике, V-Y пластике [15]. Эти операции используются для закрытия раны после иссечения ЭКХ, когда вследствие огромного раневого дефекта невозможно применение других оперативных методик.

Karydakis G.E. впервые предложил асимметричный способ лечения пациентов с ЭКХ. Суть способа заключалась в смещении послеоперационной раны из межъягодичной складки, на одну из ягодиц. Главным преимуществом данной методики стало снижение количества рецидивов заболевания [16].

В 1987 г. Vascom J.A. предложил свой способ оперативного лечения, при котором ходы иссекались в пределах здоровых тканей с формированием латерально смещенной раны с последующим иссечением участка кожи и смещением образовавшегося полнослойного лоскута в сторону, что в свою очередь способствовало уменьшению глубины межъягодичной складки [17].

В последующем эти две методики, подвергались различным модификациям [18]. В последние десятилетия в современную практику внедряется все большее количество малоинвазивных способов лечения ЭКХ [19]. По неизвестным причинам заболеваемость эпителиальным копчиковым ходом (ЭКХ) постоянно растёт в течение последних 50 лет, особенно у молодых мужчин из Европы и Северной Америки [20; 21]. Например, в немецкой когорте исследований количество больных увеличилось с 29 на 100 000 в 2000 г. до 48 на 100 000 в 2012 г., а общее число стационарных операций, связанных с ЭКХ, превысило количество вмешательств по поводу паховой грыжи [22].

В таблице 1 приведены основные существующие методы, описанные в литературе и применяемые для лечения пилонидальной болезни.

Таблица 1

Методы лечения ЭКХ описанные в литературе

Первичный открытый способ	Иссечение, закрытие с помощью вакуума (VAC), синусэктомия / иссечение, атипичное иссечение и любые другие первичные открытые подходы, («все в открытую рану») включая дополнительные меры, такие как эпипляция с помощью лазера, фенол, криотерапия, местная или системная антибиотикотерапия, плазма богатая тромбоцитами.
Первичное срединное закрытие	Любой доступ к первичному закрытию срединной линии, включая дополнительные меры, такие как лазер, фенол, криотерапия, местные антибиотики, дренаж, закрытие раны антибиотиками («все в закрытую рану»), системные антибиотики, плазма с высоким содержанием тромбоцитов в ране, но без использования техники ротации лоскута
Первичное ассиметричное закрытие	S-образная застёжка, D-образная застёжка, D-образный клапан, косое иссечение, подход Кастена и модифицированный подход Кастена
Каридакис/ Баском	Пластика Vascom и модифицированный подход пластики Vascom, подход Каридакиса и модифицированный подход Каридакиса,
Лимберг / Дюфурментель	Подход Лимберга и Дюфурментеля, а также их модификации, ромбовидный лоскут, каплевидный лоскут и z-пластика
Flaps (лоскутные способы)	Классический лоскут продвижения, лоскут ягодичной мышцы, лоскут VY-продвижения, лоскут бокового продвижения, локальный кожно-фасциальный лоскут, подъягодичный и двусторонний лоскут для продвижения ягодичных мышц, «lembo di lator», «ягодично-фасциальная пластика Коппа», ротационный лоскут, лоскут Шрудде-Оливари и другие лоскуты, включая комбинации.
Марсупиализация	Марсупиализация, описанная Обейдом, МакФи, Мучманном, ДеПрицио, Колпом и Буйе
Ограниченное иссечение	Кюретаж, дренирование, синустомия, синустомия и прижигание, прижигание и промывание, как описано Дортоном
Лазерное лечение	Первичные лазерные методики PiLaT (pilonidal disease laser treatment), SiLaT (Sinus Laser Therapy), pilonidal sinus destruction
Другие методы лечения	Техника Plug and Seton, а также эндоскопические доступы, криотерапия, инъекции гистаакрилового клея

В данном обзоре мы постарались отразить наиболее распространенные традиционные методы лечения эпителиального копчикового хода в нашей стране и за её пределами.

По мере того, как стали применяться современные малоинвазивные методы лечения ЭКХ, возник вопрос – какой же из существующих методов является наиболее оптимальным в плане уменьшения количества осложнений и рецидивов заболевания.

В 2008 году Швейцарский хирург С. Soll разработал и опубликовал статью о новом методе хирургического лечения, при котором иссечение ЭКХ производилось через два отдельных разреза с формированием подкожной раны. Эту операцию он назвал «синусэктомия». В 2011 году он опубликовывал результаты своего метода лечения, где указано о 93% выздоровивших больных. Из преимуществ автор выделяет значительное сокращение послеоперационного периода, быстрое заживление раны, высказывается о возможности выполнения операции в амбулаторных условиях [23].

Итальянский хирург Пьеркало Майнеро в 2013 году предложил малотравматичный способ удаления ЭКХ с применением фистулоскопа. Опираясь на опыт, приобретенный с помощью метода видеоассистированного лечения анальных свищей (VAAFT) [24], Мейнеро в 2011 году разработал эндоскопический метод лечения пилонидального синуса (EPSiT), который проводится под местной анестезией [25; 26]. EPSiT – малоинвазивная методика удаления компонентов пилонидальной кисты и свищевых ходов под контролем эндоскопа. В ряде исследований была доказана эффективность методики более чем у 95% пациентов [27; 28; 29; 30]. Данная процедура состоит из двух этапов: проведение диагностических исследований и оперативная фаза. Целью диагностического этапа является выявление анатомии пилонидального синуса и любых возможных вторичных трактов или абсцесса полости. Средняя линия или боковое внешнее отверстие удаляются путем создания круглого разреза около 0,5 см вокруг отверстия. Количество и место

разрезов варьируется в зависимости от наличия вторичных путей или абсцессов свища, поэтому в более сложных случаях может потребоваться два или три разреза. Используют фистулоскоп Мейнеро, имеющий окуляр под углом 8° с оптическим каналом, рабочими каналами диаметром 3,2 и 4,8 мм и оперативной длиной 18 см. Через первичное отверстие ЭКХ вводят 1% раствор маннитола для лучшего раскрытия свища. Затем вводят фистулоскоп, на экране которого четко отображаются волосы, участки некрозов и фибрин. Целью оперативного этапа является удаление содержимого и санация эпителиального копчикового хода. Для этого через операционный канал фистулоскопа Мейнеро вводят эндоскопические щипцы для того, чтобы полностью удалить все волосы и волосяные фолликулы, которые хорошо визуализируются на экране, что является основополагающим этапом в получении положительного результата. После чего в канал фистулоскопа вводится монополярный электрод для прижигания и удаления грануляционной ткани ЭКХ. Непрерывная струя раствора глицина-маннитола во время процедуры обеспечивает как четкое визуальное поле, так и устранение некротических “ожоговых” участков, которые хорошо вымываются через операционный канал фистулоскопа. Дополнительные свищевые ходы после этого обрабатываются кюретажем и прижиганием. После процедуры накладывается компрессионная повязка [31]. В первый послеоперационный день все пациенты возвращались к обычной повседневной деятельности. При этом болевой синдром, со слов автора, практически отсутствовал, хотя 9,7% пациентов нуждались в обычных анальгетиках. Среднее время восстановления трудоспособности составляло 2,5 дня. Авторы метода отмечают отсутствие осложнений в послеоперационном периоде. За время наблюдения в сроки до 12 месяцев полное заживление раны было отмечено у 237 пациентов (94,8%), все из которых вылечились в течение двух послеоперационных месяцев. Среднее время полного заживления раны составило 10,4 суток.

Giarratano G., Toscana C., Shalaby M. в 2013 так же применяли эндоскопическое оборудование при лечении копчиковых кист. Ими приведен статистический анализ завершеного лечения 77 пациентов (69 мужчин и 8 женщин, средний возраст - 23 года). Период наблюдения составил 25 месяцев (диапазон 17-40 месяцев). Продолжительность операции составила от 12 до 30 минут. Пациенты находились в хирургической клинике от 5 до 9 часов. Время восстановления трудоспособности не превышало 5 суток. Авторы отмечают отсутствие ранних послеоперационных осложнений, при этом у 8 % больных возник рецидив заболевания. В то же время удовлетворенность пациентов результатами операции составила 97% [32].

Emile S.H., Elfeki H., Shalaby M. в 2018 г. провели углубленный анализ публикаций в электронных базах данных, включая PubMed / Medline, Scopus, Embase и Cochrane library, касающихся использования эндовидеоаппаратуры в лечении ЭКХ. Основными критериями включения были: эффективность или неэффективность эндоскопической техники, рецидив эпителиального копчикового хода, послеоперационные осложнения и боль, время полного заживления и длительность нетрудоспособности. В обзор включены девять исследований с участием 497 пациентов. Средний возраст пациентов составил 24,8 года. Среднее время операции 34,7 мин. Во всех исследованиях операция проводилась в дневном стационаре. Средняя оценка боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в течение первой недели составила 1,35. Неудача метода была зафиксирована у 40 (8,0%) пациентов. Из них, у 20 (4,0%) пациентов после операции улучшения не отмечено (так называемый стойкий ЭКХ), а у 20 оперированных (4,0%) развился рецидив. При этом - средневзвешенная частота отказов метода составила 6,3%, средневзвешенная частота осложнений составила 1,1%, среднее время полного заживления составило 32,9 дня, а среднее время возвращения к работе - 2,9 дня. Авторами сделан вывод, что эндоскопическое лечение копчиковой кисты - перспективный и безопасный метод. Основными преимуществами эндоскопического лечения по сравнению с традиционным хирургическим вмешательством являются минимальная послеоперационная боль, быстрое заживление и короткое время для возвращения к работе и повседневной деятельности [33; 34].

Другим направлением малоинвазивной хирургии ЭКХ стали технологии с использованием высокоэнергетических лазеров. В настоящее время лазерное излучение широко применяется при лечении многих заболеваний. Этому способствовала разработка современных высокоэнергетических лазеров, обеспечивающих доставку излучения непосредственно к патологическому очагу по гибким световодам, что позволило активно использовать их для проведения внутритканевых и внутриполостных лечебных манипуляций, а благодаря современному ультразвуковому оборудованию появилась возможность визуализации и контроля за процессом лечения многих кистозных образований: гигром, бурситов, кист различных локализаций [35].

В 2017 году M.J. Suarez Valladares применил лазер для склерозирования эпителиальных копчиковых ходов. Показаны хорошие результаты, но в статье фигурируют лишь 6 пациентов, что лишает возможности составить однозначное мнение о методе [36].

Muhammad A. Albahadili (2016) привел анализ результатов лечения пяти пациентов в возрасте от 17 до 25 лет ($20,6 \pm 2,58$) с предварительным диагнозом: пионидальный синус. В ходе хирургического вмешательства полость эпителиального копчикового хода была обработана диодным лазером с длиной волны 980 мкм. К сожалению, в работе не указаны параметры лазерного излучения, использованные автором.

Перед операцией проводилось УЗИ копчиковой зоны для определения размеров копчикового хода и наличия его ответвлений. Средняя длина синуса составляла 5 см, один из пациентов имел рецидивирующий ЭКХ после хирургического вмешательства. Автор отметил, что среднее время операции составило 10,1 минут (диапазон 6.10-14.10 минут). Все больные были осмотрены на следующий день после процедуры, а затем еженедельно. У одного из пяти оперированных пациентов в послеоперационном периоде отмечалось гнойное отделяемое из раны на 9 день, по поводу чего были применены антибактериальные препараты (ципрофлоксацин и метронидазол). Полностью рана эпителизовалась через 21 день после лазерного воздействия. Среднее время эпителизации послеоперационных ран составило 10,4 дней [37].

Alferink M., Atmowihardjo L., Smeenk в Нидерландах внедрили новую методику лечения с использованием лазерного излучения (Sinus Laser-Assisted Closure, SiLaCTM, Biolitec, Германия). Во время этого малоинвазивного вмешательства, энергия излучения, доставляемая с помощью лазерного световода, вызывает деструкцию пионидной кисты и синусового хода. Авторы изучили результаты лечения 50 пациентов, оперированных по этой методике в период с февраля 2017 по декабрь 2017 года (средняя продолжительность наблюдения составила 120 дней). Первоначальный показатель выздоровления составил 92% (45 из 50 пациентов). Осложнений во время или после операции не отмечено. Средняя удовлетворенность пациентов по 10-балльной шкале составила 9,0 баллов. 13 пациентов из 50 не нуждались в обезболивании, а 37 анальгетики применяли только в первые сутки. При этом 32 больным анальгетики применялись только в первую неделю, а 10 – в течение 2 недель [38].

В Хорватии в 2019 Romic I., Moric T., Bruketa T. в ходе своего исследования проанализировали результаты лечения 12 пациентов, получавших лазерное лечение в университетской больнице в отделении дневной хирургии. Период наблюдения составил 12 месяцев. Ни у одного из пациентов ранее не было проведено радикального оперативного лечения, но у пяти из них ранее был вскрыт пионидальный абсцесс. У 8 пациентов оперативное лечение проведено под местной анестезией, а у 4 пациентов

применялось общее обезбоживание. Пациенты были выписаны через 4-8 часов после операции. Частота рецидивов в течение одного года составила 1(8%). Осложнение, в форме абсцесса возникло у одного пациента на 3-й день после операции, который был успешно излечен с помощью вскрытия, дренирования и антибиотикотерапии. Средняя продолжительность полного закрытия свища составила 28 дней (в диапазоне от 12 до 41 дней). Большинство пациентов 11(92%) были довольны общим косметическим результатом через 1 год [39].

Dessily M., Charara F. ретроспективно изучили результаты лечения 40 пациентов, прооперированных по этой методике в период с сентября 2014 г. по сентябрь 2015 г. Средний период наблюдения составил 234 дня (в диапазоне от 92 до 316 дней). Мужчин было 33, женщин - 7. Средний возраст пациентов составил 25,2 года (15-46). Частота рецидивов составила 1 (2,9%). Длительность госпитализации для всех пациентов составила 1 день без повторной госпитализации в течение всего периода наблюдения. Средняя продолжительность заживления раны составила 18,6 дней (2-35). Средняя продолжительность приема обезбоживающих препаратов составила 4,9 дня (0-14). У четырех пациентов возникли осложнения: 2 (5%) гематомы и 2 (5%) абсцесса которые были купированы медикаментозно [40].

Georgios K. Georgiou использовал лазерное лечение пионидальной болезни (PiLaT) в амбулаторных условиях под местной анестезией. Исследование проходило в частном медицинском центре Яссы, Янина, Греция, с апреля 2015 года по декабрь 2016 года, с использованием диодного лазера 1,470 нм (BioLitec, Германия). Доставка энергии излучения осуществлялось посредством кварцевого световода, помещенного в пионидальную кисту. Пациенты были выписаны через полчаса после завершения процедуры. Оценивались показатели боли [визуально-аналоговая шкала (ВАШ)], осложнения и удовлетворенность пациентов. Наблюдение длилось 12 месяцев. Из 60 пациентов, 51 мужчина и 9 женщин, средний возраст 22,7 года (диапазон 15-58). Полная эпителизация кисты и всего копчикового синуса была зарегистрирована у 55 из 60 пациентов (92% успеха). Оценка боли по ВАШ была низкой, серьезных осложнений зарегистрировано не было. Выздоровление было достигнуто через 25,4 дня (диапазон 17-40), а 53,3% пациентов смогли вернуться к работе в тот же день (остальные в течение 3 дней). Тем не менее, у 4 пациентов свищ не эпителизовался, а у 1 пациента возник рецидив через 5 месяцев. Эти пациенты были успешно вылечены с помощью повторной лазерной процедуры, за исключением одного, который отказался от повторного вмешательства. Общая удовлетворенность пациентов составила 98% [41].

Dessily, M., Dziubeck, M., Chahidi, E. провели лечение пилонидальной болезни 200 пациентов с помощью лазера (SiLaC). Проспективное исследование было проведено с марта 2015 года по август 2017 года. Послеоперационное наблюдение проводилось в поликлинике каждые 2 недели в течение 2 месяцев. В марте 2018 года пациенты были опрошены по почте или телефону для оценки долгосрочных рецидивов. Установлено, что у 94% больных длительность заживления раны составила в среднем $19,5 \pm 14,4$ дня, продолжительность операции $9,4 \pm 2,6$ мин., а потребность в послеоперационной анальгетической терапии составила $4,72 \pm 5,64$ дня. Послеоперационные осложнения (15%) были преимущественно инфекционными (9,5%). 77,5% респондентов ответили на вопросники по почте / телефону о рецидиве. Частота рецидивов составила 14,9%. Среднее время до рецидива составило $193,5 \pm 87,19$ дня. Авторы считают, что SiLaC – это эффективная, простая в выполнении, воспроизводимая и практически безболезненная процедура. Факторами, влияющими на рецидив, являются наличие вторичных отверстий и послеоперационных инфекционных осложнений [42].

В последние годы в нашей стране все чаще публикуются сообщения об успешном применении лазерных технологий в лечении эпителиального копчикового хода. Полученные отечественными исследователями результаты, в целом, сопоставимы с опубликованными в мировой литературе [43; 44]. Большинство авторов сходятся во мнении о том, что лазерные технологии положительно зарекомендовали себя, обеспечивая высокую эффективность, малоинвазивность, снижение сроков нетрудоспособности, уменьшение длительности и выраженности болевого синдрома и хороший косметический результат, по сравнению с традиционными операциями [45].

Таким образом, анализ литературных данных демонстрирует многовекторность мнений авторов относительно хирургической тактики у больных ЭКХ. В результате сложившейся ситуации, единый подход к повседневной хирургической тактике лечения эпителиального копчикового хода до сих пор не определен. Проблема разработки и внедрения новых хирургических способов лечения пилонидальной болезни имеет большую историю, но, несмотря на это, все еще остается актуальной и в наши дни.

Выбор оперативного вмешательства с использованием современных малоинвазивных лазерных технологий должен быть основан на четком представлении о том, что происходит в полости эпителиального копчикового хода в момент и после хирургического вмешательства. До настоящего времени в литературе нет данных о температурных полях, состоянии микроциркуляции, морфологи-

ческих и бактериологических изменениях в полости и стенках эпителиального копчикового хода в момент и после применения различных видов лазерного излучения. Долгосрочное наблюдение за пациентами для изучения отдаленных результатов лечения в настоящее время продолжается.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. Семионкин Е. И. Колопроктология (Учебное пособие). М: ИД Медпрактика–М.; 2004.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению взрослых пациентов с эпителиальным копчиковым ходом / Составлены экспертной группой «Ассоциации колопроктологов России». Доступно по http://www.gnck.ru/rec/recommendation_ekh.pdf. Ссылка активна на 03.06.2021.
3. Раменский С. Б. Эпителиальные кисты и ходы крестцово-копчиковой области. Вестн. хир. 1960;(2):101–4
4. Дульцев Ю.В., Ривкин В.Л. Эпителиальный копчиковый ход. Москва: Медицина, 1988.
5. Абдоминальная хирургия. Национальное руководство: краткое издание. Под ред. И. И. Затевахиной, А. И. Кириенко, В. А. Кубышкина: Издательство ГЭОТАР-Медиа: 2016:510-517.
6. Табидзе Д. Л., Саенко В. В. Опыт радикального лечения пилонидальной кисты (эпителиального копчикового хода) методом Vascom II (cleft-lift). Хирургия України. 2016;4:63-66.
7. Vascom J., Vascom T. Failed pilonidal surgery: new paradigm and new operation leading to cures. Arch Surg. 2002;137(10):1146-1151.
8. Khanna A., Rombeau J. L. Pilonidal Disease. Clin Colon Rectal Surg. 2011;24(1):46-53.
9. Al-Khamis A., McCallum I., King P. M., Bruce J. Healing by primary versus secondary intention after surgical treatment for pilonidal sinus. Cochrane Database Syst Rev.2010(1):3. doi:10.1002/14651858.CD006213.pub3.
10. Поверин Г.В., Евдокимов А. Н. Кисты копчика у детей (клиника, диагностика и хирургическое лечение). Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии; 2019;9(2):105–120.
11. Chia C., L., K, Tay V. W. Y., Mantoo S. K., Endoscopic pilonidal sinus treatment in the Asian population. Surg. Laparosc. Endosc Percutan Techn. 2015;25:95-97.
12. Yildar M., Cavdar F., Yildiz M. The Evaluation of a Modified Dufourmental Flap after S-Type Excision for Pilonidal Sinus Disease. Scientific World Journal. 2013;123:45-47.

13. Lahey F. H. An operation for pilonidal sinus. *Surg. Gynec. Obst.* 1929;48:109-111.
14. Kaplan M., Ozcan O., Bilgic E. Distal scar-to-midline distance in pilonidal Limberg flap surgery is a recurrence-prompting factor: A multicenter, case-control study. *Am J Surg.* 2017; 214(5):811-819.
15. Dolen U. C. Innovation in the Planning of V-Y Rotation Advancement Flaps: A Template for Flap Design. *Arch Plast Surg.* 2017;56(2):105-120.
16. Karydakis G. E. New approach to the problem of pilonidal sinus. *Lancet.* 1973;78(43): 1414-1415.
17. Bascom J. U. Repeat pilonidal operations. *Am. J. Surg.* 1987;59(4):154.
18. Sewefy A. M., Hassanen A., Atyia M. Karydakis Flap With Compressing Tie-over Interrupted Sutures Without Drain versus Standard Karydakis for Treatment of Sacrococcygeal Pilonidal Sinus Disease. *Dis Colon Rectum.* 2017;60(5):514-520.
19. Doll D. Pilonidal Disease Surgery Needs More Off-Midline Closure Education. *World J Surg.* 2017;41(6):1147-1148. doi:10.1007/s00268-016-3809-2.
20. Allen-Mersh T. G. Pilonidal sinus: finding the right track for treatment. *Br J Surg.* 1990;77(6):123-132.
21. Evers T. Trends in incidence and long-term recurrence rate of pilonidal sinus disease and analysis of associated influencing factors. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2011;49(6):799-803.
22. Luedi M. M., Kauf P., Evers T., Sievert H., Doll D. Impact of spinal versus general anesthesia on postoperative pain and longterm recurrence after surgery for pilonidal disease. *Journal of clinical anesthesia* 2016;33:236-242. doi:10.1016/j.jclinane.2016.03.061.
23. Soll C., Dindo D., Steinemann D. Sinusectomy for primary pilonidal sinus: less is more. *Surge-ru.* 2011;150(5):996-1001. doi:10.1016/j.surg.2011.06.019.
24. Emile S., Elfeki H., Shalaby M., Sakr A. A Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT). *Surg Endosc.* 2018;32: 2084-2093. doi:10.1007/s00464-017-5905-2.
25. Meinero P., Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech. Coloproctol.* 2011;15:417-22. doi:10.1007/s10151-011-0802-5.
26. Meinero P., Mori L., Gasloli G. Endoscopic pilonidal sinus treatment (E. P. Si.T.). *Tech. Coloproctol.* 2014;(389)18:92. doi:10.1007/s10151-013-1016-9.
27. Milone M., Musella M., Di Spiezio Sardo A., Bifulco G., Salvatore G., Sosa Fernandez L., Bianco P., Zizolfi B., Nappi C., Milone F. Video-assisted ablation of pilonidal sinus: a new minimally invasive treatment: a pilot study. *Surgery* 2014;155(3):562-566. doi:10.1016/j.surg.2013.08.021.24300343.
28. Milone M., Bianco P., Musella M., Milone F. (2014) A technical modification of video-assisted ablation for recurrent pilonidal sinus. *Colorectal Dis* 2014;16(11):404-406. doi:10.1111/codi.12770.
29. Chia C., Tay V., Mantoo S. Endoscopic pilonidal sinus treatment in the Asian population. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2015;25(3):95-97. doi:10.1097/SLE.0000000000000131.
30. Milone M., Fernandez L., Musella M., Milone F. Safety and efficacy of minimally invasive video-assisted ablation of pilonidal sinus: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 2015;151(6):547-553.
31. Kepenekci I., Demirkan A., Celasin H. Unroofing and curettage for the treatment of acute and chronic pilonidal disease. *World J. Surg.* 2010;(153)34:7. doi:10.1007/s00268-009-0245-6.
32. Giarratano G., Toscana C., Shalaby M., Buonomo O., Petrella G., Sileri P. Endoscopic pilonidal sinus treatment: long-term results of a prospective series. *Journal of the Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons.* 2017;21(3): 43. doi:10.4293/JLS.2017.00083.
33. Emile S.H., Elfeki H., Shalaby M. Endoscopic pilonidal sinus treatment: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2018;32:3754-3762. doi:10.1007/s00464-018-6157-5.
34. Esposito C., Izzo S., Turrà F., Cerulo M., Severino G., Settini A., Iannazzone M., Masieri L., Cortese G., Escolino M. J. Pediatric endoscopic pilonidal sinus treatment, a revolutionary technique to adopt in children with pilonidal sinus fistulas: our preliminary experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2018;28(3):359-363. doi:10.1089/lap.2017.0246
35. Крочек И. В., Сергийко С. В., Яицев С. В. УЗИ-контролируемая внутриполостная лазерная облитерация эпителиального копчикового хода. *Уральский медицинский журнал.* 2016;140(7):152-155.
36. Suarez Valladares M. J. Laser Nd: YAG to treat primary pilonidal cysts: an alternative treatment *Br J Dermatol.* 2017;56(3):56-59. doi:10.1111/bjd.15929
37. Muhammad A., Albahadili Ammar W., Majeed: Pilonidal Sinus Management Using 980 nm Diode Laser. *Journal of Health, Medicine and Nursing.* 2016;33: 35-41.
38. Alferink M., Atmowihardjo L., Smeenk R., Cadanova D., Schouten R. Pilonidal Disease Laser Therapy: Short Term Results of an Observational Cohort Study. *World J Surg Surgical Res.* 2019;2:1143.
39. Romić I., Morić T., Bruketa T., Bogdanic B. Laser treatment of pilonidal sinus: Our first experience at the Day Surgery Unit in a University Hospital Centre Zagreb. *Pilonidal Sinus Journal.* 2019;5(2): 17-18.
40. Dessily M., Charara F., Ralea S., Allé J-L. Pilonidal sinus destruction with a radial laser probe: technique and first Belgian experience. *Acta Chirurgica Belgica.* Informa UK Limited. 2017;117(3):164-168. doi:10.1080/00015458.2016.1272285.

41. Georgiou GK. Outpatient laser treatment of primary pilonidal disease : the PiLaT technique. *Techniques in Coloproctology*. Springer Science and Business Media LLC. 2018;22(10):773-778. doi:10.1007/s10151-018-1863-5.

42. Dessily M., Dziubeck M., Chahidi E. The SiLaC procedure for pilonidal sinus disease: long-term outcomes of a single institution prospective study. *Tech Coloproctol* 2019;23: 1133–1140. doi:10.1007/s10151-019-02119-2.

43. Хубезов Д. А. Хирургическое лечение пилонидальной болезни (обзор литературы). *Колопроктология*. 2018;(4):79-88. doi:10.33878/2073-7556-2018-0-4-79-88.

44. Хубезов Д. А., Луканин Р. В., Кротков А. Р., Огорельцев А. Ю., Серебрянский П. В., Юдина Е. А. Результаты лазерной облитерации в хирургическом лечении эпителиального копчикового хода. *Колопроктология*. 2020;72(2): 91-103. doi:10.33878/2073-7556-2020-19-2-91-103.

45. Stauffer V. K., Luedi M. M., Kauf P. Common surgical procedures in pilonidal sinus disease: A meta-analysis, merged data analysis, and comprehensive study on recurrence. *Sci Rep*. 2018;8:3058. doi:10.1038/s41598-018-20143-4.

REFERENCES

1. Semionkin E. I. *Coloproctology (textbook)*. M: ID Medpraktika - M., 2004. (In Russ.).

2. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of adult patients with pilonidal disease/ Compiled by the expert group of the «Association of Coloproctologists of Russia». (In Russ.). Available at: http://www.gnck.ru/rec/recommendation_ekh.pdf. Accessed 03.06.2021.

3. Ramensky S. B. Epithelial cyst and moves sacrococcygeal region. *Journal of surgery*. 1960; 2:101–4. (In Russ.).

4. Duĭ'tsev Iu.V., Rivkin V.L. Epitelial'nyi kopchikovyi khod [Epithelial coccygeal meatus]. Moscow, Meditsina Publ., 1988;126. (In Russ.).

5. Abdominal surgery. National manual: short edition. Ed. I. I. Zatevakhina, A. I. Kirienko, V. A. Kubyshkina.: Publishing house GEOTAR-Media. 2016:510-517. (In Russ.).

6. Tabidze D. L., Saenko V. V. Experience of radical treatment of a pilonidal cyst (epithelial coccygeal passage) using the Bascom II (cleft-lift) method. *Hirurgiya of Ukraine*. 2016;4:63-66.

7. Bascom J., Bascom T. Failed pilonidal surgery: new paradigm and new operation leading to cures. *Arch Surg*. 2002;137(10):146-1151.

8. Khanna A., Rombeau J. L. Pilonidal Disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2011-24 (1):46-53.

9. Al-Khamis A., McCallum I., King P. M., Bruce J. Healing by primary versus secondary intention after surgical treatment for pilonidal sinus. *Cochrane*

Database Syst Rev. 2010(1):3. doi:10.1002/14651858.CD006213.

10. Poverin G. V., Evdokimov A. N. Coccyx cysts in children (clinical picture, diagnosis and surgical treatment). *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Reanimatology*. 2019;9(2):105-120. (In Russ.).

11. Chia C., L., K, Tay V. W. Y., Mantoo S. K., Endoscopic pilonidal sinus treatment in the Asian population. *Surg. Laparosc. Endosc Percutan Techn*. 2015;25:95-97.

12. Yildar M., Cavdar F., Yildiz M. The Evaluation of a Modified Dufourmental Flap after S-Type Excision for Pilonidal Sinus Disease. *Scientific World Journal*. 2013;123:45-47.

13. Lahey F. H. An operation for pilonidal sinus. *Surg. Gynec. Obst*. 1929;48:109-111.

14. Kaplan M., Ozcan O., Bilgic E. Distal scar-to-midline distance in pilonidal Limberg flap surgery is a recurrence-prompting factor: A multicenter, case-control study. *Am J Surg*. 2017; 214(5):811-819.

15. Dolen U. C. Innovation in the Planning of V-Y Rotation Advancement Flaps: A Template for Flap Design. *Arch Plast Surg*. 2017;56 (2):105-120

16. Karydakis G. E. New approach to the problem of pilonidal sinus. *Lancet*. 1973;78(43): 1414-1415.

17. Bascom J. U. Repeat pilonidal operations. *Am. J. Surg*. 1987;59(4):154.

18. Sewefy A. M., Hassanen A., Atya M. Karydakis Flap With Compressing Tie-over Interrupted Sutures Without Drain versus Standard Karydakis for Treatment of Sacrococcygeal Pilonidal Sinus Disease. *Dis Colon Rectum*. 2017;60(5):514-520.

19. Doll D. Pilonidal Disease Surgery Needs More Off-Midline Closure Education. *World J Surg*. 2017;41(6):1147-1148. doi:10.1007/s00268-016-3809-2.

20. Allen-Mersh T. G. Pilonidal sinus: finding the right track for treatment. *Br J Surg*. 1990; 77(6):123-132.

21. Evers T. Trends in incidence and long-term recurrence rate of pilonidal sinus disease and analysis of associated influencing factors. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2011;49(6):799-803.

22. Luedi M. M., Kauf P., Evers T., Sievert H., Doll D. Impact of spinal versus general anesthesia on postoperative pain and longterm recurrence after surgery for pilonidal disease. *Journal of clinical anesthesia* 2016;33:236-242. doi:10.1016/j.jclinane.2016.03.061

23. Soll C., Dindo D., Steinemann D. Sinusectomy for primary pilonidal sinus: less is more. *Surge-ru*. 2011;150(5):996-1001. doi:10.1016/j.surg.2011.06.019.

24. Emile S., Elfeki H., Shalaby M., Sakr A. A Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of video-assisted anal fistula treatment (VAAFT). *Surg Endosc*. 2018;32: 2084-2093. doi:10.1007/s00464-017-5905-2.

25. Meinero P., Mori L. Video-assisted anal fistula treatment (VAAFT): a novel sphincter-saving procedure for treating complex anal fistulas. *Tech. Coloproctol.* 2011;15:417-22. doi:10.1007/s10151-011-0802-5.
26. Meinero P., Mori L., Gasloli G. Endoscopic pilonidal sinus treatment (E. P. Si.T.). *Tech. Coloproctol.* 2014;(389)18:92. doi:10.1007/s10151-013-1016-9
27. Milone M., Musella M., Di Spiezio Sardo A., Bifulco G., Salvatore G., Sosa Fernandez L., Bianco P., Zizolfi B., Nappi C., Milone F. Video-assisted ablation of pilonidal sinus: a new minimally invasive treatment: a pilot study. *Surgery* 2014;155(3):562-566. doi:10.1016/j.surg.2013.08.021.24300343
28. Milone M., Bianco P., Musella M., Milone F. (2014) A technical modification of video-assisted ablation for recurrent pilonidal sinus. *Colorectal Dis* 2014;16(11):404-406. doi:10.1111/codi.12770
29. Chia C., Tay V., Mantoo S. Endoscopic pilonidal sinus treatment in the Asian population. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2015;25(3):95-97. doi:10.1097/SLE.0000000000000131
30. Milone M., Fernandez L., Musella M., Milone F. Safety and efficacy of minimally invasive video-assisted ablation of pilonidal sinus: a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2015;151(6):547-553.
31. Kepenekci I., Demirkan A., Celasin H. Unroofing and curettage for the treatment of acute and chronic pilonidal disease. *World J. Surg.* 2010;(153)34:7. doi:10.1007/s00268-009-0245-6
32. Giarratano G., Toscana C., Shalaby M., Buonomo O., Petrella G., Sileri P. Endoscopic pilonidal sinus treatment: long-term results of a prospective series. *Journal of the Society of Laparoscopic & Robotic Surgeons.* 2017;21(3): 43. doi:10.4293/JLS.2017.00083
33. Emile S.H., Elfeki H., Shalaby M. Endoscopic pilonidal sinus treatment: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc.* 2018;32:3754-3762. doi:10.1007/s00464-018-6157-5.
34. Esposito C., Izzo S., Turrà F., Cerulo M., Severino G., Settini A., Iannazzone M., Masieri L., Cortese G., Escolino M. J. Pediatric endoscopic pilonidal sinus treatment, a revolutionary technique to adopt in children with pilonidal sinus fistulas: our preliminary experience. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2018;28(3):359-363. doi:10.1089/lap.2017.0246.
35. Krochek I. V., Sergiyko S. V., Yaitsev S. V. Ultrasound-controlled intracavitary laser obliteration of the epithelial coccygeal passage. *Ural Medical Journal.* 2016;140(7):152-155. (In Russ.).
36. Suarez Valladares M. J. Laser Nd: YAG to treat primary pilonidal cysts: an alternative treatment *Br J Dermatol.* 2017;56(3):56-59.
37. Muhammad A., Albahadili Ammar W., Majeed: Pilonidal Sinus Management Using 980 nm Diode Laser. *Journal of Health, Medicine and Nursing ISSN 2422-8419 An International Peer-reviewed Journal.* 2016;33:35-41.
38. Alferink M., Atmowihardjo L., Smeenk R., Cadanova D., Schouten R. Pilonidal Disease Laser Therapy: Short Term Results of an Observational Cohort Study. *World J Surg Surgical Res.* 2019;2:1143.
39. Romić I., Morić T., Bruketa T., Bogdanic B. Laser treatment of pilonidal sinus: Our first experience at the Day Surgery Unit in a University Hospital Centre Zagreb. *Pilonidal Sinus Journal.* 2019;5(2):17-18.
40. Dessily M., Charara F., Ralea S., Allé J-L. Pilonidal sinus destruction with a radial laser probe: technique and first Belgian experience. *Acta Chirurgica Belgica. Informa UK Limited.* 2017;117(3):164-168. doi:10.1080/00015458.2016.1272285.
41. Georgiou GK. Outpatient laser treatment of primary pilonidal disease : the PiLaT technique. *Techniques in Coloproctology. Springer Science and Business Media LLC.* 2018;22(10):773-778. doi:10.1007/s10151-018-1863-5
42. Dessily M., Dziubeck M., Chahidi E. The SiLaC procedure for pilonidal sinus disease: long-term outcomes of a single institution prospective study. *Tech Coloproctol* 2019;23: 1133-1140. doi:10.1007/s10151-019-02119-2
43. Khubezov D. A. Surgical treatment of pilonidal disease (literature review). *Coloproctology.* 2018;(4):79-88. (In Russ.). doi:10.33878/2073-7556-2018-0-4-79-88
44. Khubezov D. A., Lukanin R. V., Krotkov A. R., Ogoreltsev A. Yu., Serebryansky P. V., Yudina E. A. Results of laser obliteration in the surgical treatment of epithelial coccygeal passage. *Coloproctology.* 2020;72(2):91-103. (In Russ.). doi:10.33878/2073-7556-2020-19-2-91-103.
45. Stauffer V. K., Luedi M. M., Kauf P. Common surgical procedures in pilonidal sinus disease: A meta-analysis, merged data analysis, and comprehensive study on recurrence. *Sci Rep.* 2018;8:3058. doi:10.1038/s41598-018-20143-4.

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ИНГИБИТОРОВ P2Y12 РЕЦЕПТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С ИНВАЗИВНОЙ СТРАТЕГИЕЙ ВЕДЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

Кошукова Г. Н., Доля Е. М., Гаффарова А. С., Гаффаров Н. С., Заяева А. А.

Кафедра внутренней медицины № 2, Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина 5/7, Симферополь, Россия

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Russian Federation, Republic of Crimea, 295006, Simferopol, 5/7, Lenin Avenue

Для корреспонденции: Доля Елена Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины № 2, e-mail: dolyalena@yandex.ru

For correspondence: Elena M. Dolya, PhD, Department of Internal Medicine number 2, Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, e-mail: dolyalena@yandex.ru

Information about authors:

Koshukova G. N., <https://orcid.org/0000-0002-7467-7191>

Dolya E. M., <https://orcid.org/0000-0002-0766-3144>

Gaffarova A. S., <https://orcid.org/0000-0001-8757-9585>

Gaffarov N. S., <https://orcid.org/0000-0002-0665-6874>

Zayayeva A. A., <https://orcid.org/0000-0001-8638-0216>

РЕЗЮМЕ

Двойная антитромбоцитарная терапия, включающая применение ацетилсалициловой кислоты и ингибиторов P2Y12 рецепторов тромбоцитов, входит в стандарты лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которым было проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). Пероральными ингибиторами P2Y12 рецепторов, применяемыми в качестве компонента ДАТТ, являются клопидогрел, прасугрел и тикагрелор. Целью настоящего обзора является определение наиболее эффективного и безопасного ингибитора P2Y12 рецепторов для лечения ОКС у пациентов с инвазивной стратегией лечения. В исследовании TRITON проводилось сравнение эффективности и безопасности клопидогрела и прасугрела, в результате чего была доказана достоверно более высокая эффективность относительно снижения риска достижения первичной конечной точки (включающая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт), но одновременно в группе больных прасугрела была зафиксирована достоверно более высокая частота больших кровотечений. Сравнение эффективности и безопасности клопидогрела и тикагрелора проводилось в исследовании PLATO, где была доказана эффективность тикагрелора в снижении смерти от сердечно-сосудистых причин и инфаркта миокарда, при этом безопасность препаратов в сравниваемых группах оказалось сопоставимой. В последнем исследовании ISAR-REACT 5 доказана более высокая эффективность прасугрела по сравнению с тикагрелором в снижении риска достижения комбинированной первичной конечной точки при сопоставимой безопасности в отношении риска развития больших кровотечений. Исходя из представленных данных, наиболее эффективным препаратом среди ингибиторов P2Y12 рецепторов в качестве компонента ДАТТ для пациентов с ОКС с инвазивной стратегией лечения является прасугрел, а наиболее безопасным – клопидогрел, применение которого может быть рассмотрено у пожилых пациентов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, двойная антитромбоцитарная терапия, клопидогрел, прасугрел, тикагрелор.

EFFECTIVENESS AND SAFETY COMPARISON OF P2Y12 RECEPTOR INHIBITORS IN PATIENTS WITH INVASIVE STRATEGY FOR ACUTE CORONARY SYNDROME

Koshukova G. N., Dolya E. M., Gaffarova A. S., Gaffarov N. S., Zayayeva A. A.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

Dual antiplatelet therapy (DAPT) using of acetylsalicylic acid and antagonists of platelet's P2Y12 receptors is included in standards for treatment of patients with acute coronary syndrome (ACS) who underwent percutaneous coronary intervention (PCI). Clopidogrel, prasugrel, and ticagrelor are the P2Y12 receptor inhibitors used as a component of DAPT. The aim of this review is to determine the most effective and the safest P2Y12 receptor inhibitor for treating patients with an invasive treatment strategy of ACS. The TRITON study compared clopidogrel and prasugrel efficacy and safety had demonstrated a significantly higher efficiency in reducing the risk of reaching the primary endpoint (including cardiovascular death, myocardial infarction and stroke) for prasugrel, but at the same time, the prasugrel group was reliably recorded higher rate of major bleeding. Comparison of the efficacy and safety of clopidogrel and ticagrelor was carried out in the PLATO study, where ticagrelor was shown to be more effective in reducing cardiovascular deaths and myocardial infarction, while the safety of the drugs was comparable. A subsequent ISAR-REACT 5 study proved higher efficacy of prasugrel compared to ticagrelor in reducing the risk of reaching a primary endpoint with comparable safety to the major bleeding

risk. Baseline data represents that the most effective drug among P2Y₁₂ receptor inhibitors as a component of DAPT for patients with an invasive treatment strategy is prasugrel, and the safest is clopidogrel, which can be considered in elderly patients.

Key words: acute coronary syndrome, dual antiplatelet therapy, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor.

Стандартом лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), которые подверглись чрескожному коронарному вмешательству (ЧКВ), является двойная антитромбоцитарная терапия (ДАТТ), включающая препараты ацетилсалициловой кислоты и оральных антагонистов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов [1; 2]. Проведение ДАТТ направлено на снижение риска сердечно-сосудистых событий, повторного тромбообразования, включая тромбозы стента, и глобально – на увеличение продолжительности жизни и уменьшения смертности пациентов с ОКС [3; 4; 5].

Первым пероральным антагонистом P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов является клопидогрел. По химической структуре клопидогрел относится к представителю тиенопирединов второго поколения. Клопидогрел – это неактивное пролекарство, и биоактивация его происходит с участием ферментных систем цитохрома P450 в печени [6; 7]. До 85% клопидогрела метаболизируется в неактивное вещество SR26334, и только 15% вещества подвергаются дальнейшей двухступенчатой биоактивации: на первом этапе образуется 2-оксо-клопидогрель, и только на втором этапе активный метаболит R-130964 [8].

В связи с эффективностью и относительной безопасностью клопидогрел длительное время применялся в качестве компонента ДАТТ. Несмотря на проведение ДАТТ, частота тромбирования стента, рецидивы и повторные эпизоды инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, перенесших ЧКВ, оставалась высокой. Резистентность к лечению клопидогрелом может быть обусловлена клинико-демографическими или генетическими причинами, которые в свою очередь влияют в 18% случаев на фармакокинетику и в 65% - фармакодинамику препарата, снижая тем самым образование активного метаболита. К клинико-демографическим факторам резистентности относятся пол, возраст, нарушение режима и диеты, прием алкоголя, курение, пол, гематокрит, количество тромбоцитов, а также прием других препаратов, метаболизирующихся ферментной системой P450, к которым относятся такие широко применяемые группы лекарственных средства как ингибиторы протонной помпы и статины [9; 10].

Ключевое значение на всех этапах образования активного метаболита играет изофермент CYP2C19 (меньшая роль принадлежит CYP2B6, CYP1A2, CYP3A4, CYP3A5 и CYP2C9). На сегодняшний день известно, что ген CYP2C19 имеет 34 аллельных вариантов, и его экспрессия ассоци-

ирована с активацией продукции одноименного фермента, который участвует в метаболических превращениях клопидогрела. Однонуклеотидные полиморфизмы CYP2C19*2 и CYP2C19*17 являются самыми распространенными и наиболее изученными. Наличие CYP2C19*2 обуславливает продукцию изофермента с низкой ферментативной активностью, частота его выявления варьирует до 30% среди представителей европеоидной, 40% негроидной и 55% монголоидной расы. Соответственно, экспрессия CYP2C19*2 приводит к снижению антиагрегантной активности клопидогрела. В метаанализе Mega JL, et al. было показано значительное повышение риска конечных точек, таких как сердечно-сосудистая смертность, инфаркт и инсульт, у пациентов, перенесших ЧКВ у носителей одной (ОШ=1,55; 95% ДИ: 1,11-2,27; p=0,01) или двух аллелей CYP2C19 (ОШ=1,76; 95% ДИ: 1,24-2,50; p=0,002) по сравнению с носителями. Помимо этого, у данной группы пациентов, было зарегистрировано достоверно повышение риска тромбирования стента среди носителей одной (ОШ=2,67; 95% ДИ: 1,69-4,22; p<0,0001) или двух (ОШ=3,97; 95% ДИ: 1,75-9,02; p=0,001) аллелей со сниженной функциональной активностью. В свою очередь усиление активности гена CYP2C19*17 ассоциировано с увеличением ферментной активности системы цитохрома P450 и повышением антиагрегантного эффекта клопидогрела. При этом в некоторых исследованиях было продемонстрировано повышение риска развития кровотечений и снижение ишемических явлений. Однако независимое влияние гена CYP2C19*17 на метаболизм клопидогрела в исследованиях не было доказано, и повышение антиагрегантной активности клопидогрела, вероятно, было ассоциировано со снижением экспрессии CYP2C19*2 [11; 12; 13].

Несмотря на то, что последние 10 лет клопидогрел является наиболее часто используемым антагонистом P2Y₁₂ рецепторов, сохранение высокого риска тромбообразования на фоне приема препарата обусловило необходимость разработки и внедрения в широкую клиническую практику новой генерации пероральных ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов, таких как прасугрел и тикагрелор. По сравнению с клопидогрелом эти препараты имеют более быстрое начало действия и обладают более мощным антиагрегантным эффектом. По последним рекомендациям Американской коллегии кардиологии/Американской ассоциации сердца и Европейского кардиологического общества применение новых ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов

(тикагрелора и прасугрела) предпочтительнее клопидогрела для пациентов, перенесших ЧКВ, при отсутствии противопоказаний.

Прасугрел – представитель третьего поколения тиенопиридинов, пероральный необратимый ингибитор рецепторов P2Y₁₂ тромбоцитов. Как и клопидогрел, прасугрел является пролекарством. Препарат быстро всасывается, в кишечнике эстеразы гидролизуют прасугрел до неактивного метаболита тиолактона R-95913. Благодаря действию эстераз дальнейшая трансформация 2-оксипрасугрела происходит в один этап с участием CYP3A4/CYP2B6 и в меньшей степени CYP2C9 и CYP2C19 с образованием активного метаболита R-138727 без предшествующей реакции окисления, катализируемой системой изоферментов цитохрома P450. Особенности метаболизма прасугрела определяют и лучшие фармакодинамические характеристики. Нагрузочная доза препарата в 5-10 раз ниже, чем у клопидогрела и составляет 60 мг, а поддерживающая – меньше в 7,5 раз и равна 10 мг/сут. Начало эффекта клопидогрела в нагрузочной дозе 300-600 мг наступает через 2-6 ч, в то время как антиагрегантный эффект прасугрела в сопоставимой дозе 60 мг отмечается уже через 0,5 ч от приема [14]. Немаловажно, что при приеме прасугрела реже встречается вариабельность эффективности препарата среди пациентов, что может быть ассоциировано с меньшей зависимостью прасугрела от активности изоферментов цитохрома P450, а именно, от экспрессии полиморфных аллелей CYP2C19, транскрибирующие ферменты со сниженной активностью, и лекарственными взаимодействиями.

Тикагрелор – нетиенопиридиновый пероральный ингибитор P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов прямого обратимого действия. Препарат быстро абсорбируется в желудочно-кишечном тракте, затем метаболизируется в печени с участием ферментной системы цитохрома P450 (в частности, CYP3A4 и, в меньшей степени, CYP3A), в результате чего образуется активный метаболит. Период полувыведения тикагрелора равен 12 ч и назначают его 2 раза в день. По сравнению с клопидогрелом, тикагрелор обеспечивает более стойкое и значимое ингибирование P2Y₁₂ рецепторов, а начало терапевтического действия препарата наступает более быстро, что ассоциировано с особенностями метаболизма тикагрелора. Нагрузочная доза тикагрелора – 180 мг, а поддерживающая – 90 мг 2 раза в сутки [15, 16]. Отличительной особенностью данного препарата является относительно более быстрое восстановление функции тромбоцитов в связи с обратимым ингибированием P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом и прасугрелом, которые относятся к необратимым ингибиторам P2Y₁₂ рецепторов. Данная характеристика является важной в отношении возможно-

сти применения данного препарата для пациентов с высоким риском кровотечений [16].

Сравнение эффективности прасугрела с клопидогрелом

Сравнение эффективности и безопасности прасугрела с клопидогрелом проводили в двойном слепом рандомизированном исследовании TRITON. В исследование были включены 13608 пациентов, из них 10074 с ИМбпСТ и 3534 с ИМспСТ. Перед проведением ЧКВ пациенты были рандомизированы на группы с нагрузочной дозой клопидогрела 300 мг и прасугрела 60 мг. Критериями включения для пациентов с ИМбпСТ являлись сохранение стенокардитических симптомов 10 мин и более с условием их возникновения не позднее 72 ч до рандомизации согласно шкале TIMI (Thrombosis in Myocardial Infarction) ≥ 3 баллов; отклонение ST ≥ 1 мм; повышение концентрации маркеров миокардиального повреждения. Пациенты с ИМспСТ включались в исследования в случае проведения им первичного ЧКВ (до 12 ч от появления симптомов) или вторичного ЧКВ (с интервалом 12 ч-14 суток от манифестации симптомов) [17; 18].

Первичной конечной точкой исследования эффективности прасугрела в сравнении с клопидогрелом была комбинированная конечная точка, включавшая сердечно-сосудистую смерть, нефатальный ИМ и нефатальный инсульт.

У пациентов с ИМбпСТ и ИС, которые подвергались ЧКВ, прасугрел в нагрузочной дозе 60 мг и поддерживающей 10 мг достоверно уменьшал частоту первичной комбинированной конечной точки по сравнению с клопидогрелом в эквивалентных дозах 300 мг и 75 мг соответственно (ОР 0,82; 95% ДИ: 0,73-0,93; $p=0,002$). Более высокая эффективность прасугрела в отношении снижения частоты достижения первичной конечной точки была продемонстрирована и для пациентов с ИМспСТ (ОР 0,79; 95% ДИ: 0,65-0,97; $p=0,02$). Достоверное снижение частоты первичной комбинированной конечной точки в группе пациентов прасугрела по сравнению с больными, получавшими клопидогрел, отразилось в виде достоверного снижения относительного риска на 19% в общей популяции пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ [19]. Главным образом, снижение частоты первичной комбинированной конечной точки было ассоциировано с уменьшением частоты нефатального ИМ в течение 15 месяцев в случае применения прасугрела в качестве компонента ДАТТ по сравнению с клопидогрелом (7,4% против 9,7%; ОР 0,76; 95% ДИ 0,67-0,85; $p<0,001$). В частоте развития инсульта (1,0% против 1,0% соответственно; $p=0,93$) и сердечно-сосудистой смерти, которой не предшествовал ИМ (2,1% против 2,4%, $p=0,31$) статистически значимых различий в сопоставляемых группах пациентов выявлено не было. Кроме этого, частота

ИМ с развитием летального исхода, ассоциированного с сердечно-сосудистыми причинами, такими как аритмия, хроническая сердечная недостаточность, шок и внезапная смерть была достоверно ниже в группе пациентов, принимавших прасугрел по сравнению с группой клопидогрела в течение 15 месяцев лечения (0,4% против 0,7%; ОР 0,58; ДИ: 0,36-0,93; $p=0,02$) [20].

Поскольку после ОКС риск сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом (СД) выше, что связано с повышенной агрегационной реактивностью тромбоцитов у данной категории пациентов, в рамках исследования TRITON был проведен специальный анализ эффективности прасугрела у больных с СД. У пациентов с СД после 15 месяцев лечения было зафиксировано достоверное снижение риска достижения первичной комбинированной точки на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ: 0,58-0,85; $p<0,001$) преимущественно за счет снижения относительного риска ИМ, как и в случае общей популяции пациентов. В то время как для пациентов с ОКС без СД снижение риска достижения первичной комбинированной точки было менее значимым и составило 14% (ОР 0,86; 95% ДИ: 0,76-0,98; $p=0,02$). Таким образом, более высокая эффективность прасугрела у пациентов с СД указывает на тенденцию к более выраженным преимуществам этого ингибитора P2Y₁₂ рецепторов тромбоцитов для данной группы больных [20; 21].

При оценке безопасности прасугрела по сравнению с клопидогрелом в исследовании TRITON было продемонстрировано достоверное увеличение риска конечных точек. В частности риск больших кровотечений, не связанных с проведением АКШ, таких как внутричерепные кровоизлияния или клинически значимое кровотечение, приведшее к снижению уровня гемоглобина ≥ 5 г/дл, в группе пациентов прасугрела достоверно выше, по сравнению с больными, принимавшими клопидогрел (2,4% против 1,8%; ОР 1,32; 95% ДИ: 1,03-1,68; $p=0,03$). Неутешительным является и тот факт, что при приеме прасугрела было зафиксировано достоверное повышение риска жизнеугрожающих кровотечений (1,4% против 0,9%; ОР 1,52; 95% ДИ: 1,08-2,13; $p=0,01$) и не связанных с АКШ больших и малых кровотечений со снижением концентрации гемоглобина от 3 до 5 г/дл. Наиболее частыми жизнеугрожающими кровотечениями были желудочно-кишечные, внутричерепные, забрюшинные и кровотечения в местах пункций.

Немаловажно, что в течение исследования было зарегистрировано 6 случаев внутричерепных кровотечений на фоне приема прасугрела против 0 в группе больных клопидогрела (2,3% против 0%, $p=0,02$), что является причиной тенденции к более частым большим не связанным с АКШ кровотечениям при приеме прасугрела по сравнению

с клопидогрелом (29% против 5,0%; ОР 2,46; 95% ДИ: 0,94-6,42; $p=0,06$). На основании полученных данных о небезопасности применения прасугрела относительно развития геморрагических осложнений, его применение противопоказано для пациентов с ТИА или инсультом в анамнезе [21; 22].

Для пожилых больных с возрастом ≥ 75 лет при приеме прасугрела в качестве компонента ДАТТ частота больших и малых кровотечений была выше в 2,37 раз (9,0% против 3,8% для пациентов в возрасте <75 лет), а фатальных кровотечений – в 5 раз (1,0% против 0,2%). На фоне приема клопидогрела частота больших и малых (6,9% и 2,9% соответственно) и фатальных (по 0,1%) кровотечений в сопоставляемых группах была ниже [23].

Частота кровотечений, связанных с АКШ, также была достоверно выше в группе прасугрела по сравнению с группой клопидогрела (13,4% против 3,2%, $p<0,001$). Кроме этого, в течение 7 дней от последнего приема препарата в группе прасугрела сохранялся более высокий риск геморрагических осложнений: в первые 3 дня – выше в 5,34 раз (26,7% против 5,0%), с 4 по 7 сутки – в 3,42 раз (11,3% против 3,3%). Частота тяжелых нежелательных реакций на фоне приема прасугрела была сопоставима с таковой у клопидогрела (22,5% и 22,8%; $p=0,52$), что потребовало отмены у 4,7% и 5,0% пациентов соответственно ($p=0,37$). Применение клопидогрела было ассоциировано с более высокой частотой развития нейтропении ($<0,1\%$ ($n=2$) пациентов против 0,2% ($n=10$), $p=0,02$), а прасугрела – новообразований толстой кишки (13 (0,2%) против 4 (0,1%), $p=0,03$), тромбоцитопения встречалась с сопоставимой частотой в обеих исследуемых группах (17 (0,3%) против 18 (0,3%), $p=0,86$) [20; 22].

Сравнение эффективности и безопасности тикагрелора и клопидогрела

Крупномасштабным исследованием, в котором сравнивали эффективность и безопасность тикагрелора в сравнении с клопидогрелом является рандомизированное двойное слепое клиническое исследование PLATO. В исследование были включены 18624 пациента (9291 рандомизированы в группу тикагрелора и 9333 в группу клопидогрела) с ОКСспST, которым было запланировано проведение ЧКВ, и пациентов с ОКСбпST, госпитализированные в первые 24 ч от манифестации симптомов. Нагрузочная доза для клопидогрела составила 300 мг, а поддерживающая – 75 мг/сут. Для тикагрелора нагрузочные и поддерживающие дозы так же были стандартными – 180 мг и 90 мг 2 раза в сутки соответственно. После рандомизации продолжительность приема препаратов должна была составлять 12 месяцев [24].

Первичной конечной точкой была стандартная комбинированная точка, применяемая в исследованиях эффективности антиагрегантных препара-

тов, и включала сердечно-сосудистую смертность, ИМ и инсульт. Безопасность препаратов оценивали по частоте крупных кровотечений (жизнеугрожающие, фатальные, внутричерепные, вызвавшие гиповолемический шок или тяжелую гипотонию, со снижением гемоглобина на 50 г/л или более).

Частота достижения первичной комбинированной точки в группе пациентов, принимавших тикагрелор была достоверно ниже по сравнению с клопидогрелом – 9,8% против 11,7% соответственно (ОР 0,84, 95% ДИ: 0,77–0,92; $p < 0,001$). Следовательно, прием тикагрелора был ассоциирован со снижением абсолютного риска достижения первичной конечной точки на 1,9% и относительного риска – на 16%. При инвазивной стратегии лечения ОКС частота достижения первичной конечной точки в группе тикагрелора была достоверно реже по сравнению с клопидогрелом (8,9% против 10,6%; $p = 0,003$). Тромбоз стента у пациентов, которым было проведено стентирование коронарных артерий, встречалось достоверно реже в группе тикагрелора по сравнению с клопидогрелом 1,3% против 1,9 ($p = 0,009$) [25; 26].

Важно, что применение тикагрелора было ассоциировано с более низкой частотой развития ИМ (5,3% против 6,6%; ОР 0,80, 95% ДИ: 0,69–0,92; $p = 0,002$), сердечно-сосудистой смерти (3,4% против 4,3%; ОР 0,82, 95% ДИ: 0,68–0,98; $p = 0,025$), а по частоте развития инсультов достоверных различий в сопоставляемых группах выявлено не было (1,5% против 1,3%; ОР 1,17, 95% ДИ: 0,91–1,52; $p = 0,22$) [27].

Относительно частоты развития крупных кровотечений статистических различий в группах тикагрелора и клопидогрела выявлено не было (11,6% против 11,2% соответственно, $p = 0,43$), по частоте фатальных и жизнеугрожающих кровотечений сопоставимые группы были также сопоставимы (7,9% против 7,7%; $p = 0,57$). Однако при этом достоверно отмечалась более высокая частота больших кровотечений, не ассоциированных с коронарным шунтированием (4,5% против 3,8%; $p = 0,03$), а также фатальных внутричерепных кровотечений (0,1% против 0,01%; $p = 0,02$). В пользу клопидогрела в исследовании была зафиксирована достоверно меньшая частота других фатальных кровотечений (0,1% против 0,3%, $p = 0,04$) [26; 27; 28].

Среди других побочных эффектов у пациентов группы тикагрелора чаще развивалась одышка (13,8% против 7,8%, ОР 1,84; 95% ДИ 1,68–2,02; $p < 0,001$), что привело к отмене препарата в группе тикагрелора достоверно с более высокой частотой (и (0,9% против 0,1%, ОР 6,12, 95% ДИ 3,41–11,01; $p < 0,001$). На фоне приема тикагрелора при суточном холтеровском мониторинге ЭКГ отмечалась более высокая частота периодов асистолии с длительностью 3 с и более (5,8 % против 3,6%, $p = 0,01$), но через 30 дней исследования

различия оказались статистически не значимыми (2,1% против 1,7%; $p = 0,52$). Относительно лабораторных показателей прием тикагрелора был ассоциирован с достоверно более высоким уровнем мочевого кислоты и креатинина, однако через 30 дней исследования результаты лабораторных показателей были сопоставимы в сравниваемых группах [25; 29].

Сравнение эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора

В мета-анализе Hussam Watti et al. проводилось сравнение эффективности и безопасности прасугрела и тикагрелора у пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, с использованием данных рандомизированных и нерандомизированных исследований. В мета-анализ было включено 21360 пациентов (15666 группы прасугрела и 5694 группы тикагрелора). Продолжительность наблюдений в исследованиях варьировала от 7 дней до 1 года, в данный мета-анализ для исключения гетерогенности результатов были задействованы наблюдения длительностью 30 дней [30].

Применение прасугрела было ассоциировано с более низким риском развития ИМ (0,8% против 1,9%; ОР 0,54; 95% ДИ: 0,29–0,99, $p = 0,05$) в течение 30 дней лечения. В частоте смертности (2,1% против 2,4%; ОР 0,84; 95% ДИ 0,64–1,09, $p = 0,19$), повторной реваскуляризации (1,6% против 2,1%; ОР 0,82; 95% ДИ 0,61–1,10, $p = 0,19$) и инсультов (0,2% против 0,3%; 0,68 (0,25–1,83), $p = 0,44$) статистических различий выявлено не было. Кроме этого, прослеживалась тенденция к более низкой частоте тромбозов стентов в группе прасугрела по сравнению с тикагрелором (0,3% против 0,6%; 0,55 (0,28–1,07); $p = 0,08$). Риск кровотечений по Bleeding Academic Research Consortium (BARC) ≥ 2 достоверно был ниже в группе прасугрела по сравнению с тикагрелором (2,5% против 3,8%; ОР 0,75 (95% ДИ: 0,59–0,95); $p = 0,02$) [31; 32].

Исследование ISAR-REACT 5 является первым прямым многоцентровым рандомизированным открытым сравнительным исследованием тикагрелора и прасугрела у пациентов с ОКС, направляемых на реваскуляризацию. Первичной конечной точкой была комбинированная точка, которая включала смерть, ИМ и инсульт через 1 год после рандомизации. Вторичными точками были конечная точка безопасности, а именно частота кровотечений через 1 год (тип 3, 4, 5 по шкале BARC), частота отдельных компонентов первичной точки и случаи зафиксированного или вероятного тромбоза стента. В исследование были включены 4018 пациентов (из них 2012 человек в группе тикагрелора и 2006 в группе прасугрела). Распределение пациентов по субтипам ОКС было следующим: 41,1% - ИМспST, 46,2% - ИМбпST и 12,7% - нестабильная стенокардия [32; 33].

Частота достижения первичной комбинированной конечной точки была достоверно выше в группе тикагрелора: 184 (9,1%) в группе тикагрелора и 137 (6,9%) в группе прасугрела (ОР 1,36; 95% ДИ:1,09-1,70; $p=0,006$). Летальные исходы от сердечно-сосудистых событий, ИМ и инсультов в группе тикагрелора отмечались чаще: 8,1% ($n=161$) и 6,3% ($n=124$) в группе прасугрела (ОР 1,32; 95% ДИ:1,04-1,66). Частота смерти от других причин в группе тикагрелора и прасугрела составили 4,5% и 3,7% соответственно (ОР 1,23; 95% ДИ:0,91-1,68), инфаркта миокарда – 4,8% против 3,0% соответственно (ОР 1,63; 95% ДИ:1,18-2,25). Тромбозы стента также чаще встречались у пациентов группы тикагрелора (1,3% против 1,0%; ОР 1,3; 95% ДИ: 0,72-2,33) [34].

Большие кровотечения (тип 3-5 по BARC) были выявлены у 5,4% пациентов группы тикагрелора и у 4,8% группы прасугрела (ОР 1,12; 95% ДИ: 0,83-1,51; $p=0,46$). Кровотечения 1 и 2 типа по BARC были зафиксированы у 13,8% пациентов из группы тикагрелора и у 15,1% группы прасугрела (ОР 0,9; 95% ДИ: 0,76-1,06) [35].

ВЫВОДЫ

1. Препараты новой генерации ингибиторов P2Y₁₂ рецепторов, прасугрел и тикагрелор, обладают более высокой эффективностью в снижении риска сердечно-сосудистой смерти и инфаркта миокарда. Кроме этого, данные препараты по сравнению с клопидогрелом более значимо уменьшают риск тромбоза стента.

2. Благодаря более выраженному антиагрегантному эффекту прасугрел является предпочтительным препаратом для пациентов с СД. У пожилых пациентов прасугрел увеличивает риск кровотечений и, следовательно, смертности, что требует особенной осторожности применения данного препарата у этой категории больных. Следует отметить, что на фоне приема прасугрела отмечалась достоверно более высокая частота больших кровотечений, что ограничивает его применение среди пациентов с высоким геморрагическим риском. Прасугрел противопоказан при наличии ТИА и инсульта в анамнезе.

3. Согласно данным исследования PLATO тикагрелор по сравнению с клопидогрелом продемонстрировал более высокую эффективность при сопоставимой безопасности препарата относительно геморрагического риска.

4. При прямом сравнении тикагрелора и прасугрела в недавнем исследовании ISAR-REACT 5, представленном впервые на Европейском кардиологическом конгрессе в 2019 г., прасугрел оказался более эффективным в отношении снижения сердечно-сосудистой смертности, ИМ и тромбоза стента, при этом безопасность сравниваемых пре-

паратов относительно риска развития больших кровотечений была сопоставимой.

5. На основании представленных многоцентровых рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность и безопасность ингибиторов P2Y₁₂ у пациентов с ОКС, которым было проведено ЧКВ, в случае инвазивной стратегии ведения больных с ОКС предпочтительно применение прасугрела как компонента ДАТТ, а для пациентов старше 75 лет – клопидогрела.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors have no conflict of interests to declare.

ЛИТЕРАТУРА

1. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:574-651.

2. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardiothoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619.

3. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2002;23(23):1809-1840.

4. Niitsu Y., Sugitachi A., Ogawa T. Repeat oral dosing of Prasugrel, a novel P2Y₁₂ receptor inhibitor, results in cumulative and potent antiplatelet and antithrombotic activity in several animal species. *Eur J Pharmacol*. 2008;579(1-3):276-282.

5. Michelson A.D. P2Y₁₂ antagonism: promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(3):33-38.

6. Sadanandan S., Singh I.M. Clopidogrel: the data, the experience, and the controversies. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2012;12:361-374.

7. Steinhubl S., Berger P., Brennan D. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:939-943.

8. Steinhubl S., Berger P., Mann III J. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *JAMA*. 2002;288:2411-2419.

9. Qureshi Z., Hobson A.R. Clopidogrel "resistance": where are we now? *Cardiovasc Ther*. 2013; 31(1):3-11.

10. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute

myocardial infarction; randomized placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1607-1621.

11. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos*. 2010;38:92-99.

12. Geisler T., Langer H., Wydymus M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after stent coronary implantation. *Eur Heart J*. 2006;27(20):2420-2425.

13. Мирзаев К.Б., Сычев Д.А., Андреев Д.А. Генетические основы резистентности к клопидогрелю: современное состояние проблемы. *Российский кардиологический журнал*. 2015;10(126):92-98. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-10-92-98>.

14. Лагута П.С., Панченко Е.П. Место прасугрела среди других ингибиторов 32Н12-рецепторов тромбоцитов. *Атеротромбоз*. 2017;(2):43-52. doi:10.21518/2307-1109-2017-2-43-52.

15. Rehmel J.L., Eckstein J.A., Farid N.A. Interactions of two major metabolites of Prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos*. 2006;24:600-607.

16. Лагута П.С., Карпов Ю.А. Тикагрелор при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента ST на электрокардиограмме: новые возможности применения. *Новости кардиологии*, 2018;2:16-24.

17. Jernberg T., Payne S.D., Winters K.J. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2006;27(10):1166-1173.

18. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007;357(20):2001-2015.

19. Wiviotti S.D., Braunwald E. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:723-731.

20. Wiviotti S.D., Braunwald E. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet*. 2008;371:1353-1363.

21. Gurbel P.A., Tantry U.S. Prasugrel, a third generation thienopyridine and potent platelet inhibitor. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9(3):324-336.

22. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (TRial

to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2028-2033.

23. Wiviott S.D., Antman E., Winters K. Randomized comparison of Prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation*. 2005;111:3366-3373.

24. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine*. 2009;361(11):1045-1057.

25. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375(9711):283-293.

26. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(21):2028-2033.

27. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *BMJ*. 2011;342:3527.

28. Farid N.A., Smith R.L., Gillespie T.A. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos*. 2007;35(7):1096-1104.

29. Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J*. 2014;35(31):2083-2093. doi:10.1093/eurheartj/ehu16.

30. Эрлих А.Д. Результаты клинического исследования PLATO и место тикагрелора в лечении острого коронарного синдрома. *Кардиосоматика*. 2015;6(1):53-59.

31. Watti H., Khagendra D., Henock G.Z. Comparison of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *International Journal of Cardiology*. 2017;249:66-72.

32. Murphy S.A., Antman E.M., Wiviott S.D. Reduction in recurrent cardiovascular events with Prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J*. 2008;29(20):2473-2479.

33. Schüpke S., Neumann F.-J., Menichelli M. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary

Syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381:1524-1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973.

34. Cannon C.P., Harrington R.A., James S., Ardissino D., Becker R.C., Emanuelsson H., Husted S., Katus H., Keltai M., Khurmi N.S., Kontny F., Lewis B.S., Steg P.G., Storey R.F., Wojdyla D., Wallentin L. PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet.* 2010;375(9711):283-93.

35. Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J., Sibbing D., So D.Y.F., Trenk D., Alexopoulos D., Gurbel P.A., Hochholzer W., De Luca L., Bonello L., Aradi D., Cuisset T., Tantry U.S., Wang T.Y., Valgimigli M., Waksman R., Mehran R., Montalescot G., Franchi F., Price M.J. International Expert Consensus on switching platelet P2Y₁₂ receptor-inhibiting therapies. *Circulation.* 2017;136(20):1955-1975.

REFERENCES

1. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011;124:574-651.

2. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: the Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for CardioThoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J.* 2014;35:2541-2619.

3. Bertrand M.E., Simoons M.L., Fox K.A. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2002;23(23):1809-1840.

4. Niitsu Y., Sugitachi A., Ogawa T. Repeat oral dosing of Prasugrel, a novel P2Y₁₂ receptor inhibitor, results in cumulative and potent antiplatelet and antithrombotic activity in several animal species. *Eur J Pharmacol.* 2008;579(1-3):276-282.

5. Michelson A.D. P2Y₁₂ antagonism: promises and challenges. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(3):33-38.

6. Sadanandan S., Singh I.M. Clopidogrel: the data, the experience, and the controversies. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2012;12:361-374.

7. Steinhubl S., Berger P., Brennan D. Optimal timing for the initiation of pre-treatment with 300 mg clopidogrel before percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:939-943.

8. Steinhubl S., Berger P., Mann III J. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following

percutaneous coronary intervention: a randomized control trial. *JAMA.* 2002;288:2411-2419.

9. Qureshi Z., Hobson A.R. Clopidogrel "resistance": where are we now? *Cardiovasc Ther.* 2013; 31(1):3-11.

10. Chen Z.M., Jiang L.X., Chen Y.P. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction; randomized placebo-controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1607-1621.

11. Kazui M., Nishiya Y., Ishizuka T. Identification of the human cytochrome P450 enzymes involved in the two oxidative steps in the bioactivation of clopidogrel to its pharmacologically active metabolite. *Drug Metab Dispos.* 2010;38:92-99.

12. Geisler T., Langer H., Wydymus M. Low response to clopidogrel is associated with cardiovascular outcome after stent coronary implantation. *Eur Heart J.* 2006;27(20):2420-2425.

13. Mirzayev K.B., Sychev D.A., Andreyev D.A. Genetic basis of clopidogrel resistance: current status of the problem. *Russian Journal of Cardiology.* 2015;10(126):92-98. doi:10.15829/1560-4071-2015-10-92-98.

14. Laguta P.S., Panchenko E.P. The place of prasugrel among other inhibitors of platelet P2Y₁₂ receptors. *Atherothrombosis.* 2017;(2):43-52. <https://doi.org/10.21518/2307-1109-2017-2-43-52>.

15. Rehm J.L., Eckstein J.A., Farid N.A. Interactions of two major metabolites of Prasugrel, a thienopyridine antiplatelet agent, with the cytochromes P450. *Drug Metab Dispos.* 2006;24:600-607.

16. Jernberg T., Payne S.D., Winters K.J. Prasugrel achieves greater inhibition of platelet aggregation and a lower rate of non-responders compared with clopidogrel in aspirin-treated patients with stable coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2006;27(10):1166-1173.

17. Wiviott S.D., Braunwald E., McCabe C.H. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-2015.

18. Wiviotti S.D., Braunwald E. Prasugrel compared with clopidogrel in patients undergoing percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction (TRITON-TIMI 38): double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:723-731.

19. Wiviotti S.D., Braunwald E. Intensive oral antiplatelet therapy for reduction of ischaemic events including stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention and stenting in the TRITON-TIMI 38 trial: a subanalysis of a randomised trial. *Lancet.* 2008;371:1353-1363.

20. Gurbel P.A., Tantry U.S. Prasugrel, a third generation thienopyridine and potent platelet inhibitor. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008;9(3):324-336.

21. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 (Trial to assess Improvement in Therapeutic Outcomes by optimizing platelet Inhibition with Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction) analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):2028-2033.
22. Wiviott S.D., Antman E., Winters K. Randomized comparison of Prasugrel (CS-747, LY640315), a novel thienopyridine P2Y₁₂ antagonist, with clopidogrel in percutaneous coronary intervention results of the Joint Utilization of Medications to Block Platelets Optimally (JUMBO)-TIMI 26 trial. *Circulation.* 2005;111:3366-3373.
23. Laguta P.S., Karpov Y.A. Ticagrelor in acute coronary syndrome with ST segment elevation on an electrocardiogram: new possibilities for use. *Cardiology News.* 2018; 2:16-24.
24. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine.* 2009;361(11):1045-1057.
25. Cannon C.P., Harrington R.A., James S. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375(9711):283-293.
26. Antman E.M., Wiviott S.D., Murphy S.A. Early and late benefits of Prasugrel in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: a TRITON-TIMI 38 analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):2028-2033.
27. James S.K., Roe M.T., Cannon C.P. Ticagrelor versus Clopidogrel in patients with acute coronary syndromes intended for non-invasive management: substudy from prospective randomized PLATElet inhibition and patient outcomes (PLATO) trial. *BMJ.* 2011;342:3527.
28. Farid N.A., Smith R.L., Gillespie T.A. The disposition of prasugrel, a novel thienopyridine, in humans. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(7):1096-1104.
29. Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J.* 2014;35(31):2083-2093. doi:10.1093/eurheartj/ehu16.
30. Erlich A.D. The results of a clinical study of PLATO and the place of ticagrelor in the treatment of acute coronary syndrome. *Cardiosomatics.* 2015;6(1):53-59.
31. Watti H., Khagendra D., Henock G.Z. Comparison of prasugrel and ticagrelor in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: A meta-analysis of randomized and non-randomized studies. *International Journal of Cardiology.* 2017;249:66-72.
32. Murphy S.A., Antman E.M., Wiviott S.D. Reduction in recurrent cardiovascular events with Prasugrel compared with clopidogrel in patients with acute coronary syndromes from the TRITON-TIMI 38 trial. *Eur Heart J.* 2008;29(20):2473-2479.
33. Schüpke S., Neumann F.-J., Menichelli M. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2019;381:1524-1534. doi: 10.1056/NEJMoa1908973.
34. Cannon C.P., Harrington R.A., James S., Ardissino D., Becker R.C., Emanuelsson H., Husted S., Katus H., Keltai M., Khurmi N.S., Kontny F., Lewis B.S., Steg P.G., Storey R.F., Wojdyla D., Wallentin L. PLATElet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet.* 2010;375(9711):283-93.
35. Angiolillo D.J., Rollini F., Storey R.F., Bhatt D.L., James S., Schneider D.J., Sibbing D., So D.Y.F., Trenk D., Alexopoulos D., Gurbel P.A., Hochholzer W., De Luca L., Bonello L., Aradi D., Cuisset T., Tantry U.S., Wang T.Y., Valgimigli M., Waksman R., Mehran R., Montalescot G., Franchi F., Price M.J. International Expert Consensus on switching platelet P2Y₁₂ receptor-inhibiting therapies. *Circulation.* 2017;136(20):1955-1975.