

DOI 10.23946/2500-0764-2020-5-2

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор), свидетельство
о регистрации ПИ №ФС77-65159
от 28 марта 2016 г.

Журнал основан в 2016 г.

Учредитель:
федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего
образования «Кемеровский
государственный медицинский
университет» Министерства
здравоохранения Российской
Федерации, 650056, Кемеровская
область, г. Кемерово, ул. Воро-
шилова, д. 22а

ISSN 2500-0764 (Print)

ISSN 2542-0941 (Online)

Адрес редакции и издателя:
650056, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Ворошилова,
д. 22а,
Тел./факс: (3842) 73-48-56,
e-mail: journal_author@kemsma.ru

Адрес типографии: 650024,
Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Сибирская, д.35а,
ООО «Принт», тел. (3842) 35-21-19

Периодичность: 4 раза в год.

Подписано в печать 29.06.2020 г.
Дата выхода в свет 30.06.2020 г.

Печать офсетная.
Тираж 950 шт.
Заказ № 1127.

Решением Высшей
аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования
и науки РФ научно-практический
рецензируемый журнал «Фунда-
ментальная и клиническая меди-
цина» включен в Перечень ве-
дущих рецензируемых научных
журналов и изданий, выпускае-
мых в Российской Федерации, в
которых рекомендована публи-
кация основных результатов дис-
сертационных исследований на
соискание ученых степеней кан-
дидата и доктора наук по следу-
ющим специальностям:
14.01.01 – акушерство
и гинекология,
14.01.04 – внутренние болезни,
14.01.05 – кардиология,
14.02.01 – гигиена,
14.02.02 – эпидемиология,
14.03.03 – патологическая фи-
зиология (медицинские науки).
Полная версия журнала в элек-
тронном виде доступна на сайте
Российской электронной библио-
теки (www.elibrary.ru)

Распространяется по подписке.

Подписной индекс ПЗ593
в каталоге «Почта России»,
80843 в каталоге «Роспечать».
Свободная цена

Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

Главный редактор

- **Брусина Елена Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эпидемиологии, г. Кемерово, РФ

Редакционная коллегия

- **Абу-Абдаллах Мишель**, доктор медицины; Ближневосточная клиника фертильности, директор, Ливан
- **Акимкин Василий Геннадьевич**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, директор, г. Москва, РФ
- **Артымук Наталья Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии имени профессора Г.А. Ушаковой, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Леонид Семенович**, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», главный научный сотрудник, г. Кемерово, РФ
- **Барбараш Ольга Леонидовна**, д.м.н., профессор; член-корреспондент РАН, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», директор, г. Кемерово, РФ
- **Белокриницкая Татьяна Евгеньевна**, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и постдипломной подготовки специалистов, г. Чита, РФ
- **Ботвинкин Александр Дмитриевич**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии, г. Иркутск, РФ
- **Брико Николай Иванович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), директор института общественного здоровья, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины, г. Москва, РФ
- **Бухтияров Игорь Валентинович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова», директор, г. Москва, РФ
- **Григорьев Евгений Валерьевич**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заместитель директора по научной и лечебной работе, г. Кемерово, РФ
- **Злобин Владимир Игоревич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой микробиологии, вирусологии и иммунологии, г. Иркутск, РФ
- **Занько Сергей Николаевич**, заслуженный деятель науки, д.м.н., профессор; УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии, г. Витебск, Республика Беларусь
- **Ивойлов Валерий Михайлович**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, президент, г. Кемерово, РФ
- **Кира Евгений Федорович**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор; ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой женских болезней и репродуктивного здоровья, г. Москва, РФ

- **Коськина Елена Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, проректор по учебной работе, заведующая кафедрой гигиены, г. Кемерово, РФ
- **Крамер Аксель**, профессор; медицинский университет Грайсвальда, институт гигиены и медицинской экологии, г. Грайсвальд, Германия
- **Кувшинов Дмитрий Юрьевич**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Кемерово, РФ (**научный редактор**)
- **Куркин Владимир Александрович**, д.ф.н., профессор; ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии, г. Самара, РФ
- **Леванова Людмила Александровна**, д.м.н., доцент; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой микробиологии, иммунологии, вирусологии, г. Кемерово, РФ (**ответственный секретарь**)
- **Лех Медард**, профессор; исследовательский центр фертильности и бесплодия, г. Варшава, Польша
- **Медведев Михаил Андреевич**, заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., профессор, академик РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой нормальной физиологии, г. Томск, РФ
- **Начева Любовь Васильевна**, д.б.н., профессор, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой биологии с основами генетики и паразитологии, г. Кемерово, РФ
- **Онищенко Александр Леонидович**, д.м.н., профессор; Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель директора по научной работе, г. Новокузнецк, РФ
- **Попонникова Татьяна Владимировна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор, г. Кемерово, РФ (**заместитель главного редактора**)
- **Потеряева Елена Леонидовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей, проректор по лечебной работе, г. Новосибирск, РФ
- **Радзинский Виктор Евсеевич**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом перинатологии, г. Москва, РФ
- **Рудаков Николай Викторович**, д.м.н., профессор; ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, директор, г. Омск, РФ
- **Салмина Алла Борисовна**, д.м.н., профессор; ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, главный научный сотрудник и руководитель НИИ молекулярной медицины и патофизиологии, проректор по инновационному развитию и международной деятельности, г. Красноярск, РФ
- **Цубке Вольфганг**, приват-доцент, Университет Тюбингена, медицинский факультет, Тюбинген, Германия.
- **Цуканов Владислав Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера Министерства образования и науки Российской Федерации, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, г. Красноярск, РФ
- **Шиндлер Адольф**, профессор; Университет Эссена, институт медицинских исследований и образования, отдел акушерства и гинекологии, директор, г. Эссен, Германия
- **Уразова Ольга Ивановна**, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН; ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой патологической физиологии, г. Томск, РФ
- **Эл-Джефут Моамар**, доцент; Университет Муты, доцент кафедры акушерства и гинекологии, Карак, Иордания
- **Эльнашар Абуабакр**, профессор, университет Бенхи, Бенха, Египет
- **Яковлев Сергей Владимирович**, д.м.н., профессор; ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), профессор кафедры госпитальной терапии №2 лечебного факультета, г. Москва, РФ

DOI 10.23946/2500-0764-2020-5-2

The Journal is officially registered in the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media (Roskomnadzor), registration certificate PO №FS77-65159 from 2016/03/28.

Journal was founded in 2016.

Founder: Kemerovo State Medical University,
22a, Voroshilova Street,
Kemerovo, Kemerovo Region,
650056, Russian Federation

ISSN 2500-0764 (Print)
ISSN 2542-0941 (Online)

Editorial/Publisher Address:

22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation
Phone: +7 (3842) 73-48-56,
e-mail:
journal_author@kemsma.ru

Printing House Address:

35a, Sibirskaia Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650024, Russian Federation,
LLC "Print", phone: (3842) 35-21-19

The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2020/06/29
Published on 2020/06/30

Offset printing, 950 copies.

Order № 1127.

The Journal is included in the List of peer-reviewed research journals recommended by Higher Education Committee of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation in the following research fields:
14.01.01 – Obstetrics and Gynecology,
14.01.04 – Internal Medicine,
14.01.05 – Cardiology,
14.02.01 – Hygiene,
14.02.02 – Epidemiology,
14.03.03 – Pathophysiology (Medical Sciences).

The Journal is entirely available at the official site of Scientific Electronic Library (www.elibrary.ru)

Subscription-based distribution.

Subscription index
P3593 (Russian Post catalogue),
80843 («Rospechat» catalogue).

Free Price

Fundamental and Clinical Medicine

Editor-in-Chief

- **Elena B. Brusina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Kemerovo (Russian Federation)

Editorial Board

- **Michel Abou Abdallah**, MD; Middle East Fertility Clinic, Medical Director, Beirut (Lebanon)
- **Vasiliy G. Akimkin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Central Research Institute of Epidemiology, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Moamar Al-Jefout**, MD, PhD; University of Mutah, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Professor, Karak (Jordan)
- **Natalia V. Artyuk**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Leonid S. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Research Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Olga L. Barbarash**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Tatiana E. Belokrinitskaya**, MD, DSc, Professor; Chita State Medical Academy, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Chita, (Russian Federation)
- **Alexandr D. Botvinkin**, MD, DSc, Professor; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Epidemiology, Irkutsk (Russian Federation)
- **Nikolay I. Briko**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Sechenov First Moscow State Medical University, Head of the Institute of Public Health and the Department of Epidemiology and Evidence-based Medicine, Moscow (Russian Federation)
- **Igor V. Bukhtiyarov**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Izmerov Research Institute of Occupational Health, Chief Executive Officer, Moscow (Russian Federation)
- **Aboubakr M. Elnashar**, MD, PhD, Professor; Benha University, Department of Obstetrics and Gynecology, Benha (Egypt)
- **Evgeniy V. Grigoriev**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Valeriy M. Ivoylov**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, President, Kemerovo (Russian Federation)
- **Evgeniy F. Kira**, MD, DSc, Professor; Pirogov National Medical and Surgical Center, Head of the Department of Women's Diseases and Reproductive Health, Moscow (Russian Federation)
- **Lyudmila A. Levanova**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Immunology and Virology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Axel Kramer**, MD, PhD, Professor; Ernst Moritz Arndt University Institute of Hygiene and Environmental Medicine, Greifswald (Germany)

- **Elena V. Kos'kina**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Deputy Chief Executive Officer, Kemerovo (Russian Federation)
- **Dmitriy Y. Kuvshinov**, MD, DSc; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Physiology, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Vladimir A. Kurkin**, MD, DSc, Professor; Samara State Medical University, Head of the Department of Pharmacognosy, Botany and Phytotherapy, Samara (Russian Federation)
- **Medard Lech**, MD, PhD, Professor; Fertility and Sterility Research Center, Chief Executive Officer, Warsaw (Poland)
- **Mikhail A. Medvedev**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Physiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Lyubov V. Nacheva**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Head of the Department of Biology, Genetics and Parasitology, Kemerovo (Russian Federation)
- **Alexander L. Onishchenko**, MD, DSc; Novokuznetsk State Institute of Advanced Medical Training, Deputy Chief Executive Officer, Novokuznetsk (Russian Federation)
- **Tatiana V. Poponnikova**, MD, DSc, Professor; Kemerovo State Medical University, Chief Executive Officer, **Deputy Editor-in-Chief**, Kemerovo (Russian Federation)
- **Elena L. Poteryaeva**, MD, DSc, Professor; Novosibirsk State Medical University, Head of the Department of Emergency Therapy, Endocrinology and Occupational Medicine, Deputy Chief Executive Officer, Novosibirsk (Russian Federation)
- **Viktor E. Radzinskiy**, MD, DSc, Professor; Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Peoples' Friendship University of Russia, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow (Russian Federation)
- **Nikolay V. Rudakov**, MD, DSc, Professor; Research Institute of Zoonoses, Chief Executive Officer, Omsk (Russian Federation)
- **Alla B. Salmina**, MD, DSc, Professor; Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Head of The Department of Biochemistry, Medical, Pharmaceutical, and Toxicological Chemistry, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Chief Executive Officer, Krasnoyarsk (Russian Federation)
- **Adolf Schindler**, MD, PhD, Professor; University of Essen, Institute for Medical Research and Education, Department of Obstetrics and Gynecology, Chief Executive Officer, Essen (Germany)
- **Olga I. Urazova**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences; Siberian State Medical University, Head of the Department of Pathophysiology, Tomsk (Russian Federation)
- **Sergey V. Yakovlev**, MD, DSc, Professor; Sechenov First Moscow State Medical University, Department of Internal Diseases #2, Moscow (Russian Federation)
- **Sergey N. Zan'ko**, MD, DSc, Professor; Vitebsk State Medical University, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Vitebsk (Republic of Belarus)
- **Vladimir I. Zlobin**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences; Irkutsk State Medical University, Head of the Department of Microbiology, Virology and Immunology and the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Irkutsk (Russian Federation)
- **Wolfgang Zubke**, MD, PhD; University of Tübingen, University Clinic, Medical Faculty, Associate Professor, Tübingen, (Germany)
- **Vladislav V. Tsukanov**, MD, DSc, Professor; Research Institute for Medical Problems in The North, Head of the Digestive Diseases Unit, Krasnoyarsk (Russian Federation)

СОДЕРЖАНИЕ

КОЛОНКА РЕДАКТОРА	с. 7
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ	
Веремеев А.В., Болгарин Р.Н., Нестеренко В.Г., Андреев-Андриевский А.А. ПРИМЕНЕНИЕ КСЕНОГЕННОГО НАТИВНОГО НЕРЕКОНСТРУИРОВАННОГО КОСТНОГО КОЛЛАГЕНА ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ НА МОДЕЛИ КРИТИЧЕСКОГО ДЕФЕКТА КОСТЕЙ СВОДА ЧЕРЕПА КРЫС (г. Москва, Россия)	с. 8
Великанова Е.А., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Кривкина Е.О., Кудрявцева Ю.А., Антонова Л.В. МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ ПОЛИМЕРНЫХ СОСУДИСТЫХ ГРАФТОВ ФИБРИНОМ НЕ УМЕНЬШАЕТ ИХ ТРОМБОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ (г. Кемерово, Россия)	с. 22
Ефимова О.И., Сергеева М.А., Павлова Т.В., Гарькина С.В., Хохлунов С.М., Лебедев Д.С. ПАЦИЕНТ С КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ: ХАРАКТЕРНЫЕ ЧЕРТЫ И ОСОБЕННОСТИ (г. Самара, г. Санкт-Петербург, Россия)	с. 30
Болотова Е.В., Концевая А.В., Ковригина И.В. ДИНАМИКА ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ТРЕХЛЕТНИЙ ПЕРИОД (г. Краснодар, г. Москва, Россия)	с. 39
Барбарич В.Б., Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Хасанова М.Х., Стафеева Е.А., Мукарамов И., Пархоменко О.М., Куимов А.Д., Воскобойников Ю.Э. СОЗДАНИЕ КАЛЬКУЛЯТОРА ГОДИЧНОГО ПРОГНОЗА С ПЕРСОНАЛЬНЫМИ КОЭФФИЦИЕНТАМИ ФАКТОРОВ РИСКА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕКМЕНТА ST (г. Новосибирск, Россия)	с. 48
Лебедева Н.Б., Гофман В.В. ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОЗРАСТНОГО ГИПОГОНАДИЗМА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (г. Кемерово, Россия)	с. 60
Подолужный В.И., Старцев А.Б., Радионов И.А. СОЧЕТАНИЕ ПЕРФОРАТИВНОЙ ЯЗВЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ СО СТЕНОЗОМ И ЯЗВЕННЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ (г. Кемерово, Россия)	с. 67
Елгина С.И., Кондратова Л.А. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ У ЮНЫХ ЖЕНЩИН (г. Кемерово, Россия)	с. 72
Ширлина Н.Г., Вяльцин А.С., Стасенко В.Л., Климушкин А.В. ИНЦИДЕНТНОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ТЕРРИТОРИЯХ ОМСКОЙ И ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТЕЙ – ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ (г. Омск, г. Оренбург, Россия)	с. 79
Смирнов А.В., Магарилл Ю.А., Штернис Т.А. РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ (г. Кемерово, Россия)	с. 87
ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ	
Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ (г. Красноярск, Россия)	с. 93
Трубникова О.А., Тарасова И.В., Барбараш О.Л. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДВОЙНЫХ ЗАДАЧ В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ (г. Кемерово, Россия)	с. 101
Маркина Ю.В., Маркин А.М., Собенин И.А., Орехов А.Н. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИАЛИРОВАННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ (г. Москва, Россия)	с. 112
КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ	
Давыдова А.А., Репникова Р.В. ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА: ТРУДНЫЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ (г. Кемерово, Россия)	с. 119

TABLE OF CONTENTS

EDITORIAL

p. 7

ORIGINAL RESEARCH

Alexey V. Veremeev, Roman N. Bolgarin, Vladimir G. Nesterenko, Alexander A. Andreev-Andrievskiy
APPLICATION OF XENOGENIC NATIVE BONE COLLAGEN FOR BONE REPAIR IN CRITICAL-SIZED
RAT CALVARIAL DEFECT MODEL (Moscow, Russian Federation)

p. 8

Elena A. Velikanova, Tatiana V. Glushkova, Tatiana N. Akentyeva, Vera G. Matveeva, Mariam Yu. Khanova, Evgeniia O. Krivkina, Yulia A. Kudryavtseva, Larisa V. Antonova
FIBRIN COATING OF POLYMER VASCULAR GRAFT DOES NOT REDUCE ITS
THROMBORESISTANCE. (Kemerovo, Russian Federation)

p. 22

Oksana I. Efimova, Margarita A. Sergeeva, Tatiana V. Pavlova **, Svetlana V. Garkina, Sergey M. Khokhlunov, Dmitriy S. Lebedev
PATIENT WITH CARDIOEMBOLIC STROKE: CLINICAL CHARACTERISTICS AND TYPICAL
FEATURES (Samara, St. Petersburg, Russian Federation)

p. 30

Elena V. Bolotova, Anna V. Kontsevaya, Irina V. Kovrigina
TEMPORAL PATTERN OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS DEPENDING ON OUTPATIENT CARE
STATUS (Krasnodar, Russian Federation)

p. 39

Vladimir B. Barbarich, Natalia G. Lozhkina, Anastasia A. Tolmacheva, Madina H. Hasanova, Elena A. Stafeeva, Izatillo Mukaramov, Olga M. Parkhomenko, Andrey D. Kuimov, Yuriy E. Voskoboynikov
ANNUAL PERSONALISED CALCULATOR FOR PROGNOSTICATION AFTER ST-SEGMENT
ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION (Novosibirsk, Russian Federation)

p. 48

Natalia B. Lebedeva, Vladimir V. Gofman
AGE-RELATED HYPOGONADISM AND CARDIOVASCULAR DISEASE RISK (Kemerovo, Russian
Federation)

p. 60

Valeriy I. Podoluzhnyi, Andrey B. Startsev, Igor A. Radionov
EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT OF PERFORATED DUODENAL ULCER IN KEMEROVO REGION
(Kemerovo, Russian Federation)

p. 67

Svetlana I. Yelgina, Lyubov A. Kondratova
PREGNANCY COURSE AND BIRTH OUTCOMES IN YOUNG WOMEN (Kemerovo, Russian Federation)

p. 72

Natalia G. Shirlina, Alexey S. Vyaltsin, Vladimir L. Stasenkov, Alexey V. Klimushkin
CANCER INCIDENCE OVER THE LAST DECADE IN OMSK AND ORENBURG REGIONS: A
DESCRIPTIVE STUDY (Omsk, Orenburg, Russian Federation)

p. 79

Alexey V. Smirnov, Yuriy A. Magarill, Tatiana A. Shternis
PROSTATE CANCER: MORBIDITY AND MORTALITY TRENDS IN KEMEROVO REGION (Kemerovo,
Russian Federation)

p. 87

REVIEW ARTICLES

Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasyutin, Yulia L. Tonkikh
CURRENT MANAGEMENT OF PROTON PUMP INHIBITOR-REFRACTORY GASTROESOPHAGEAL
REFLUX DISEASE (Krasnoyarsk, Russian Federation)

p. 93

Olga A. Trubnikova, Irina V. Tarasova, Olga L. Barbarash
NEUROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND PERSPECTIVE FOR THE USE OF DUAL TASKS IN
RECOVERING COGNITIVE FUNCTION AFTER CARDIAC SURGERY (Kemerovo, Russian Federation)

p. 101

Yulia V. Markina, Alexander M. Markin, Igor A. Sobenin, Alexander N. Orekhov
PROSPECTS FOR THE USE OF SIALYLATED IMMUNOGLOBULINS IN DISEASE TREATMENT
(Moscow, Russian Federation)

p. 112

CASE REPORTS

Alexandra Y. Davydova, Renata V. Repnikova
EXTRINTESTINAL MANIFESTATIONS OF CROHN'S DISEASE:
DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS (Kemerovo, Russian Federation)

p. 119

Уважаемые коллеги!

Фундаментальные исследования лежат в основе успешных клинических решений. К числу таких публикаций относится оценка эффективности замещения костных дефектов при использовании ксеногенного нативного нереконструированного костного коллагена.

Одним из ведущих направлений тканевой инженерии является разработка тканеинженерных протезов сосудов малого диаметра. Проблеме предварительного культивирования полимерной основы с клетками с целью создания анализа структуры нативной ткани посвящена одна из статей.

Обзорная статья раскрывает перспективы использования сialiрированных иммуноглобулинов в терапии различных заболеваний.

Клинические исследования посвящены оценке частоты сочетания язвенного кровотечения, формирующегося стеноза, необходимости выполнения пилоропластики и обоснованности ваготомии при перфоративной язве двенадцатиперстной кишки, анализу внекишечных проявлений болезни Крона, современным представлениям о диагностике и лечении рефрактерной к ингибиторам протонной помпы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

В нескольких публикациях авторы рассматривают проблемы сердечно-сосудистых заболеваний: изучают клинические характеристики пациентов с фибрилляцией предсердий, а также спектр принимаемых ими лекарственных препаратов на момент развития кардиоэмболического инсульта; динамику факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от статуса диспансерного наблюдения; связь возрастного дефицита андрогенов с уровнем сердечно-сосудистого риска у здоровых мужчин среднего возраста. Одно из исследований посвящено созданию калькулятора годичного прогноза риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST с персональными коэффициентами факторов риска. Обзорная статья в этом разделе дает исчерпывающее представление о современных тенденциях применения метода двойных задач в восстановлении когнитивных функций при различных формах мозговой патологии, в том числе ишемическом повреждении головного мозга у кардиохирургических пациентов.

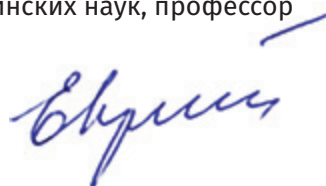
Эпидемиологические исследования посвящены изучению современных тенденций заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований в различных регионах Российской Федерации.

Специалисты в области репродуктивного здоровья женщин найдут на страницах журнала исследование особенностей течения беременности, исходы родов для матери и плода у юных женщин.

Главный редактор

доктор медицинских наук, профессор

Е.Б. Брусина



<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-8-21>

ПРИМЕНЕНИЕ КСЕНОГЕННОГО НАТИВНОГО НЕРЕКОНСТРУИРОВАННОГО КОСТНОГО КОЛЛАГЕНА ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ КОСТНЫХ ДЕФЕКТОВ НА МОДЕЛИ КРИТИЧЕСКОГО ДЕФЕКТА КОСТЕЙ СВОДА ЧЕРЕПА КРЫС

ВЕРЕМЕЕВ А.В.^{1,2*}, БОЛГАРИН Р.Н.¹, НЕСТЕРЕНКО В.Г.², АНДРЕЕВ-АНДРИЕВСКИЙ А.А.³

¹Общество с ограниченной ответственностью «Матрифлекс», г. Москва, Россия

²ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

³Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Оценить эффективность замещения костных дефектов при использовании ксеногенного нативного нереконструированного костного коллагена (медицинское изделие Bongraf COLLAGEN) в сравнении с другими широко применяемыми решениями (ксеногенный нативный костный минерал Geistlich Bio-Oss® и костный аутоотрансплантат).

Материалы и методы. В работе была использована классическая модель создания критического (8 мм) дефекта костей свода черепа крыс (48 самцов породы Wistar или Sprague-Dawley). Созданный во время оперативного вмешательства дефект замещали медицинским изделием Bongraf COLLAGEN, препаратом сравнения Geistlich Bio-Oss®, костным аутоотрансплантатом (удаленным участком костей свода черепа) либо оставляли незаполненным (отрицательный контроль, n = 6 на каждую группу). Через 4 или 12 недель от создания дефекта производили вывод животных из эксперимента (n = 3 на временную точку) и исследовали замещение дефекта костной тканью при помощи микрокомпьютерной томографии (объем новообразованной костной ткани, минеральная плотность новообразованной ткани, толщина новообразованных костных элементов и распределение их диаметра) и окрашивания гематоксилином и эозином (доля минерализованной ткани от просвета дефекта).

Результаты. Наилучшие показатели замещения костной ткани в области дефекта (объем и минерализация костной ткани, а также толщина костных элементов) ожидаемо наблюдались при заме-

щении дефекта костным аутоотрансплантатом. У крыс, костный дефект которых замещали изделием Bongraf COLLAGEN или препаратом сравнения Geistlich Bio-Oss®, наблюдались сопоставимые показатели замещения костной ткани, промежуточные между использованием костного аутоотрансплантата и отсутствием заполнения дефекта. При этом была отмечена выраженная тенденция к регенерации костной ткани с течением времени при замещении дефекта изделием Bongraf COLLAGEN.

Заключение. Ксеногенный нативный нереконструированный костный коллаген (Bongraf COLLAGEN) сравним по эффективности при замещении костных дефектов с ксеногенным нативным костным минералом (Geistlich Bio-Oss®).

Ключевые слова: ксеногенные имплантаты, костный коллаген, Bongraf COLLAGEN, Geistlich Bio-Oss, замещение костных дефектов, критический дефект костей свода черепа крыс.

Выражение благодарности

Авторы благодарят коллектив ООО «НИИ митохондриологии МГУ» за содействие в разработке животной модели и получении экспериментальных данных.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Финансирование работы осуществлялось за счет средств гранта ООО «Матрифлекс» от Фонда «Сколково» в рамках проекта «Создание линейки медицинских изделий для регенерации костной ткани на основе нереконструированного коллагена».

Для цитирования:

Веремеев А.В., Болгарин Р.Н., Нестеренко В.Г., Андреев-Андриевский А.А. Применение ксеногенного нативного нереконструированного костного коллагена для замещения костных дефектов на модели критического дефекта костей свода черепа крыс. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 8-21. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-8-21>

*Корреспонденцию адресовать:

Веремеев Алексей Владимирович, 125252, Россия, г. Москва, ул. Авиаконструктора Микояна, д. 12, корп. А, п. 1, эт. 2, оф. 1. e-mail: al.veremeev@gmail.com
© Веремеев А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

APPLICATION OF XENOGENEIC NATIVE BONE COLLAGEN FOR BONE REPAIR IN CRITICAL-SIZED RAT CALVARIAL DEFECT MODEL

ALEXEY V. VEREMEEV^{1,2**}, ROMAN N. BOLGARIN¹, VLADIMIR G. NESTERENKO², ALEXANDER A. ANDREEV-ANDRIEVSKIY³¹Matriflex LLC, Moscow, Russian Federation²Gamaleya National Research Centre of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation³Moscow State University, Moscow, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate the efficacy of bone repair using xenogeneic native bone collagen (Bongraf COLLAGEN) as compared to other widely applied orthopaedic solutions (xenogeneic native bone mineral Geistlich Bio-Oss® and bone autograft).

Materials and Methods. We employed a conventional critical-sized (8 mm) rat calvarial defect model (48 Wistar or Sprague-Dawley rats). The artificial defect was repaired using Bongraf COLLAGEN, Geistlich Bio-Oss® utilised as a comparator, bone calvarial autograft, or remained unfilled (n = 6 per group). Rats were euthanised 4 or 12 weeks postimplantation (n = 3 per time point) with the subsequent examination (repair extent, volume, thickness and mineral density of the repaired tissue) by means of microcomputed tomography and hematoxylin and eosin staining.

Results. Expectedly, highest volume, thickness and mineral density of the repaired tissue have been observed in defects filled with autografts.

Bongraf COLLAGEN and Geistlich Bio-Oss® also demonstrated a comparable and significant repair capability, yet the former option demonstrated higher bone regeneration rate.

Conclusion. Xenogeneic native bone collagen (Bongraf COLLAGEN) is comparable with xenogeneic native bone mineral (Geistlich Bio-Oss®).

Keywords: xenogeneic implants, bone collagen, Bongraf COLLAGEN, Geistlich Bio-Oss, bone repair, critical-sized rat calvarial defect.

Acknowledgements

The authors sincerely thank the staff of Mitoengineering Research Institute LLC at Moscow State University for the support in the development of an animal model and data collection.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was funded by the grant of Skolkovo Foundation allocated to Matriflex LLC for the project «Development of native collagen-based solutions for bone regeneration».

◀ English

For citation:

Alexey V. Veremeev, Roman N. Bolgarin, Vladimir G. Nesterenko, Alexander A. Andreev-Andrievskiy. Application of xenogeneic native bone collagen for bone repair in critical-sized rat calvarial defect model. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(2): 8-21. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-8-21>

**Corresponding author:

Dr. Alexey V. Veremeev, Aviakonstruktora Mikoyana Street, 12, A, 2nd Floor, Office 1, Moscow, Russian Federation, 125252. E-mail: al.veremeev@gmail.com
© Alexey V. Veremeev et al.

Введение

Несмотря на совершенствование классических методов диагностики и лечения, разработку и внедрение в клиническую практику новых медицинских технологий и повышение доступности высокотехнологичной медицинской помощи в травматологии и ортопедии, повышение эффективности и сокращение сроков реабилитации после хирургических вмешательств на опорно-двигательном аппарате по-прежнему

являются одними из наиболее важных медицинских и социально-экономических задач [1]. Особую актуальность данная проблема имеет вследствие высокой распространенности травм и иных патологий опорно-двигательного аппарата у лиц трудоспособного возраста [2-5]. Кроме того, в определенных случаях риск инвалидизации у таких пациентов остается достаточно высоким даже при своевременной диагностике и верно выбранной тактике лечения [2-5].

Поэтому в последние годы активно изучается возможность использования и ускорения естественных регенеративных процессов в качестве альтернативы полному механическому замещению костных дефектов при помощи керамических и металлических имплантатов [6-8].

Согласно результатам доклинических и клинических испытаний, использование костных трансплантатов признано «золотым стандартом» при лечении тяжелых переломов, устранении обширных дефектов костной ткани после травм и оперативных вмешательств, а также при замещении утраченных костей [9-11]. Оптимальным подходом является использование аутотрансплантатов [9], однако такой подход характеризуется рядом серьезных осложнений, связанных с его высокой травматичностью (массивная кровопотеря, ранняя послеоперационная боль, хроническая боль в месте забора трансплантата, развитие хронической инфекции), а также с ограниченностью источников забора аутологичного костного материала [10, 11]. Возможной альтернативой костным ауто-трансплантатам могли бы являться аллотрансплантаты, однако они имеют значительно меньший остеокондуктивный и остеоиндуктивный потенциал [10, 11]. Кроме того, их использование связано с высоким риском инфицирования и иммунного отторжения организмом реципиента вследствие развития реакции «хозяин против трансплантата» [10, 11].

Таким образом, в связи с недостаточным количеством аутотрансплантатов и недостаточной эффективностью аллотрансплантатов, современные подходы направлены на разработку различных костных заменителей, опционально включающих костные или эндотелиальные клетки-предшественники или факторы роста в целях стимуляции пролиферации и дифференцировки клеток и активации регенеративных процессов в костной ткани [12-15]. В настоящее время тканевая инженерия и регенеративная медицина рассматриваются как перспективные области знания, обеспечивающие разработку новых методов лечения и медицинских изделий для лечения врожденных и приобретенных костных дефектов [12-15]. Подобные инновационные продукты могут успешно применяться в клинической практике у пациентов с врожденными патологиями опорно-двигательного аппарата, а также при доброкачественных новообразованиях костной ткани и травмах костей [16].

Костный коллаген I типа представляет собой нативный биоматериал, вместе с гидроксиапатитом ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) в первую очередь ответственный за биофизические и механические свойства костной ткани [17, 18]. Процесс выделения костного коллагена I типа из ксеногенной костной ткани обладает высокой технологичностью [19, 20]; кроме того, за счет своей волокнисто-пористой структуры выделяемый костный коллаген I типа высокопроницаем для лекарственных средств, после имплантации успешно заселяется клетками и обладает удовлетворительными механическими свойствами и высокой биосовместимостью, что делает его подходящей системой доставки лекарственных средств для таргетной терапии [21]. Помимо этого, костный коллаген I типа также используется в составе композитных материалов и применяется в качестве вспомогательного материала для увеличения остеокондуктивных и остеоиндуктивных свойств каркасов (матриц, скаффолдов) для замещения костных дефектов [22, 23].

Поскольку в процессе эволюции структура молекулы коллагена изменилась крайне незначительно, биофизические (в том числе механические) свойства данного белка практически не зависят от биологического вида, из которого он выделен [24]. Поэтому, вследствие целесообразности использования в травматологии и ортопедии аутологичного коллагена, а также этических и экономических сложностей в отношении применения аллогенного коллагена, на первый план выходит ксеногенный коллаген, доступный для выделения из мелких и крупных животных в промышленных масштабах [25].

Важным достоинством ксеногенного нативного нереконструированного костного коллагена является то, что при выделении физико-химическими методами глубокой очистки и децеллюляризации он сохраняет свою нативную волокнисто-пористую структуру и практически не теряет своих исходных биофизических (в том числе механических) свойств, приобретая при этом высокую чистоту, что повышает его безопасность для рабочего персонала и пациентов, а также позволяет проводить импрегнацию различных биологически активных компонентов [26, 27]. За счет того, что выделяемый при помощи такого подхода ксеногенный костный коллаген сохраняет свои изначальные структуру и свойства, он способен обеспечивать пол-

ный спектр остеокондуктивных и остеоиндуктивных сигналов, характерных для нативной костной структуры и необходимых для развития костной ткани [27].

В промышленном производстве для выделения костного коллагена в медицинских целях стандартно используется как бычий, так и свиной костный материал. Несмотря на отсутствие видоспецифичности биофизических свойств коллагена, использование бычьего коллагена сопряжено с риском губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота, чрезвычайно опасного и летального заболевания, вызываемого прионами [25]. В связи с этим более безопасным представляется использование свиного коллагена, который к тому же обладает еще более низкой иммуногенностью, чем бычий [28]. В то же время религиозные убеждения в некоторых географических регионах ограничивают применение каких-либо продуктов, получаемых из крупного рогатого скота или свиней. Кроме того, в Российской Федерации и во многих других странах до сих пор не было зарегистрировано ни одного случая губчатой энцефалопатии крупного рогатого скота. По этим причинам как бычий, так и свиной коллаген остаются актуальными для регенеративной медицины и по сегодняшний день.

На основании оригинальной технологии выделения и обогащения бычьего костного коллагена было разработано отечественное медицинское изделие Bongraf COLLAGEN, представляющее собой ксеногенный нативный нереконструированный костный коллаген для замещения костных дефектов, потенциально пригодный к использованию в травматологии, ортопедии и стоматологии. Целью данного исследования было оценить эффективность замещения костных дефектов при использовании изделия Bongraf COLLAGEN в сравнении с костным аутотрансплантатом и широко применяемым в хирургической практике ксеногенным нативным костным минералом (Geistlich Bio-Oss®, Geistlich Pharma).

Материалы и методы

Объекты исследования

Медицинское изделие Bongraf COLLAGEN представляет собой ксеногенный бесклеточный костный коллаген высокой степени очистки в виде мембраны с нативной нереконструированной волокнисто-пористой структурой, получаемый из бычьих бедренных костей по

оригинальной технологии OnIonTech™ путем многоступенчатой очистки костной ткани (последовательных стадий механической очистки, дезинфекции, удаления контаминирующих белков, делипидизации, выделения и обогащения коллагена, ферментации) и стерилизуемый посредством сверхкритической флюидной экстракции [29]. В качестве объекта сравнения (препарата-компаратора) было использовано медицинское изделие Geistlich Bio-Oss® (Geistlich Pharma), представляющее собой нативный костный гранулированный (диаметр гранул от 0,25 до 1 мм) минерал, получаемый из крупного рогатого скота путем многоступенчатой очистки костной ткани и стерилизуемый γ -излучением.

Лабораторные животные

Все эксперименты на лабораторных животных были проведены на базе виварно-экспериментального комплекса ООО «НИИ митоинженерии МГУ». В исследование было включено 48 самцов крыс линии Wistar или Sprague-Dawley со зрелым костным скелетом (возрастом от 4,5 до 6 месяцев) на момент начала эксперимента, полученных из научно-производственного подразделения филиала Института биоорганической химии Российской академии наук – питомника лабораторных животных «Пущино». Животные были клинически здоровы, но, по данным микробиологического мониторинга, являлись носителями *Helicobacter spp.* и *Gardia muris*. Другие патогены из списка FELASA 2014 у животных выявлены не были. Длительность адаптации после получения из питомника составляла не менее 7 суток.

В первом (пилотном) эксперименте крысы были размещены в индивидуально-вентилируемых клетках в блоке передержки животных, во втором (основном) эксперименте – в клетках открытого типа в барьерной зоне виварно-экспериментального комплекса. До операции крыс содержали в клетках T3 (Tecniplast) с площадью пола 780 см² по две особи или в клетках T4 (Tecniplast) с площадью пола 1500 см² по четыре особи. После моделирования костного дефекта крыс содержали изолированно в клетках T3. На протяжении всего исследования животные имели неограниченный доступ к корму («Чара для содержания», Ассортимент-Агро) и стерильной обратноосмотической воде. В качестве подстилки использовали деревянную щепу Lignocel (JRS). Все материалы, поступающие к животным, стерилизовали автоклавированием.

Таблица 1.

Схема основного эксперимента

Table 1.

Experimental protocol

Экспериментальная группа (n = 6) <i>Experimental group (n = 6)</i>	Исследуемый биоматериал <i>Sample biomaterial</i>	Принцип сбора образцов <i>Sample collection</i>	Методы оценки репаративного процесса <i>Methods of examination</i>
Отрицательный контроль <i>Negative control</i>	Отсутствует <i>None</i>	4 и 12 недель после создания дефекта (по 3 особи на временную точку) <i>4 and 12 weeks after the defect (3 rats per time point)</i>	Microcomputed tomography, histological examination (hematoxylin and eosin staining, light microscopy)
Положительный контроль <i>Positive control</i>	Удаленные кости свода черепа (аутографт) <i>Excised calvarial bones (autograft)</i>		
Препарат-компаратор <i>Comparator</i>	Geistlich Bio-Oss®		
Тестируемый препарат <i>Tested solution</i>	Bongraf COLLAGEN		

Температура в комнате содержания животных составляла 20-26°C, относительная влажность – 30-70%, световой день – 12 часов (включение света в 09:00).

Все животные были индивидуально маркированы перфорациями ушных раковин; кроме того, клетки маркировались карточками, содержащими информацию о заселяющих клетку особях и проводимых с ними манипуляциях. В пилотном эксперименте крыс взвешивали ежедневно в течение семи дней после операции. В основном эксперименте после оперативного вмешательства крыс также взвешивали ежедневно в течение первых шести дней. Далее крыс взвешивали еженедельно, начиная со дня начала эксперимента (маркировки животных). Массу тела определяли с точностью ± 1 г при помощи технических весов Pioneer PA2102 (Ohaus). Распределение крыс по экспериментальным группам проводили путем рандомизации с использованием стандартного алгоритма GraphPad (GraphPad Prism).

Экспериментальная модель

В работе была использована экспериментальная модель дефекта костей свода черепа, состоящая в хирургическом удалении участка теменных костей диаметром 8 мм [30]. Дефект такой величины является «критическим», и у взрослых крыс при спонтанном заживлении костная ткань не заполняет его полностью [30]. В пилотном эксперименте на десяти крысах была отработана методика выполнения хирургической операции по созданию критического дефекта костей свода черепа. У части животных дефект оставляли незаполненным, другим крысам дефект заполняли аутографтом костной ткани (удаленным участком свода черепа). За состоянием животных наблюдали в течение 7 дней после операции, обращая внимание на це-

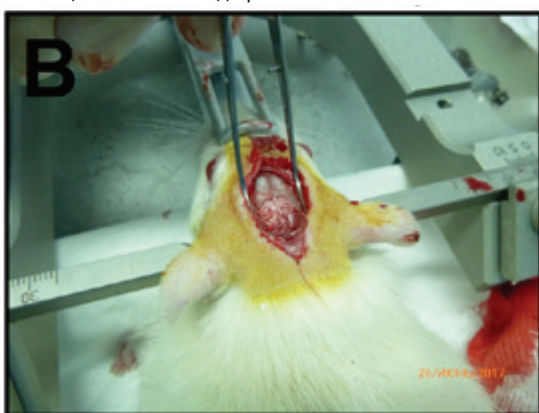
лостность швов и видимые признаки послеоперационных осложнений, после чего подвергали эвтаназии и исследовали место создания дефекта макроскопически. В основном эксперименте (по шесть крыс на группу) была проведена оценка репаративных свойств медицинского изделия Bongraf COLLAGEN в сравнении с препаратом-компаратором Geistlich Bio-Oss® и двумя контрольными группами – с незаполненным костным дефектом и с дефектом, заполненным удаленным участком свода черепа по аналогии с пилотным экспериментом (таблица 1).

Животных наркотизировали сочетанным внутривенным введением 15-20 мг/кг тиопентала, 15-20 мг/кг золазепама и 3-6 мг/кг ксилазина. Для подготовки операционного поля над сводом черепа сбривали шерсть и обрабатывали кожу антисептиками на основе этанола и повидон-йода. Далее для доступа к костям свода черепа разрезали кожу по средней линии головы, после чего разрезали соединительную ткань черепа и надкостницу и отслаивали их от черепа при помощи шпателя (рисунк 1А). Затем при помощи трепана диаметром 8 мм и стоматологического привода при низкой скорости вращения (около 1000 оборотов в минуту) и постоянном смачивании физиологическим раствором (0,9% NaCl) делали насечку на теменных костях черепа практически на полную толщину кости (до прозрачности). При помощи элеватора выпиленный фрагмент кости удаляли, формируя тем самым дефект (рисунк 1Б). При удалении костного фрагмента сохраняли целостность твердой мозговой оболочки и сосудов. Сформированный дефект обильно промывали физиологическим раствором и удаляли мелкие фрагменты костной ткани по краям, придавая дефекту круглую форму. Дефект оставляли незаполненным (отрицатель-

Создание костного дефекта



Замещение костного дефекта



Созданный костный дефект



Ушивание соединительной ткани



Рисунок 1.

Ход операции по созданию критического костного дефекта костей свода черепа крыс. А) создание костного дефекта при помощи трепана диаметром 8 мм, стоматологического привода и элеватора; Б) созданный незаполненный костный дефект; В) замещение костного дефекта (в примере костный аутооттрансплантат); Г) ушивание соединительной ткани после замещения костного дефекта.

Figure 1.

Creation of critical-sized rat calvarial bone defect. A. Creation of bone defect using a 8 mm trephine, dental motor and elevator. B. Created unfilled bone defect. C. Repair of the defect using a bone autograft. D. Suturing of the connective tissue after the defect repair.

ный контроль), заполняли удаленными костями свода черепа (реимплантация, положительный контроль), препаратом-компаратором (Geistlich Bio-Oss®) или тестируемым препаратом (Bongraf COLLAGEN) (рисунок 1В). Надкостницу сшивали рассасывающейся нитью Monocryl (Ethicon) (рисунок 1Г).

Кожу сшивали рассасывающейся нитью Т-сорб (Политехмед). После операции крысам вводили 10 мл/кг физиологического раствора подкожно каждые 1-1,5 часа и согревали при помощи электрогрелки до пробуждения. В первые двое суток после операции животным внутрибрюшинно вводили 10 мг/кг нефопам и 50 мг/кг ко-тримоксазола 2 раза в день.

Через один либо три месяца от создания дефекта по три особи из каждой группы подвергали эвтаназии путем ингаляции CO₂ в заправочной камере, при помощи стоматологического бора извлекали кости свода черепа, включающие область дефекта и окружающую неповрежденную ткань, и фиксировали их в забуференном фосфатом 4% растворе формалина (pH 7,2-7,6) в течение 48 часов. Хранение эксплантированных образцов костной ткани осуществляли в 1% водном растворе формалина при 2-8°C.

Микротомографический и гистологический анализ эксплантированной костной ткани

С целью определения трехмерной структуры и минеральной плотности кости фиксированные образцы исследовали методом микрокомпьютерной томографии (SkyScan 1172, Bruker) при разрешении ≈ 8 мкм в вокселе. Томографирование исследуемых образцов проводили одновременно с калибровочными образцами диаметром 8 мм и минеральной плотностью гидроксиапатита 0,25 и 0,75 г/см³. При проведении исследования образцы поддерживали в увлажненном состоянии. Анализ микрокомпьютерных томограмм проводили при помощи программного обеспечения CatAn (Bruker), рассчитывая минеральную плотность новообразованной костной ткани, а также количественные характеристики ее трехмерной структуры (объем новообразованной костной ткани, толщину новообразованных костных элементов и распределение их диаметра). После исследования образцы возвращали в 1% водный раствор формалина и хранили при 2-8°C до проведения гистологического исследования для оценки структуры костной ткани и прилежащих мягких тканей.

Для подготовки к гистологическому исследованию образцы выдерживали в декальцинирующем электролитном растворе (ЭргоПродакшн) при комнатной температуре в течение четырех суток до размягчения, достаточного для микротомной резки. Затем образец подвергали дегидратации в семи сменах 99,7% изопропанола (БиоВитрум) по 5 часов в каждой, пропитывали парафиновой средой Histomix (БиоВитрум) в двух порциях по 2 часа в каждой и заливали в парафин. После застывания парафиновые блоки подготавливали для резки на микротоме, для чего блок размечали так, чтобы можно было взять параллельные ступенчатые срезы из следующих областей: два – по касательным линиям, проведенным через точки на противоположных краях дефекта, один – через центр, пересекая дефект по его диаметру, и еще два – посередине между центральным и описанными краевыми срезами. Все срезы монтировали на предметные стекла и после депарафинизации и регидратации окрашивали гематоксилином и эозином (БиоВитрум) по стандартному протоколу и исследовали с помощью микроскопа Axio Scope.A1 (Carl Zeiss). Фото съемку срезов осуществляли при помощи камеры AxioCam MRc 5 (Carl Zeiss) с программным обеспечением AxioVision 3.0 (Carl Zeiss).

Статистический анализ

Статистический анализ экспериментальных данных проводили в программе GraphPad Prism 6 (GraphPad Software). Данные представляли в виде среднего и стандартного отклонения от среднего. Анализ временных рядов осуществляли посредством двухфакторного дисперсионного анализа (факторы «группа» и «время»). Межгрупповые различия оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа, попарные сравнения групп проводили с использованием критерия Тьюки. Различия считали ста-

тистически значимыми при вероятности отвергнуть верную нулевую гипотезу $p < 0,05$.

Результаты

Результаты тестирования экспериментальной модели (пилотный эксперимент) и общее состояние животных в основном эксперименте

О состоянии животных после операции судили по объективным (масса тела) и субъективным данным (внешний осмотр). В пилотном эксперименте масса тела крыс после оперативного вмешательства снижалась в течение первых двух суток, после чего оставалась стабильной на протяжении недельного наблюдения (**рисунок 2А**). Наряду с операционной травмой снижение массы тела крыс было обусловлено использованием в послеоперационный период антибиотиков. По данным внешнего осмотра, состояние животных восстанавливалось на четвертые-пятые сутки после операции.

При макроскопическом осмотре послеоперационного поля через 7 дней после создания дефекта было обнаружено, что разрез кожи в значительной степени или полностью заживлен; видимых признаков воспаления выявлено не было. У животных из группы положительного контроля реимплантированные аутооттрансплантаты костей свода черепа устойчиво находились в дефекте без смещения за счет новообразованной соединительной ткани.

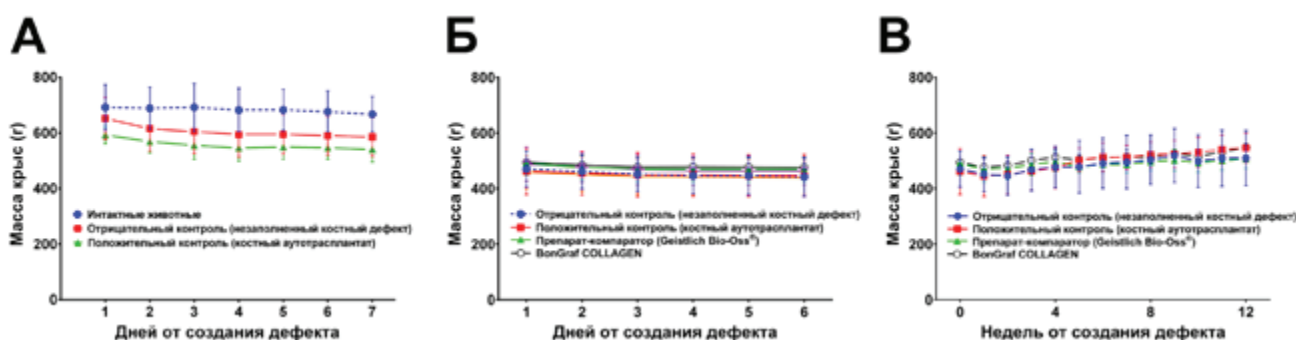
В основном эксперименте было отмечено отсутствие выраженной динамики массы тела животных в течение первой недели после оперативного вмешательства вне зависимости от экспериментальной группы (**рисунок 2Б**). В то же время в течение всего времени эксперимента (12 недель) масса тела животных постепенно увеличивалась, также независимо от экспериментальной группы (**рисунок 2В**).

Рисунок 2.

Общее состояние лабораторных крыс после оперативного вмешательства по замещению критического дефекта костей свода черепа в пилотном эксперименте (А) и основном эксперименте в краткосрочном (Б) и долгосрочном периодах наблюдения (В).

Figure 2.

General examination of laboratory animals after the repair of critical-sized rat calvarial bone defect in pilot (A) and main experiment in short- (B) and long-term (C).



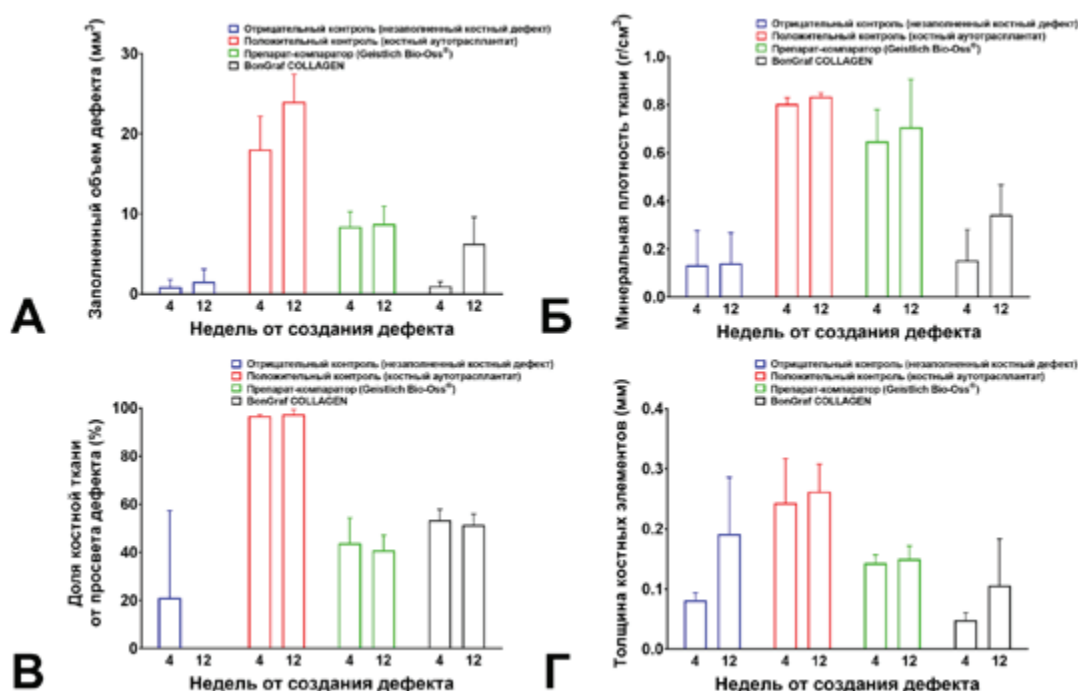


Рисунок 3.

Сравнение показателей новообразованной костной ткани при отсутствии заполнения созданного дефекта (отрицательный контроль), а также при замещении критического дефекта костей свода черепа крыс удаленными участками темных костей (положительный контроль), классически применяемым в хирургической практике для замещения костных дефектов препаратом Geistlich Bio-Oss® (ксеногенным костным гранулированным минералом, получаемым из крупного рогатого скота путем многоступенчатой очистки костной ткани и стерилизуемым γ -излучением) или медицинским изделием Bongraf COLLAGEN (ксеногенным бесклеточным костным коллагеном высокой степени очистки в виде мембраны, получаемым из бычьих бедренных костей по оригинальной технологии OnlonTectm и стерилизуемым посредством сверхкритической флюидной экстракции).

Figure 3.

Comparison of bone repair in unfilled critical-sized rat calvarial bone defects (negative control) or defects filled with calvarial bone autograft, Geistlich Bio-Oss® (xenogeneic refined and γ -sterilised bone mineral) or Bongraf COLLAGEN (bovine purified acellular bone collagen membranes sterilised by supercritical fluid extraction).

А) оценка заполненного новообразованной костной тканью объема дефекта методом микрокомпьютерной томографии; Б) оценка минеральной плотности новообразованной ткани методом микрокомпьютерной томографии; В) оценка доли костной (минерализованной) ткани от просвета созданного дефекта при окрашивании гематоксилином и эозином; Г) оценка толщины новообразованных костных элементов методом микрокомпьютерной томографии.

А. Microcomputed tomography volumetric analysis. Б. Microcomputed tomography-based densitometry. В. Hematoxylin and eosin evaluation of repair efficiency. Г. Microcomputed tomography analysis of bone element thickness.

Влияние медицинского изделия Bongraf COLLAGEN на репарацию искусственно созданного костного дефекта

Центральную роль в оценке репаративного процесса при искусственном создании критического дефекта свода костей черепа занимает анализ объема новообразованной костной ткани в просвете дефекта, оцениваемого методом микрокомпьютерной томографии. Как и ожидалось, у крыс группы отрицательного контроля (спонтанная репарация костной ткани) костная ткань в просвете дефекта практически отсутствовала, а наибольший объем костной ткани в просвете дефекта был у крыс группы положительного контроля, которым реимплантировали удаленные кости свода черепа (рисунки 3А). У крыс, костный дефект которых замещали препаратом-компаратором Geistlich Bio-Oss® (очищенной и измельченной гетерологичной костной тканью в виде гранул) или тестируемым медицинским изделием Bongraf COLLAGEN (очищенным гетерологичным костным коллагеном в виде мембраны), объем

костной ткани в просвете дефекта через 12 недель после операции был значительно выше, чем у животных группы отрицательного контроля (рисунок 3А). При заполнении костного дефекта изделием Bongraf COLLAGEN стоит отметить выраженную динамику к увеличению заполненного объема к 12-й неделе в сравнении с 4-й неделей после оперативного вмешательства (рисунок 3А). Репрезентативные микрокомпьютерные томограммы приведены на рисунке 4.

Об общей минерализации новообразованных тканей в месте создания дефекта судили по минеральной плотности тканей, также измеренной при помощи микрокомпьютерной томографии. Дефект крыс группы отрицательного контроля практически не содержал минерализованной ткани ни через 4, ни через 12 недель после оперативного вмешательства; напротив, у крыс группы положительного контроля минеральная плотность в области дефекта была максимальной на обеих временных точках (рисунок 3Б). Минеральная плотность ткани в

Рисунок 4.

Репрезентативные гистологические снимки (окрашивание гематоксилином и эозином) новообразованной костной ткани в просвете созданного дефекта при отсутствии заполнения дефекта (отрицательный контроль) либо замещении дефекта удаленными участками темных костей (костный аутооттрансплантат, положительный контроль), широко применяемым препаратом Geistlich Bio-Oss® или оригинальным медицинским изделием Bongraf COLLAGEN.

Figure 4.

Representative histological images (hematoxylin and eosin staining) of critical-sized rat calvarial bone defect repair in unfilled defects (negative control), defects filled with calvarial bone autograft, Geistlich Bio-Oss® or Bongraf COLLAGEN.

Рисунок 5.

Репрезентативные гистологические снимки (окрашивание гематоксилином и эозином) новообразованной костной ткани в просвете созданного дефекта при отсутствии заполнения дефекта (отрицательный контроль) либо замещении дефекта удаленными участками темных костей (костный аутооттрансплантат, положительный контроль), широко применяемым препаратом Geistlich Bio-Oss® или оригинальным медицинским изделием Bongraf COLLAGEN.

Figure 5.

Representative histological images (hematoxylin and eosin staining) of critical-sized rat calvarial bone defect repair in unfilled defects (negative control), defects filled with calvarial bone autograft, Geistlich Bio-Oss® or Bongraf COLLAGEN.



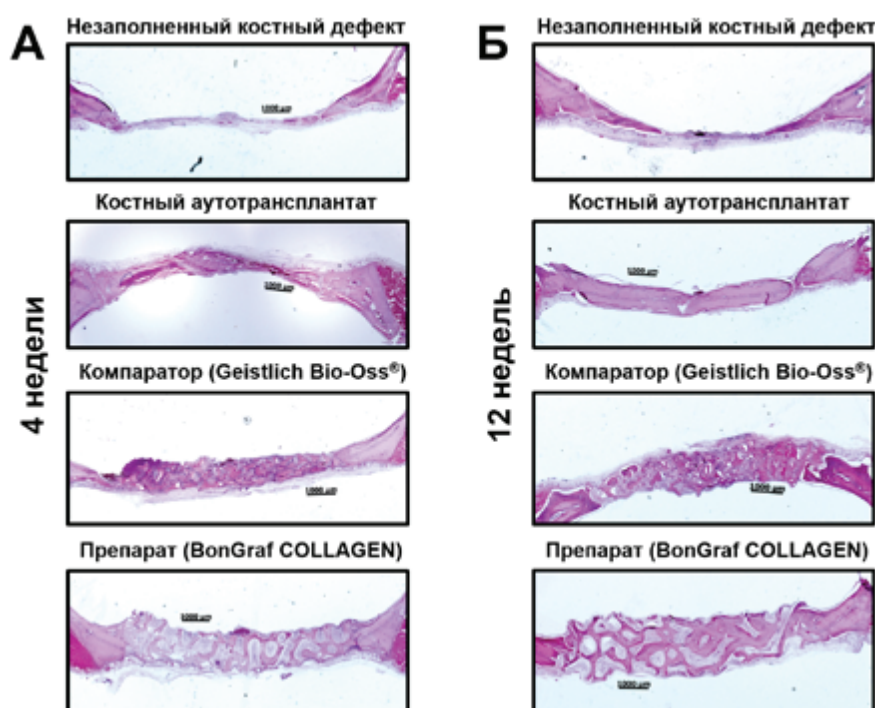
А) гистологические снимки, сделанные через 4 недели после операции; Б) гистологические снимки, сделанные через 12 недель после операции.

A. 4 weeks post-operation. B. 12 weeks post-operation.

просвете костного дефекта, заполненного препаратом-компаратом Geistlich Bio-Oss® или тестируемым медицинским изделием Bongraf COLLAGEN, на 12-й неделе после операции была значимо выше, чем у крыс группы отрицательного контроля (рисунок 3Б). Заполнение дефекта препаратом-компаратом Geistlich Bio-Oss® приводило к более выраженной минерализации в сравнении с изделием Bongraf COLLAGEN, с динамикой к увеличению минерализации на 12-й неделе после оперативного

вмешательства в сравнении с 4-й неделей (рисунок 3Б).

Для оценки выраженности остеогенеза при анализе окрашивания срезов гематоксилином и эозином также была рассчитана доля минерализованной ткани от площади дефекта. В частности, у крыс без заполнения дефекта минерализованная ткань в просвете дефекта практически отсутствовала, а у крыс с реимплантированными костями свода черепа – заполняла почти весь дефект (рисунок 3В). У крыс, де-



фекты свода черепа которых заполняли препаратом-компаратором Geistlich Bio-Oss® или тестируемым медицинским изделием Bongraf COLLAGEN, доля минерализованной ткани в просвете дефекта составляла от 40 до 55% и не различалась между медицинскими изделиями или на разных сроках заживления (**рисунок 3В**). Репрезентативные гистологические снимки представлены на **рисунке 5**.

Еще одним важным аспектом оценки репарации дефектов костной ткани является микрофотографическое измерение толщины новообразованных костных элементов. У крыс с незаполненным костным дефектом толщина костных балок через 4 недели после операции была наименьшей, однако к 12-й неделе достигала величин, близких к наибольшим среди всех групп показателям крыс с реимплантированными костями свода черепа (**рисунок 3Г**). При замещении костного дефекта препаратом-компаратором Geistlich Bio-Oss® или тестируемым медицинским изделием Bongraf COLLAGEN толщина костных балок была промежуточной между таковой в вышеуказанных группах и увеличивалась с течением времени при заполнении дефекта изделием Bongraf COLLAGEN (**рисунок 3Г**).

С целью дополнительной оценки характеристик костных элементов было проанализировано распределение костных элементов по диаметру. У крыс с незаполненным костным дефектом через 4 недели после его создания наблюдались исключительно мелкие элементы с диаметром < 200 мкм, однако спустя 12 недель после операции распределение размера костных элементов становилось более равномерным, а их максимальный диаметр увеличивался до 500 мкм (**рисунок 6**). В группе крыс с аутотрансплантатом костей свода черепа на обеих временных точках в костной ткани присутствовали элементы более широкого диапазона диаметров (до 600 мкм) с равномерным их распределением (**рисунок 6**). Крысы, получавшие препарат-компаратор Geistlich Bio-Oss®, характеризовались относительно однородным распределением диаметра костных элементов (до 350 мкм) в просвете созданного дефекта без выраженной временной динамики (**рисунок 6**). В то же время при заполнении дефекта изделием Bongraf COLLAGEN через 4 недели после операции костные элементы имели существенно меньший диаметр (до 150 нм), однако к 12-й неделе наблюдалось увеличение их предельно-

го диаметра до 400 нм (**рисунок 6**). При этом пик распределения диаметров костных элементов при заполнении дефекта препаратом-компаратором Geistlich Bio-Oss® приходился на 150 нм, а при заполнении дефекта изделием Bongraf COLLAGEN – на 50 нм на обеих временных точках (**рисунок 6**).

Обсуждение

Согласно данным общемирового эпидемиологического исследования Global Burden of Disease, ежегодно по поводу различных травм за медицинской помощью обращается около 1 млрд человек и регистрируется около 5 млн летальных исходов [3]. Как следствие, в мире ежегодно проводится около 4 млн оперативных вмешательств, требующих замещения костных дефектов [31], из которых более 1,5 млн проводится в США [32]. Поэтому клиническая потребность в коммерчески доступных и готовых к использованию (commercially available off-the-shelf ready-to-use) имплантатах для замещения костных дефектов достаточно велика [31, 32]. Проведенный анализ рынка показал, что уже на данный момент ежегодная потребность в костных имплантатах в Российской Федерации составляет от 150 до 275 тысяч имплантатов (маркетинговая группа «Текарт»). В то же время, несмотря на присутствие подобных ксеногенных костных имплантатов на отечественном рынке (к примеру, нативный костный минерал Geistlich Bio-Oss®), остается открытым вопрос соотношения их стоимости (учитывая необходимость импорта) и эффективности.

С этой целью была разработана оригинальная технология многоступенчатой очистки ксеногенной костной ткани OnIonTech™, включающая в себя последовательные стадии механической очистки, дезинфекции, удаления контаминирующих белков, делипидизации, выделения и обогащения коллагена, а также ферментации костного материала с последующей стерилизацией посредством сверхкритической флюидной экстракции. На основе указанной технологии, в свою очередь, было разработано медицинское изделие Bongraf COLLAGEN, представляющее собой ксеногенный бесклеточный костный коллаген высокой степени очистки в виде мембраны с нативной нереконструированной волокнисто-пористой структурой, получаемый из бычьих бедренных костей. Предполагается, что данное изделие может быть использо-

Рисунок 6.

Распределение диаметра новообразованных костных элементов в просвете созданного дефекта, оцененное методом микрокомпьютерной томографии. А) распределение диаметра костных элементов при отсутствии заполнения дефекта (отрицательный контроль); Б) распределение диаметра костных элементов при замещении дефекта удаленными участками теменных костей (костный аутографт, положительный контроль); В) распределение диаметра костных элементов при замещении дефекта широко применяемым препаратом Geistlich Bio-Oss®; Г) распределение диаметра костных элементов при замещении дефекта оригинальным медицинским изделием Bongraf COLLAGEN.

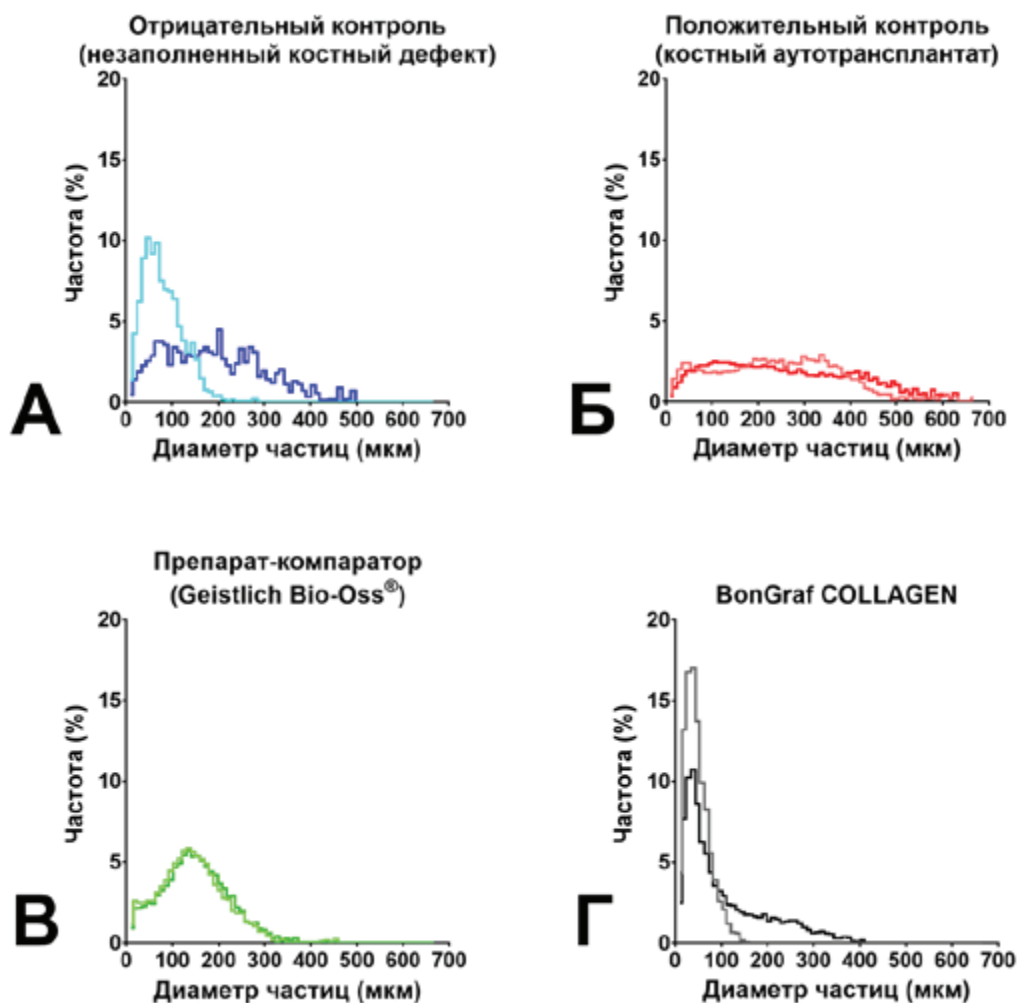


Figure 6.

Distribution of bone elements diameter in the repaired bone tissue as assessed by microcomputed tomography. A. Unfilled defects (negative control). B. Defects filled with calvarial bone autograft. C. Geistlich Bio-Oss®. D. Bongraf COLLAGEN.

вано в травматологии, ортопедии и стоматологии для замещения костных дефектов.

Проведенные нами эксперименты показали, что при замещении критического дефекта костей свода черепа крыс изделием Bongraf COLLAGEN к 12-й неделе после имплантации объем новообразованной костной ткани в просвете дефекта и доля костной ткани от просвета дефекта были не ниже, чем при замещении дефекта препаратом Geistlich Bio-Oss®, широко используемым на данный момент в клинической практике. В то же время препарат Geistlich Bio-Oss® в некоторой степени превосходит изделие Bongraf COLLAGEN в отношении минеральной плотности новообразованных тканей и толщины новообразованных костных элементов. Распределение диаметра новообразованных костных элементов при замещении дефекта изделием Bongraf COLLAGEN было сдвинуто влево (в сторону уменьшения диаметра) в сравнении с препаратом

Geistlich Bio-Oss®, однако этот показатель не свидетельствует напрямую об эффективности костного заменителя (филлера). Наибольшие показатели по всем изученным параметрам регенерации костной ткани ожидаемо наблюдались при замещении дефекта костным аутографтом (удаленным участком костей свода черепа), а наименьшие – при отсутствии заполнения дефекта по причине его критического диаметра (8 мм).

Полученные данные свидетельствуют о том, что изделие Bongraf COLLAGEN в отношении ключевых показателей репарации костной ткани (объем новообразованной костной ткани в просвете дефекта и доля костной ткани от просвета дефекта) не уступает препарату-компаратору Geistlich Bio-Oss®. Причиной этого может являться высокая остеокондуктивность и остеоиндуктивность, которые сохраняются даже при многоступенчатой очистке и стерилизации нативного костного минерала и костного коллагена.

на. При этом является важным, что многоступенчатая очистка по технологии OnIonTech™ и стерилизация методом сверхкритической флюидной экстракции позволяют достичь высокой степени очистки и безопасности костного коллагена (по аналогии с многоступенчатой очисткой и γ -излучением в случае с нативным костным минералом Geistlich Bio-Oss®).

Результаты выполненного исследования согласуются с опубликованными ранее данными, продемонстрировавшими отсутствие иммуногенности и высокую биосовместимость мембраны из бычьего костного коллагена при подкожной имплантации крысам [21]. Кроме того, было показано, что добавление бычьего коллагена к нативному костному минералу улучшает как остеокондуктивные свойства и регенерацию костной ткани при замещении критического дефекта свода черепа кроликов [22], так и адгезию, пролиферацию и остеогенную диффе-

ренцировку культур преостеобластов мыши линии ST2 в сравнении с чистым нативным костным минералом [28].

Заключение

Ксеногенный бесклеточный нативный нереконструированный костный коллаген высокой степени очистки в виде мембраны Bongraf COLLAGEN, получаемый из бычьих бедренных костей по оригинальной технологии OnIonTech™ и стерилизуемый посредством сверхкритической флюидной экстракции, имеет сходную эффективность при замещении критического дефекта костей свода черепа крыс в сравнении с классически используемым ксеногенным костным гранулированным минералом Geistlich Bio-Oss® (Geistlich Pharma), также получаемый из крупного рогатого скота путем многоступенчатой очистки костной ткани и стерилизуемый γ -излучением.

Литература / References:

1. Recent Advances in Orthopedics-2. Courtney, P Maxwell. Jaypee Brothers Medical Publishers. 2018; 220 p.
2. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017; 390(10100): 1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2).
3. Haagsma JA, Graetz N, Bolliger I, Naghavi M, Higashi H, Mullany EC, Abera SF, Abraham JP, Adofu K, Alsharif U, Ameh EA, Ammar W, Antonio CA, Barrero LH, Bekele T, Bose D, Brazinova A, Catalá-López F, Dandona L, Dandona R, Dargan PI, De Leo D, Degenhardt L, Derrett S, Dharmaratne SD, Driscoll TR, Duan L, Petrovich Ermakov S, Farzadfar F, Feigin VL, Franklin RC, Gabbe B, Gosselin RA, Hafezi-Nejad N, Hamadeh RR, Hajar M, Hu G, Jayaraman SP, Jiang G, Khader YS, Khan EA, Krishnaswami S, Kulkarni C, Lecky FE, Leung R, Lunevicius R, Lyons RA, Majdan M, Mason-Jones AJ, Matzopoulos R, Meaney PA, Mekonnen W, Miller TR, Mock CN, Norman RE, Orozco R, Polinder S, Pourmalek F, Rahimi-Movaghar V, Refaat A, Rojas-Rueda D, Roy N, Schwebel DC, Shaheen A, Shahraz S, Skirbekk V, Søreide K, Soshnikov S, Stein DJ, Sykes BL, Tabb KM, Temesgen AM, Tenkolang EY, Theadom AM, Tran BX, Vasankari TJ, Vavilala MS, Vlassov VV, Woldeyohannes SM, Yip P, Yonemoto N, Younis MZ, Yu C, Murray CJ, Vos T. The global burden of injury: incidence, mortality, disability-adjusted life years and time trends from the Global Burden of Disease study 2013. *Inj Prev*. 2016; 22(1): 3-18. <https://doi.org/10.1136/injuryprev-2015-041616>.
4. Global Burden of Disease Child and Adolescent Health Collaboration, Kassebaum N, Kyu HH, Zockler L, Olsen HE, Thomas K, Pinho C, Bhutta ZA, Dandona L, Ferrari A, Ghiswot TT, Hay SI, Kinfu Y, Liang X, Lopez A, Malta DC, Mokdad AH, Naghavi M, Patton GC, Salomon J, Sartorius B, Topor-Madry R, Vollset SE, Werdecker A, Whiteford HA, Abate KH, Abbas K, Damtew SA, Ahmed MB, Akseer N, Al-Raddadi R, Alemayohu MA, Altirkawi K, Abajobir AA, Amare AT, Antonio CAT, Arnlov J, Artaman A, Asayesh H, Avokpaho EF, Awasthi A, Ayala Quintanilla BP, Bacha U, Betsu BD, Barac A, Bärnighausen TW, Baye E, Bedi N, Bensenor IM, Berhane A, Bernabe E, Bernal OA, Beyene AS, Biadgilign S, Bikbov B, Boyce CA, Brazinova A, Hailu GB, Carter A, Castañeda-Orjuela CA, Catalá-López F, Charlson FJ, Chittheer AA, Choi JJ, Ciobanu LG, Crump J, Dandona R, Dellavalle RP, Deribew A, deVeber G, Dicker D, Ding EL, Dubey M, Endries AY, Erskine HE, Faraon EJA, Faro A, Farzadfar F, Fernandes JC, Fijabi DO, Fitzmaurice C, Fleming TD, Flor LS, Foreman KJ, Franklin RC, Fraser MS, Frostad JJ, Fullman N, Gebregers GB, Gebru AA, Geleijnse JM, Gibney KB, Gidey Yihdego M, Ginawi IAM, Gishu MD, Gizachew TA, Glaser E, Gold AL, Goldberg E, Gona P, Goto A, Gughani HC, Jiang G, Gupta R, Tesfay FH, Hankey GJ, Havmoeller R, Hajar M, Horino M, Hosgood HD, Hu G, Jacobsen KH, Jakovljevic MB, Jayaraman SP, Jha V, Jibat T, Johnson CO, Jonas J, Kasaeian A, Kawakami N, Keiyoro PN, Khalil I, Khang YH, Khubchandani J, Ahmad Kiadaliri AA, Kieling C, Kim D, Kisseon N, Knibbs LD, Koyanagi A, Krohn KJ, Kuate Defo B, Kucuk Bicer B, Kulikoff R, Kumar GA, Lal DK, Lam HY, Larson HJ, Larsson A, Laryea DO, Leung J, Lim SS, Lo LT, Lo WD, Looker KJ, Lotufo PA, Magdy Abd El Razek H, Malekzadeh R, Markos Shifti D, Mazidi M, Meaney PA, Meles KG, Memiah P, Mendoza W, Abera Mengistie M, Mengistu GW, Mensah GA, Miller TR, Mock C, Mohammadi A, Mohammed S, Monasta L, Mueller U, Nagata C, Naheed A, Nguyen G, Nguyen QL, Nsoesie E, Oh IH, Okoro A, Olusanya JO, Olusanya BO, Ortiz A, Paudel D, Pereira DM, Perico N, Petzold M, Phillips MR, Polanczyk GV, Pourmalek F, Qorbani M, Rafay A, Rahimi-Movaghar V, Rahman M, Rai RK, Ram U, Rankin Z, Remuzzi G, Renzaho AMN, Roba HS, Rojas-Rueda D, Ronfani L, Sagar R, Sanabria JR, Kedir Mohammed MS, Santos IS, Satpathy M,

- Sawhney M, Schöttker B, Schwebel DC, Scott JG, Sepanlou SG, Shaheen A, Shaikh MA, She J, Shiri R, Shiue I, Sigfusdottir ID, Singh J, Silpakit N, Smith A, Sreeramareddy C, Stanaway JD, Stein DJ, Steiner C, Sufiyan MB, Swaminathan S, Tabarés-Seisdedos R, Tabb KM, Tadese F, Tavakkoli M, Taye B, Teeple S, Tegegne TK, Temam Shifa G, Terkawi AS, Thomas B, Thomson AJ, Tobe-Gai R, Tonelli M, Tran BX, Troeger C, Ukwaja KN, Uthman O, Vasankari T, Venketasubramanian N, Vlassov VV, Weiderpass E, Weintraub R, Gebrehiwot SW, Westerman R, Williams HC, Wolfe CDA, Woodbrook R, Yano Y, Yonemoto N, Yoon SJ, Younis MZ, Yu C, Zaki MES, Zegeye EA, Zuhlke LJ, Murray CJL, Vos T. Child and Adolescent Health From 1990 to 2015: Findings From the Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors 2015 Study. *JAMA Pediatr.* 2017; 171(6): 573-592. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0250>.
5. Mokdad AH, Forouzanfar MH, Daoud F, Mokdad AA, El Bcheraoui C, Moradi-Lakeh M, Kyu HH, Barber RM, Wagner J, Cercy K, Kravitz H, Coggeshall M, Chew A, O'Rourke KF, Steiner C, Tuffaha M, Charara R, Al-Ghamdi EA, Adi Y, Afifi RA, Alahmadi H, AlBuhairan F, Allen N, Al-Mazroa M, Al-Nehmi AA, AlRayess Z, Arora M, Azzopardi P, Barroso C, Basulaiman M, Bhutta ZA, Bonell C, Breinbauer C, Degenhardt L, Denno D, Fang J, Fatusi A, Feigl AB, Kakuma R, Karam N, Kennedy E, Khoja TA, Maalouf F, Obermeyer CM, Mattoo A, McGovern T, Memish ZA, Mensah GA, Patel V, Petroni S, Reavley N, Zertuche DR, Saeedi M, Santelli J, Sawyer SM, Ssewamala F, Taiwo K, Tantawy M, Viner RM, Waldfoegel J, Zuñiga MP, Naghavi M, Wang H, Vos T, Lopez AD, Al Rabeeah AA, Patton GC, Murray CJ. Global burden of diseases, injuries, and risk factors for young people's health during 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet.* 2016; 387(10036): 2383-401. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00648-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00648-6).
6. Hasan A, Byambaa B, Morshed M, Cheikh MI, Shakoar RA, Mustafy T, Marei H. Advances in osteobiologic materials for bone substitutes. *J Tissue Eng Regen Med.* 2018; 12(6): 1448-1468. doi: 10.1002/term.2677.
7. Pearlin, Nayak S, Manivasagam G, Sen D. Progress of Regenerative Therapy in Orthopedics. *Curr Osteoporos Rep.* 2018; 16(2): 169-181. <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0428-x>.
8. Smith WR, Hudson PW, Ponce BA, Rajaram Manoharan SR. Nanotechnology in orthopedics: a clinically oriented review. *BMC Musculoskelet Disord.* 2018; 19(1): 67. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-1990-1>.
9. Azi ML, Aprato A, Santi I, Kfuri M Jr, Masse A, Joeris A. Autologous bone graft in the treatment of post-traumatic bone defects: a systematic review and meta-analysis. *BMC Musculoskelet Disord.* 2016; 17(1): 465. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1312-4>.
10. Fillingham Y, Jacobs J. Bone grafts and their substitutes. *Bone Joint J.* 2016; 98-B (1 Suppl A): 6-9. doi: 10.1302/0301-620X.98B.36350.
11. Bhatt RA, Rozental TD. Bone graft substitutes. *Hand Clin.* 2012; 28(4): 457-68. <https://doi.org/10.1016/j.hcl.2012.08.001>.
12. Mansour A, Mezzour MA, Badran Z, Tamimi F. Extracellular Matrices for Bone Regeneration: A Literature Review. *Tissue Eng Part A.* 2017; 23(23-24): 1436-1451. <https://doi.org/10.1089/ten.TEA.2017.0026>.
13. Wang F, Li Q, Wang Z. A comparative study of the effect of Bio-Oss® in combination with concentrated growth factors or bone marrow-derived mesenchymal stem cells in canine sinus grafting. *J Oral Pathol Med.* 2017; 46(7): 528-536. <https://doi.org/10.1111/jop.12507>.
14. Khojasteh A, Fahimipour F, Jafarian M, Sharifi D, Jahangir S, Khayyat F, Baghaban Eslaminejad M. Bone engineering in dog mandible: Coculturing mesenchymal stem cells with endothelial progenitor cells in a composite scaffold containing vascular endothelial growth factor. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2017; 105(7): 1767-1777. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.33707>.
15. Nakano K, Murata K, Omokawa S, Akahane M, Shimizu T, Kawamura K, Kawate K, Tanaka Y. Promotion of Osteogenesis and Angiogenesis in Vascularized Tissue-Engineered Bone Using Osteogenic Matrix Cell Sheets. *Plast Reconstr Surg.* 2016; 137(5): 1476-84. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000002079>.
16. Oliveira HL, Da Rosa WLO, Cuevas-Suárez CE, Carreño NLV, da Silva AF, Guim TN, Dellagostin OA, Piva E. Histological Evaluation of Bone Repair with Hydroxyapatite: A Systematic Review. *Calcif Tissue Int.* 2017; 101(4): 341-354. <https://doi.org/10.1007/s00223-017-0294-z>.
17. Boskey AL. Bone composition: relationship to bone fragility and antiosteoporotic drug effects. *Bonekey Rep.* 2013; 2: 447. <https://doi.org/10.1038/bonekey.2013.181>.
18. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 Suppl 3: S131-9. <https://doi.org/10.2215/CJN.04151206>.
19. Castro-Cesena AB, Novitskaya EE, Phadke A, Varghese S, McKittrick J. Isolation of Collagen from Cortical Bovine Bone for Preparation of Porous Collagen Sponges. In: Prorok B. et al. Mechanics of Biological Systems and Materials, 2013. Vol. 5. pp. 73-78. *Conference Proceedings of the Society for Experimental Mechanics Series.* Springer, New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-4427-5_11.
20. Labastida-Pólito A, Piña-Barba C, Romero-Valdovinos MG, Tello-Solís SR. Physicochemical properties of collagen sheet from bovine femur. *J Appl Biomater Biomech.* 2009; 7(3): 200-4.
21. Kamadajja DB, Harijadi A, Soesilawati P, Wahyuni E, Maulidah N, Fauzi A, Rah Ayu F, Simanjuntak R, Soesanto R, Asmara D, Rizqiawan A, Agus P, Pramono C. Demineralized Freeze-Dried Bovine Cortical Bone: Its Potential for Guided Bone Regeneration Membrane. *Int J Dent.* 2017; 2017: 5149675. <https://doi.org/10.1155/2017/5149675>.
22. Salamanca E, Hsu CC, Huang HM, Teng NC, Lin CT, Pan YH, Chang WJ. Bone regeneration using a porcine bone substitute collagen composite in vitro and in vivo. *Sci Rep.* 2018; 8(1): 984. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19629-y>.
23. Calvo-Guirado JL, Gómez-Moreno G, Guardia J, Ortiz-Ruiz A, Piatelli A, Barone A, Martínez-González JM, Meseguer-Olmo L, López-Marí L, Dorado CB. Biological response to porcine xenograft implants: an experimental study in rabbits. *Implant Dent.* 2012; 21(2): 112-7. <https://doi.org/10.1097/ID.0b013e3182425991>.
24. Peng YY, Glattauer V, Ramshaw JA, Werkmeister JA. Evaluation of the immunogenicity and cell compatibility of avian collagen for biomedical applications. *J Biomed Mater Res A.* 2010; 93(4): 1235-44. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32616>.
25. Oryan A, Alidadi S, Moshiri A, Maffulli N. Bone regenerative medicine: classic options, novel strategies, and future directions. *J Orthop Surg Res.* 2014; 9(1): 18. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-9-18>.
26. Lynn AK, Yannas IV, Bonfield W. Antigenicity and immunogenicity of collagen. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2004; 71(2): 343-54. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30096>.

27. Fujioka-Kobayashi M, Schaller B, Saulacic N, Zhang Y, Miron RJ. Growth factor delivery of BMP9 using a novel natural bovine bone graft with integrated atelo-collagen type I: Biosynthesis, characterization, and cell behavior. *J Biomed Mater Res A*. 2017; 105(2): 408-418. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.35921>.
28. Moon SH, Lee YJ, Rhie JW, Suh DS, Oh DY, Lee JH, Kim YJ, Kim SM, Jun YJ. Comparative study of the effectiveness and safety of porcine and bovine atelocollagen in Asian nasolabial fold correction. *J Plast Surg Hand Surg*. 2015; 49(3): 147-52. <https://doi.org/10.3109/2000656X.2014.964725>.
29. Veremeev AV, Kutikhin AG, Nesterenko VG, Bolgarin RN. Patent RU2665962C1. Bioresorbable bioscaffold for bone repair and the approach for its preparation. In Russ. (Патент РФ на изобретение № 2665962 «Биорезорбируемый биологический матрикс для замещения дефектов костной ткани и способ его получения»)
30. Spicer PP, Kretlow JD, Young S, Jansen JA, Kasper FK, Mikos AG. Evaluation of bone regeneration using the rat critical size calvarial defect. *Nat Protoc*. 2012; 7(10): 1918-29. <https://doi.org/10.1038/nprot.2012.113>.
31. Brydone AS, Meek D, MacLaine S. Bone grafting, orthopaedic biomaterials, and the clinical need for bone engineering. *Proc Inst Mech Eng H*. 2010; 224(12): 1329-43. <https://doi.org/10.1243/09544119JEIM770>.
32. O'Keefe RJ, Mao J. Bone tissue engineering and regeneration: from discovery to the clinic--an overview. *Tissue Eng Part B Rev*. 2011; 17(6): 389-92. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2011.0475>.

Сведения об авторах

Веремеев Алексей Владимирович, кандидат медицинских наук, генеральный директор ООО «Матрифлекс» (125252, Россия, г. Москва, ул. Авиастроителя Микояна, д. 12, корп. А, п. 1, эт. 2, оф. 1).

Вклад в статью: планирование и проведение экспериментов, анализ полученных данных, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-9946-1015

Болгарин Роман Николаевич, директор по развитию ООО «Матрифлекс» (125252, Россия, г. Москва, ул. Авиастроителя Микояна, д. 12, корп. А, п. 1, эт. 2, оф. 1).

Вклад в статью: планирование и проведение экспериментов, анализ полученных данных.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Нестеренко Владимир Георгиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом иммунологии ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почётного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации. (123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18).

Вклад в статью: планирование экспериментов, редактирование статьи, подготовка иллюстративного материала.

ORCID: 0000-0001-5623-2466

Андреев-Андреевский Александр Александрович, кандидат биологических наук, руководитель центра доклинических исследований ООО «НИИ митоинженерии МГУ» ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова» (119330, Россия, г. Москва, ул. Ленинские горы, д. 73А).

Вклад в статью: проведение экспериментов.

ORCID: 0000-0002-1173-8153

Статья поступила: 16.05.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexey V. Veremeev, MD, PhD, Chief Executive Officer, Matriflex LLC (Aviakonstruktora Mikoyana Street, 12, A, 2nd Floor, Office 1, Moscow, Russian Federation, 125252).

Contribution: conceived and designed the study; performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9946-1015

Mr. Roman N. Bolgarin, development director, Matriflex LLC (Aviakonstruktora Mikoyana Street, 12, A, 2nd Floor, Office 1, Moscow, Russian Federation, 125252).

Contribution: conceived and designed the study; performed the data analysis.

ORCID: 0000-0001-8679-4857

Prof. Vladimir G. Nesterenko, MD, DSc, Professor, Head of the Immunology Department, Gamaleya National Research Epidemiology and Microbiology Centre (Gamaleya Street, 18, Moscow, Russian Federation, 123098).

Contribution: designed the study; manuscript editing.

ORCID: 0000-0001-5623-2466

Dr. Alexander A. Andreev-Andrievskiy, PhD, Head of the Center for Preclinical Trials, Mitoengineering Research Institute LLC, Moscow State University (Leninskie Gory Street, 73A, Moscow, Russian Federation, 119330).

Contribution: performed the experiments.

ORCID: 0000-0002-1173-8153

Received: 16.05.2020

Accepted: 29.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-22-29>

МОДИФИКАЦИЯ ПОВЕРХНОСТИ ПОЛИМЕРНЫХ СОСУДИСТЫХ ГРАФТОВ ФИБРИНОМ НЕ УМЕНЬШАЕТ ИХ ТРОМБОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

ВЕЛИКАНОВА Е.А.*, ГЛУШКОВА Т.В., АКЕНТЬЕВА Т.Н., МАТВЕЕВА В.Г., ХАНОВА М.Ю., КРИВКИНА Е.О., КУДРЯВЦЕВА Ю.А., АНТОНОВА Л.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель исследования - сравнить биосовместимость и параметры адгезии и агрегации тромбоцитов к поверхности полимерных сосудистых графтов малого диаметра из смеси поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) и поли(ε-капролактона) без и с модификацией поверхности фибрином.

Материалы и методы. Графты диаметром 4 мм изготавливали методом электроспиннинга из поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) и поли(ε-капролактона) в соотношении 1:2, растворенных в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол. Коллаген I типа вводился в состав внутренней трети стенки графтов путем отдельной подачи полимерной смеси и раствора коллагена в двух отдельных шприцах с конечной концентрацией коллагена 5 мг/мл. Из крови условно здоровых доноров получали фибриноген методом криопреципитации. Стерильные полимерные каркасы пропитывали раствором фибриногена и погружали в тромбин-кальциевую смесь для полимеризации. Для оценки биосовместимости на поверхность графтов засевали культуру эндотелиальных клеток коронарной артерии человека, в дальнейшем оценивали плотность заселения клеток на основе окрашивания ядерным красителем DAPI и подсчета количества клеток на единицу площади поверхности. Для оценки гемосовместимости графты инкубировали с плазмой, полученной из свежей донорской цитратной крови. Измерение степени агрегации осуществ-

ляли с помощью анализатора агрегации тромбоцитов. Оценку морфологии поверхности, а также адгезии и активации тромбоцитов проводили с помощью сканирующей электронной микроскопии.

Результаты. Фибрин покрывал полимерный графт плотным слоем, образуя поверхность, пригодную для адгезии и роста клеток. Фибриновое покрытие повышало биосовместимость графта, что проявилось в увеличении плотности популяции эндотелиальных клеток, культивируемых на поверхности модифицированных графтов, по сравнению с немодифицированными. Показано, что покрытие поверхности фибрином не увеличивало агрегацию тромбоцитов, а также их адгезию и активацию по сравнению с немодифицированными образцами и таким образом не уменьшало тромбореистентность сосудистого графта. Полученные данные позволяют рассматривать модификацию фибрином как перспективный подход в разработке персонализированного сосудистого протеза малого диаметра.

Заключение. Модификация фибрином полимерных графтов из смеси поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата), поли(ε-капролактона) и коллагена увеличивает биосовместимость поверхности и не уменьшает тромбореистентность.

Ключевые слова: сосудистые графты малого диаметра, электроспиннинг, биосовместимость, эндотелиальные клетки, тромбореистентность.

Для цитирования:

Великанова Е.А., Глушкова Т.В., Акентьева Т.Н., Матвеева В.Г., Ханова М.Ю., Кривкина Е.О., Кудрявцева Ю.А., Антонова Л.В. Модификация поверхности полимерных сосудистых графтов фибрином не уменьшает их тромбореистентность. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 22-29. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-22-29>

*Корреспонденцию адресовать:

Великанова Елена Анатольевна, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый б-р, д.6. E-mail: velikanova_ea@mail.ru
© Великанова Е.А. и др.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда

(грант №17-75-20004 «Разработка физиологически обоснованной технологии изготовления персонализированного тканеинженерного сосудистого импланта малого диаметра in vitro в условиях имитации естественного кровотока с использованием клеточных технологий»).

ORIGINAL RESEARCH

FIBRIN COATING OF POLYMER VASCULAR GRAFT DOES NOT REDUCE ITS THROMBORESISTANCE

Elena A. Velikanova **, Tatiana V. Glushkova, Tatiana N. Akentyeva, Vera G. Matveeva, Mariam Yu. Khanova, Evgenia O. Krivkina, Yulia A. Kudryavtseva, Larisa V. Antonova

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate biocompatibility along with adhesion and aggregation of platelets on the surface of uncoated and fibrin-coated poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/poly(ϵ -caprolactone) (PHBV/PCL) small-diameter vascular grafts.

Materials and Methods. 4 mm diameter grafts were fabricated by electrospinning from PHBV/PCL (1:2) blend dissolved in 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol. Inner wall of the grafts was produced using co-electrospinning of the polymer blend and collagen type I (5 mg/mL) from two different syringes. Fibrinogen was obtained from the blood of healthy donors by a cryoprecipitation procedure. Sterile polymer scaffolds were impregnated into a fibrinogen solution and immersed in a thrombin/calcium chloride blend for polymerization. To assess the biocompatibility of the grafts, primary human coronary artery endothelial cells were seeded on the luminal surface and counted under a fluorescence microscope after nuclear staining. Hemocompatibility was tested by incubation of the grafts with human platelet-rich plasma. Platelet aggregation was assessed using a platelet aggregation analyser. Sur-

face morphology, platelet adhesion and activation were evaluated by scanning electron microscopy.

Results. Fibrin coating promoted cell adhesion and proliferation and improved the graft biocompatibility as evidenced by a higher number of endothelial cells. Fibrin coating did not increase platelet aggregation, adhesion, and activation and therefore did not reduce the thromboresistance of vascular graft.

Conclusion. The fibrin modification of polymer grafts from PHBV/PCL blend and collagen type I improves the surface biocompatibility and does not reduce its thromboresistance.

Keywords: small-diameter vascular grafts, electrospinning, biocompatibility, endothelial cells, thromboresistance.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This study was funded by Russian Science Foundation (grant № 17-75-20004 “Development of personalized tissue-engineered, small-diameter vascular graft in vitro under pulsatile flow conditions”).

◀ English

For citation:

Elena A. Velikanova, Tatiana V. Glushkova, Tatiana N. Akentyeva, Vera G. Matveeva, Mariam Yu. Khanova, Evgeniia O. Krivkina, Yulia A. Kudryavtseva, Larisa V. Antonova. Fibrin coating of polymer vascular graft does not reduce its thromboresistance. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(2): 22-29. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-22-29>

****Corresponding author:**

Dr. Elena A. Velikanova, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: velikanova_ea@mail.ru velikanova_ea@mail.ru
© Elena A. Velikanova et al.

Введение

Одним из ведущих направлений тканевой инженерии является разработка тканеинженер-

ных протезов сосудов малого диаметра. Один из подходов к решению данной проблемы предполагает предварительное культивирование по-

лимерной основы с клетками с целью создания анализа структуры нативной ткани [1,2]. Минимальным требованием к такому протезу является создание на внутренней поверхности слоя эндотелиальных клеток, который, как ожидается, будет препятствовать тромбообразованию протеза, что на данный момент является одним из самых частых осложнений протезов такого типа. Преимуществом подхода можно считать то, что созданный слой начинает выполнять протективную функцию непосредственно сразу после имплантации [3, 4].

С этой точки зрения важнейшей задачей становится модификация поверхности полимерного каркаса с целью его наибольшей биосовместимости и способности поддерживать клеточную адгезию и жизнеспособность. Поскольку большинство используемых в тканевой инженерии материалов не обладает достаточными свойствами, используют различные варианты модификации поверхности, в том числе покрытие веществами и материалами, способными усиливать адгезию клеток. Таковыми могут быть различные белки внеклеточного матрикса – коллагены, фибронектин, биополимеры, обеспечивающие представление сайтов связывания (RGD-пептиды), или фибрин [5].

Фибрин в последнее время привлекает большое внимание с точки зрения использования в тканевой инженерии. Являясь естественным продуктом организма, он обладает абсолютной биосовместимостью, а кроме того, его применение соответствует концепции персонализированной медицины. Поскольку фибрин может быть получен из крови пациента, это позволяет избежать необходимости использования различных чужеродных белков, которые могут вызывать иммунологические реакции.

С учетом остро стоящей проблемы тромбообразования протезов малого диаметра, очень важную роль приобретает оценка реакции тромбоцитов на произведенную модификацию поверхности. Поэтому целью работы явилась оценка биосовместимости фибринового покрытия, а также агрегации тромбоцитов, их адгезии и активации до и после модификации фибрином полимерного протеза.

Наиболее часто для оценки тромбогенности исследуемых материалов и поверхностей используют тромбоциты, которые являются ключевым звеном в системе гемостаза [6, 7]. Определение степени агрегации тромбоцитов крови после контакта с исследуемым материалом по-

зволяет с большой долей вероятности определить гемосовместимость материала.

Материалы и методы

Создание полимерного графта

Графты изготавливали методом электроспиннинга на приборе Nanon-01A (MECC) из поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) (Sigma-Aldrich) и поли(ε-капролактона) (Sigma-Aldrich) в соотношении 1:2, растворенных в 1,1,1,3,3,3-гексафторо-2-пропанол (Sigma-Aldrich). Коллаген I типа (Gibco) вводился в состав внутренней трети стенки графтов путем отдельной подачи смеси поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) с поли(ε-капролактоном) и раствора коллагена в 1,1,1,3,3,3-гексафтор-2-пропанол в двух отдельных шприцах с конечной концентрацией коллагена 5 мг/мл. Диаметр намоточного коллектора составил 4 мм. Для изготовления внутренней трети графтов использовалась игла калибра 27G, для изготовления других двух третей – 22G. Напряжение на игле составило 23 кВ, скорость подачи раствора полимера – 0,3 мл/ч, скорость вращения коллектора – 200 об/мин, расстояние от иглы до намоточного коллектора – 15 см.

Модификация поверхности графтов фибрином

На первом этапе из цитратной плазмы крови получали криопреципитат фибриногена. Для получения плазмы кровь с цитратом натрия центрифугировали 20 мин при 1000 G. Отобранную плазму фильтровали через фильтр 0,22 мкм, помещали в стерильные пробирки и замораживали при -20°C на сутки, медленно оттаивали при 4°C и центрифугировали 10 мин при 2000 G. Надосадок декантировали и полученный преципитат фибриногена растворяли в HEPES-буфере (pH 7,4) до концентрации фибриногена 20 мг/мл и вносили аprotинина 100 КИЕ/мл.

Стерильные полимерные каркасы пропитывали полученным раствором фибриногена и погружали в тромбин-кальциевую смесь (CaCl₂ 20мМ и 2U тромбина на 1 мл смеси в HEPES-буфере (pH 7,4)) для полимеризации. После полимеризации каркасы отмывали стерильным PBS и проводили UV стерилизацию в течение 30 минут.

Культивирование клеток

Для проведения экспериментов была использована коммерческая культура первич-

ных эндотелиальных клеток коронарной артерии человека (human coronary artery endothelial cells, HCAEC) (Cell Applications). Согласно информации производителя, первичные эндотелиальные клетки человека были получены из артерий здоровых доноров с криоконсервацией на втором пассаже (500,000 клеток в базальной среде MesoEndo Cell Basal Medium (Cell Applications), содержащей 10% фетальной телячьей сыворотки и 10% диметилсульфоксида). Клетки размораживали и культивировали согласно рекомендациям производителя в среде для роста клеток MesoEndo Cell Growth Medium (Cell Applications). Для заселения графтов использовали клетки 6–8 пассажей. Все эксперименты с клетками проводили в стерильных условиях, культивировали в условиях CO_2 -инкубатора при 37°C , 5% CO_2 . Полимерные графты стерилизовали замачиванием в 70% этиловом спирте в течение 60 минут. В подготовленные таким образом графты вводили суспензию клеток в концентрации 700 тыс./мл. Общее время культивирования графтов с клетками составило 7 суток. Проводили анализ на плотность заселения поверхности графта клетками. На окрашенных DAPI препаратах подсчитывали количество ядер в поле зрения, анализировали не менее 20 случайно выбранных полей зрения при увеличении $\times 20$. Полученные результаты пересчитывали на единицу площади и представляли как ед./мм².

Агрегация

Настоящее исследование проводили согласно международным стандартам ISO 10993, в частности ISO 10993-4 [8]. Для исследования из свежей донорской цитратной крови путем центрифугирования получали обогащенную (ОТП) и бедную (БТП) тромбоцитами плазму. В качестве положительного контроля использовали интактную, обогащенную тромбоцитами плазму. Время контакта исследуемых образцов составило 3 мин. Измерения проводили как в спонтанном режиме, так и с индуктором агрегации тромбоцитов – аденозин 5'-дифосфатом (АДФ). Соотношение индуктора и ОТП составило 25 мкл + 250 мкл соответственно. Измерение степени агрегации осуществляли с помощью анализатора агрегации тромбоцитов – 4004 (АРАСТ, Беларусь).

Сканирующая электронная микроскопия

Структуру поверхности образцов до и после контакта с тромбоцитами изучали на сканирующем электронном микроскопе S-3400N

(Hitachi, Япония) в условиях высокого вакуума, при ускоряющем напряжении 5 кВ.

Для оценки степени адгезии тромбоцитов и степени трансформации адгезированных тромбоцитов образцы ($n=3$) размером 0,5 см² инкубировали в течение 2 ч при 37°C в 300 мкл обогащенной тромбоцитами плазме. Далее для удаления неадгезированных компонентов плазмы исследуемые образцы промывали фосфатно-солевым буферным раствором (рН-7,4).

Все образцы после контакта с кровью фиксировали в растворе в 2% растворе глutarового альдегида с постфиксацией в 1% растворе OsO_4 , после чего снова промывали PBS и дегидратировали в серии спиртов с восходящей концентрацией от 30% до 100% в течение 15 минут в каждом с последующим досушиванием при комнатной температуре. Затем образцы монтировали на специальные столики с помощью углеродного скотча и на их поверхности формировали токопроводящее Au/Pd покрытие при помощи вакуумной установки EM ACE200 (Leica Mikrosysteme GmbH, Австрия). Для исследования использовали 8 наиболее характерных полей, выбранных случайным образом. Адгезивную способность поверхности материалов оценивали по индексу деформации тромбоцитов, который рассчитывали по формуле [9-11]:

Индекс деформации = (Количество типа I $\times$ 1 + количество типа II $\times$ 2 + количество типа III $\times$ 3 + количество типа IV $\times$ 4 + количество типа V $\times$ 5) / общее количество тромбоцитов. Характеристики разных типов тромбоцитов представлены в **таблице 1**.

Статистическая обработка результатов

Обработку полученных данных проводили с помощью статистического пакета *GraphPad Prism* ver. 6.03 (*GraphPad Software, Inc.*, США). Оценка распределения в группах проводилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. В зависимости от нормальности распределения, результаты представлены в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$) или медианы и квартилей (Me (25%;75%)). Межгрупповые различия проанализированы при помощи критерия Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты

Оценка плотности заселения поверхности графтов клетками.

По результатам микроскопического анализа, графты, модифицированные фибрином, проде-

Таблица 1.

Степени деформации тромбоцитов

Table 1.

The platelet activation levels

Тип Type	Форма Platelet activation level
I	Тромбоцит дискообразной формы, без деформации <i>Round or discoid not deformed platelets</i>
II	Тромбоцит увеличен в размере с зачатками псевдоподий в виде выпячиваний <i>Dendritic platelets with early pseudopodia sticking out</i>
III	Тромбоцит значительно увеличен в размере, неправильной формы, с ярко выраженными псевдоподиями, тромбоциты скапливаются <i>Spread dendritic platelets with intermediate pseudopodia sticking out; congregating</i>
IV	Распластывание тромбоцита, цитоплазма распространяется между псевдоподиями <i>Flat platelets with cytoplasm expanding among pseudopodia</i>
V	Тромбоцит в виде пятна с гранулами, за счет распространения цитоплазмы псевдоподии не могут быть идентифицированы <i>Cytoplasm fully spreads; the shape of pseudopodia cannot be seen clearly</i>

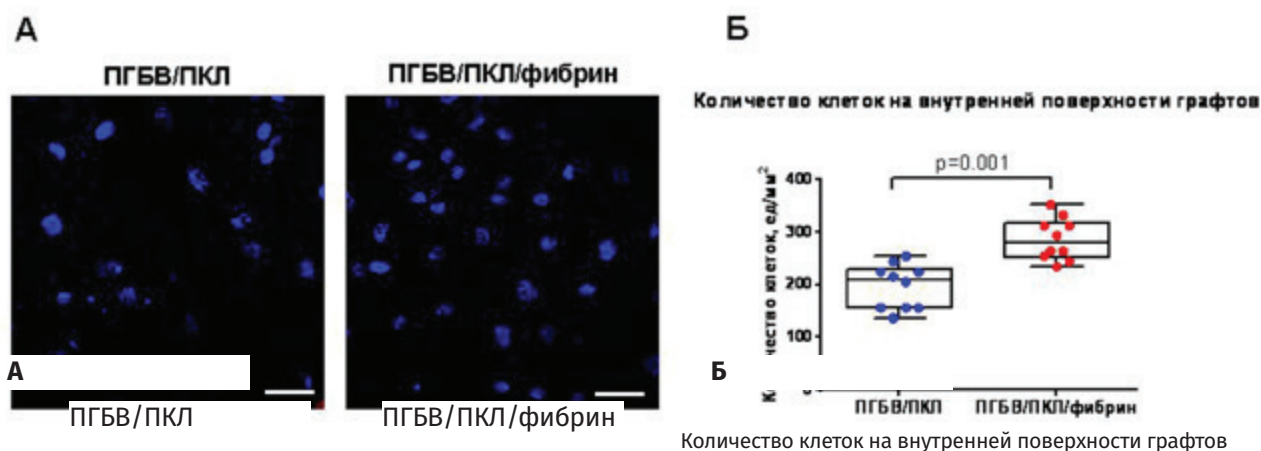


Рисунок 1.

Плотность популяции эндотелиальных клеток на поверхности полимерных графтов. А – окраска DAPI, конфокальная микроскопия, ув. 200, масштабная линейка 50 мкм; Б – статистический анализ.

Figure 1.

Endothelial cell density on the graft surface. А – 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) staining, confocal microscopy, x200, scale bar = 50 μm; В – quantitative image analysis.

монстрировали более высокую биосовместимость по сравнению с немодифицированными аналогами. Показано, что после 7 суток культивирования количество клеток на поверхности графтов с фибрином составило 278,7 (251,8; 317,8) ед/мм², что значимо ($p=0,001$) превышало значение данного показателя для немодифицированных графтов (210,3 (156,5; 229,8) ед/мм²). Кроме того, наблюдали более равномерное распределение клеток на поверхности графта в случае модифицированных образцов (рисунок 1).

Агрегация тромбоцитов.

При оценке степени агрегации тромбоцитов после контакта с графтами из PNBV/PCL было выявлено статистически значимое увеличение максимума агрегации относительно интактной ОТП только после добавления индуктора агрегации – АДФ ($p < 0,05$). При этом измерения ОТП в спонтанном режиме не показали значительной разницы. Модификация графтов фибрином увеличила уровень агрегации до 9,51% – в спонтанном режиме и до 83,98% – с индуктором АДФ относительно агрегации интактной ОТП, которая составила 6,49% – в спонтанном режиме и 78,32% – с

индуктором ($p < 0,05$) (таблица 2).

Морфология поверхности.

Матрицы ПГБВ/ПКЛ, полученных с помощью электроспиннинга, сформированы хаотично расположенными нитями и образуют высокопористую поверхность. Анализ поверхности с помощью сканирующей электронной микроскопии показал, что фибрин образует на поверхности полимера сплошной слой, образованный плотным сплетением фибриновых волокон. Образованный слой полностью заполняет поры в стенке графта, формируя поверхность, пригодную для адгезии и культивирования клеток (рисунок 2).

Адгезия тромбоцитов.

По результатам сканирующей электронной микроскопии, на поверхности графтов без дополнительной обработки наблюдали единичные тромбоциты, или же они отсутствовали в поле зрения. По причине крупных пор тромбоциты выявлялись на волокнах на поверхности графта и в толще графта (рисунок 3). Встречались тромбоциты всех степеней трансформации, от I до V, с преобладанием III (таблица 3).

На поверхности графтов с фибрином тромбоциты отмечались в каждом поле зрения.

Вид образца Sample type	Максимум агрегации тромбоцитов, % Maximum platelet aggregation, %	
	В спонтанном режиме (M ± m) Spontaneous regimen (M ± m)	С индуктором АДФ (M ± m) Adenosine diphosphate (M ± m)
ПГБВ/ПКЛ PHBV/PCL	7,30±0,2	86,02±0,6*
ПГБВ/ПКЛ /фибрин PHBV/PCL/fibrin	9,51±0,7*	83,98±1,5*
Интактная ОТП Intact platelet-rich plasma	6,49±0,4	78,32±0,9

* – p < 0,05 по сравнению с интактной ОТП

* – p < 0,05 compared to intact platelet-rich plasma

Были представлены тромбоциты всех степеней трансформации, кроме I, с преобладанием тромбоцитов II степени.

По индексу деформации и количеству адгезированных тромбоцитов на 1 мм² достоверных различий между графтами без модификации и графтами с фибрином не выявлено (p>0,05).

Обсуждение

Гемосовместимость материала подразумевает отсутствие выраженной реакции на инородный материал со стороны контактирующей с ним крови, в том числе адгезия тромбоцитов и их активация. В случае с протезами малого диаметра этот параметр является критичным с точки зрения успешности их имплантации и

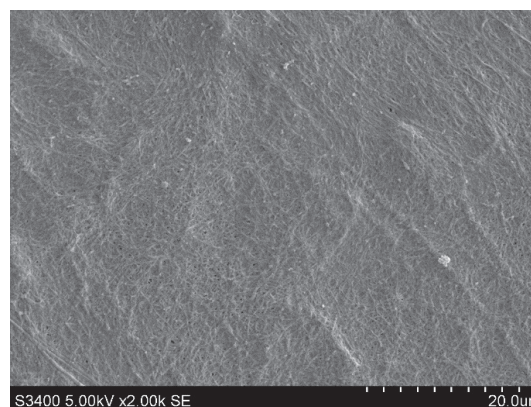


Рисунок 2.

Фибриновый слой на внутренней поверхности графта. Сканирующая электронная микроскопия, x2000

Figure 2.

Fibrin coating on the luminal surface. Scanning electron microscopy, x2000

долгосрочной проходимости, и основным препятствием для внедрения их в клинику. В связи с этим, разработанная с целью увеличения

Вид графта Graft type	Соотношение степеней деформации тромбоцитов, % Proportions of platelet activation levels, %					Индекс деформации Deformation index	Количество тромбоцитов на 1 мм ² Number of platelets per mm ²
	I	II	III	IV	V		
ПГБВ/ПКЛ PHBV/PCL	1,29	20,78	45,45	29,87	2,6	3,04 (2,78-3,26)	4238 (1541-5394)
ПГБВ/ПКЛ /фибрин PHBV/PCL/fibrin	0	42,24	24,14	20,69	12,93	2,53 (2,06-3,08)	2119 (963,2-12619)

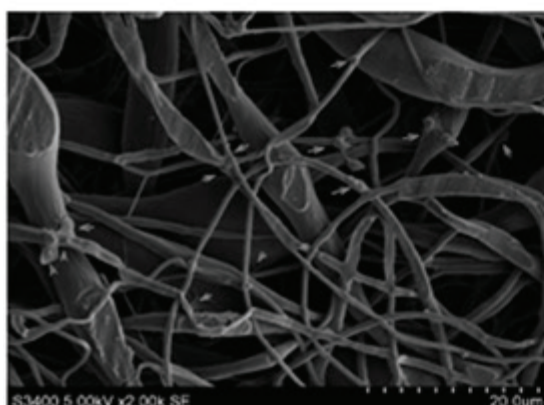
Таблица 3.

Процентное соотношение степеней деформации тромбоцитов и индекс деформации

Table 3.

Platelet activation level and platelet deformation index

ПГБВ/ПКЛ



ПГБВ/ПКЛ /фибрин

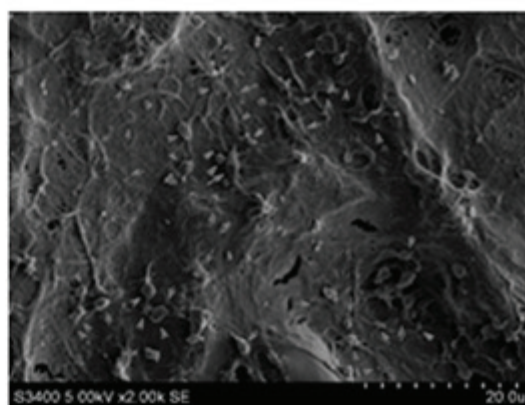


Рисунок 3.

Поверхность графтов после контакта с кровью. Сканирующая электронная микроскопия, x2000.

Figure 3.

Graft surface after contact with blood. Scanning electron microscopy, x2000.

адгезии клеток модификация поверхности не должна увеличивать ее тромбогенность.

Результаты сканирующей электронной микроскопии показали формирование на поверхности полимерного сосудистого графта, потенциально пригодного для культивирования клеток. Биосовместимость фибринового покрытия подтверждалась успешным культивированием на его поверхности эндотелиальных клеток с более высокой плотностью культуры по сравнению с немодифицированным аналогом.

Было выявлено некоторое увеличение агрегации тромбоцитов после контакта с графтами, однако при этом не было значимого различия между модифицированными и немодифицированными образцами. Таким образом, можно заключить, что фибриновый слой не увеличивал реакцию тромбоцитов.

Аналогичная тенденция наблюдалась при изучении адгезии тромбоцитов к поверхности и их активации. Отмечалось, что тромбоциты несколько чаще встречались на модифи-

цированных образцах, чем на немодифицированных, однако это может быть связано с тем, что фибрин образует относительно ровную поверхность, что облегчает нахождение тромбоцитов при микроскопическом анализе. По количеству тромбоцитов на поверхности не было обнаружено различий между образцами. Также образцы не отличались по индексу деформации тромбоцитов, однако было отмечено, что для графтов с фибрином более характерны тромбоциты II степени (для графтов без фибрина – III), что может рассматриваться как тенденция к уменьшению реакции тромбоцитов после модификации фибрином.

Заклучение

Таким образом, с учетом улучшения биосовместимости поверхности, а также отсутствия значимого ухудшения тромборезистентности, фибриновое покрытие может использоваться для модификации полимерных протезов малого диаметра.

Литература / References:

1. Taggart DP. Current status of arterial grafts for coronary artery bypass grafting. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013;2(4):427-430. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2225-319X.2013.07.21>
2. Fisher MB, Mauck RL. Tissue engineering and regenerative medicine: recent innovations and the transition to translation. *Tissue Engineering Part B Reviews.* 2013;19(1):1-13. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2012.0723>
3. Melchiorri AJ, Hibino N, Fisher JP. Strategies and techniques to enhance the in situ endothelialization of small-diameter biodegradable polymeric vascular grafts. *Tissue Eng Part B Rev.* 2013;19(4):292-307. <https://doi.org/10.1089/ten.TEB.2012.0577>
4. Chen L, Yan C, Zheng Z. Functional polymer surfaces for controlling cell behaviors. *Materialstoday.* 2018;21(1):38-59. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mattod.2017.07.002>. Accessed: April 27, 2020.
5. Arimura S, Kawahara K, Biswas KK, Abeyama K, Tabata M, Shimoda T, Ogomi D, Matsusaki M, Kato S, Ito T, Sugihara K, Akashi M, Hashiguchi T, Maruyama I. Hydroxyapatite formed on/in agarose gel induces activation of blood coagulation and platelets aggregation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2007;81(2):456-61. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.30684>
6. Ren X, Feng Y, Guo J, Wang H, Li Q, Yang J, Hao X, Lv J, Ma N, Li W. Surface modification and endothelialization of biomaterials as potential scaffolds for vascular tissue engineering applications. *Chem Soc Rev.* 2015;44(15):5680-5742. <https://doi.org/10.1039/c4cs00483c>
7. Jung F, Braune S, Lendlein A. Haemocompatibility testing of biomaterials using human platelets. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2013;53(1-2):97-115. <https://doi.org/10.3233/CH-2012-1579>
8. ГОСТ Р ИСО 10993-4-2009. Группа Р20. Национальный стандарт Российской Федерации Изделия медицинские. Оценка биологического действия медицинских изделий. Ч. 4. Исследования изделий, взаимодействующих с кровью: национальный стандарт Российской Федерации. Федеральное агентство по техническому регулированию и метрологии. М.: Стандартинформ; 2010:IV. Ссылка активна на 25.04.2020 [Medical devices. Biological evaluation of medical devices. Part 4. Selection of tests for interactions with blood: .natsional'nyy standart Rossiyskoy Federatsii GOST R ISO 10993-4-2009 : vzamen GOST 10993.4-99 : vveden 2010-09-01. Federal'noe agentstvo po tekhnicheskomu regulirovaniyu i metrologii. Moscow: Standartinform; 2010:IV. (In Russ.)] Available at: <http://docs.cntd.ru/document/1200078398>. Accessed: 25 April, 2020.
9. Kundu B, Schlimp CJ, Nürnberger S, Redl H, Kundu SC. Thromboelastometric and platelet responses to silk biomaterials. *Sci Rep.* 2014;4:4945. <https://doi.org/10.1038/srep04945>
10. Laloy J, Haguet H, Alpan L, Raichman D, Dogné JM, Lellouche JP. Impact of functional inorganic nanotubes f-INTs-WS₂ on hemolysis, platelet function and coagulation. *Nano Conver.* 2018;5(1):31. Available at: <https://doi.org/10.1186/s40580-018-0162-1>. Accessed: 27 April, 2020.
11. Laloy J, Minet V, Alpan L, Mullier F, Beken S, Toussaint O, Lucas S, Dogné JM. Impact of Silver Nanoparticles on Haemolysis, Platelet Function and Coagulation. *Nanobiomedicine (Rij).* 2014;1:4. <https://doi.org/10.5772/59346>

Сведения об авторах

Великанова Елена Анатольевна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: планирование эксперимента, проведение культуральных работ, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-1079-1956

Глушкова Татьяна Владимировна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: сканирующая электронная микроскопия, участие в написании текста статьи.

ORCID: 0000-0003-4890-0393

Акентьева Татьяна Николаевна, младший научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: оценка агрегации тромбоцитов, участие в написании текста статьи.

ORCID: 0000-0002-0033-9376

Матвеева Вера Геннадьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: изготовление модифицированных образцов, проведение культуральных работ.

ORCID: 0000-0002-4146-3373

Ханова Марьям Юрисовна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: изготовление модифицированных образцов, проведение культуральных работ.

ORCID: 0000-0002-8826-9244

Кривкина Евгения Олеговна, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: изготовление графтов методом электроспиннинга.

ORCID: 0000-0002-2500-2147

Кудрявцева Юлия Александровна, доктор биологических наук, заведующая отделом экспериментальной и клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: организация и контроль за проведением эксперимента.

ORCID: 0000-0002-6134-7468

Антонова Лариса Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6).

Вклад в статью: участие в написании текста статьи, организация и контроль за проведением эксперимента.

ORCID: 0000-0002-8874-0788

Статья поступила: 29.03.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Elena A. Velikanova, PhD, Researcher, Laboratory for Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Вклад в статью: conceived and designed the study; performed the cell culture experiments; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1079-1956

Dr. Tatiana V. Glushkova, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Novel Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Вклад в статью: performed the scanning electron microscopy; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4890-0393

Mrs. Tatiana N. Akentyeva, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Novel Biomaterials, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Вклад в статью: performed the platelet aggregation test; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0033-9376

Dr. Vera G. Matveeva, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Вклад в статью: performed the fibrin coating and cell culture experiments.

ORCID: 0000-0002-4146-3373

Ms. Mariam Yu. Khanova, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Вклад в статью: performed the fibrin coating and cell culture experiments.

ORCID: 0000-0002-8826-9244

Ms. Evgenia O. Krivkina, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Вклад в статью: fabricated the vascular grafts.

ORCID: 0000-0002-2500-2147

Dr. Yulia A. Kudryavtseva, DSc, Head of the Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Вклад в статью: organized the study.

ORCID: 0000-0002-6134-7468

Dr. Larisa V. Antonova, MD, DSc, Head of the Laboratory for Cell Technologies, Department of Experimental Medicine, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Вклад в статью: wrote the manuscript, organized the study.

ORCID: 0000-0002-8874-0788

Received: 29.03.2020

Accepted: 29.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-30-38>

ПАЦИЕНТ С КАРДИОЭМБОЛИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ: ХАРАКТЕРНЫЕ ЧЕРТЫ И ОСОБЕННОСТИ

ЕФИМОВА О.И.^{1,2}, СЕРГЕЕВА М.А.¹, ПАВЛОВА Т.В.*³, ГАРЬКИНА С.В.³, ХОХЛУНОВ С.М.¹, ЛЕБЕДЕВ Д.С.³

¹ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Самара, Россия

²ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середавина», г. Самара, Россия

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

Резюме

Цель. Оценить исходные клинические характеристики пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП), а также спектра принимаемых ими лекарственных препаратов на момент развития кардиоэмболического инсульта.

Материал и методы. На базе неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина проведено исследование с включением 99 пациентов с ФП, госпитализированных по поводу кардиоэмболического инсульта (КЭИ). Средний возраст пациентов составил $69,1 \pm 8,7$ лет, из них 47 мужчин. Длительность наблюдения включала 1 год от момента развития КЭИ.

Результаты. Пациенты с ФП, поступившие в специализированный стационар вследствие развития КЭИ, характеризуются полиморбидностью (артериальная гипертензия выявлена у 96 человек, сопутствующее снижение фильтрационной способности почек – в 60 случаях, осложненное течение ишемической болезни сердца – у 35 пациентов, еще у 22 пациентов диагностирован сахарный диабет, в то время как 9 человек имели длительный стаж курения). Средний риск по шкале CHA2DS2-VASc до поступления в стационар составил $4,51 \pm 1,2$

баллов, и соответственно, показания к приему антикоагулянта (2 и более баллов по шкале CHA2DS2-VASc) имели 96 пациентов. В реальной клинической практике адекватная профилактика тромбоэмболических осложнений проводилась крайне редко – только в 16,2% случаев (16 пациентам) врачи рекомендовали прием варфарина или прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК). Только 9,9% пациентов изначально имели в анамнезе легкие или среднетяжелые носовые или десневые кровотечения (8,2%).

Заключение. Результаты исследования свидетельствуют о низком качестве ведения пациентов с ФП на амбулаторно-поликлиническом этапе. Скорее всего, это можно объяснить недостаточной информированностью врачей о рисках развития осложнений, связанных с фибрилляцией предсердий, а также низкой мотивацией пациентов и членов их семей.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, кардиоэмболический инсульт, антикоагулянтная терапия, тромбоэмболические осложнения.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Ефимова О.И., Сергеева М.А., Павлова Т.В., Гарькина С.В., Хохлунов С.М., Лебедев Д.С. Пациент с кардиоэмболическим инсультом: характерные черты и особенности. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 30-38. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-30-38>

*Корреспонденцию адресовать:

Павлова Татьяна Валентиновна, 443070, Россия, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43, e-mail: ptvsam63@mail.ru
© Ефимова О.И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PATIENT WITH CARDIOEMBOLIC STROKE: CLINICAL CHARACTERISTICS AND TYPICAL FEATURES

OKSANA I. EFIMOVA^{1,2}, MARGARITA A. SERGEEVA¹, TATIANA V. PAVLOVA^{1**}, SVETLANA V. GARKINA³,
SERGEY M. KHOKHLUNOV¹, DMITRIY S. LEBEDEV³

¹Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

²Seredavin Samara Regional Clinical Hospital, Samara, Russian Federation

³Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Aim. To evaluate basic clinicopathological characteristics of patients with atrial fibrillation and pharmacological anamnesis at the time of cardioembolic stroke.

Material and Methods. Study included 99 patients with atrial fibrillation admitted to Seredavin Samara Regional Clinical Hospital due to cardioembolic stroke. The follow-up duration was 1 year.

Results. The average age of the patients was 69.1 ± 8.7 years. Patients with atrial fibrillation and acute cardioembolic stroke were characterized by multimorbidity. Arterial hypertension, chronic kidney disease, and diabetes mellitus were diagnosed in 96/99 (97.0%), 60/99 (60.6%), and 22/99 (22.2%) patients, respectively. Average risk score according to the CHA2DS2-VASc scale before ad-

mission was 4.51 ± 1.2 points; therefore, 96 patients had indications for anticoagulant therapy (≥ 2 points on the CHA2DS2-VASc scale). However, adequate prevention of thromboembolic complications before admission was carried out only in 16/99 (16.2%) patients.

Conclusion. These results demonstrate a low quality of outpatient care in patients with atrial fibrillation. Most likely, this can be explained by the lack of awareness about the risks of potential complications and low compliance.

Keywords: atrial fibrillation, cardioembolic stroke, anticoagulant therapy, thromboembolic complications.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Oksana I. Efimova, Margarita A. Sergeeva, Tatyana V. Pavlova **, Svetlana V. Garkina, Sergei M. Khokhlunov, Dmitry S. Lebedev. Patient with cardioembolic stroke: clinical characteristics and typical features. *Fundamental and clinical medicine*. 2020;5(2): 30-38. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-30-38>

****Corresponding author:**

Dr. Tatiana V. Pavlova, 43, Aerodromnaya str, Samara, Russian Federation, 443070, e-mail: pvtam63@mail.ru

© Oksana I. Efimova et al.

Введение

Кардиоэмболический инсульт (КЭИ) представляет собой грозное осложнение фибрилляции предсердий (ФП), которое развивается при несвоевременной диагностике данной аритмии и отсутствии адекватных мероприятий по профилактике тромбообразования [1]. Кроме того, по прогнозам Всемирной организации здравоохранения, в ближайшие десятилетия ожидается увеличение числа пациентов с тромбоэмболическими осложнениями ФП, несмотря на значительный прогресс в лечении большинства сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Данная

тенденция находит подтверждение и в современных публикациях – так, согласно данным Yushan B. и соавторов (2019), в 2007 году доля пациентов с ФП среди всех больных, госпитализированных с ишемическим инсультом, составляла 16,0%, а в 2016 году этот показатель достиг уже 20,6% [3].

Немаловажным аспектом данной проблемы является и все возрастающая встречаемость бессимптомных форм течения ФП вследствие широкой распространенности таких факторов риска ее развития, как артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), хроническая сердечная

недостаточность (ХСН), хроническая болезнь почек (ХБП). Например, Verma N. и соавторы (2019) установили, что среди пациентов, госпитализированных с диагнозом криптогенного эмболического инсульта, частота выявления ранее недиагностированной ФП составила 35,8% [2]. Группа авторов под руководством B. Yushman провела анализ структуры коморбидных состояний у больных, перенесших КЭИ, который был подтвержден при нейровизуализации [3]. Авторы показали, что у пациентов с длительным анамнезом ФП сопутствующая АГ встречалась в 90% случаев, в то время как при ФП, впервые диагностированной в остром периоде инсульта, – у 68,5% пациентов. Сахарный диабет и дислипидемия диагностировались одинаково часто (42,4% больных) независимо от длительности существования аритмии, однако в группе пациентов с впервые диагностированной ФП декомпенсация СД отмечалась реже в сравнении с больными, у которых ФП была диагностирована более одного года назад (20% и 39,7% соответственно). Сердечно-сосудистая летальность в течение первого года после инсульта у пациентов с длительно существующей ФП была достоверно выше в сравнении с теми пациентами, у которых аритмия была диагностирована только в остром периоде КЭИ (10% и 5,5% соответственно; $p=0,035$).

С другой стороны, даже документальное подтверждение ФП зачастую не приводит к назначению лекарственных препаратов, способных предотвратить развитие КЭИ. Примером этого могут служить результаты Российского регистра кардиоваскулярных заболеваний РЕКВАЗА (2015 год), который наиболее полно изучил спектр лекарственной терапии на амбулаторно-поликлиническом этапе в условиях реальной клинической практики. Так, было установлено, что антикоагулянты получала лишь незначительная доля пациентов с ФП, имевших показания к их назначению, – всего 4,2% [4]. Следовательно, создание «портрета» пациента с КЭИ, развившимся на фоне ФП, путем выявления и последующей систематизации основных клинических факторов, объединяющих больных данного профиля, будет способствовать разработке практических рекомендаций для врачей различных специальностей с целью снижения частоты развития тромбоемболических осложнений (ТЭО). Кроме того, чрезвычайно важным является оценка реальной частоты назначения антикоагулянтов среди пациен-

тов с ФП, а также изучение факторов, влияющих на их приверженность к терапии.

Цель исследования

Целью настоящей работы являлась оценка исходных клинических характеристик пациентов с ФП, а также спектра принимаемых ими лекарственных препаратов, на момент развития кардиоэмболического инсульта.

Материалы и методы

Работа была выполнена на базе неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения Самарской областной клинической больницы имени В.Д. Середавина. В целом в исследование было включено 99 пациентов с ФП, последовательно госпитализированных в период с 2016 по 2018 годы вследствие развития у них КЭИ. Данный диагноз был верифицирован на основании визуализирующих методов диагностики. В соответствии с Хельсинкской декларацией для проведения исследования было получено одобрение Комитета по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете. Включение больных в исследование проводилось после подписания добровольного информированного согласия. Изучались клинические и анамнестические данные пациентов. На основании анализа амбулаторных карт больных, включенных в исследование, были оценены частота назначения и спектр принимаемой медикаментозной терапии. Динамическое наблюдение составило в среднем 1 год от момента развития КЭИ. При статистической обработке для определения характера распределения количественных показателей использовали критерий Шапиро-Уилкса. При отсутствии нормального распределения описательная статистика представлена в виде медианы и перцентилей, при нормальном распределении – в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего.

Результаты

Средний возраст пациентов составил $69,1 \pm 8,7$ лет. Исходные клинические характеристики пациентов, включенных в исследование, представлены в **таблице 1**.

Данные, представленные в таблице, свидетельствуют о том, что подавляющее большинство пациентов (96 человек), включенных в исследование, имели анамнез АГ – значимого фактора риска развития как ФП, так и инсуль-

Характеристика <i>Characteristics</i>	Пациенты, включенные в исследование <i>Study participants</i>	
	Число пациентов / <i>Number of patients</i>	%
Общее количество <i>Total</i>	99	100
Мужчины <i>Males</i>	47	47,5
Артериальная гипертензия <i>Arterial hypertension</i>	96	97,1
Сахарный диабет <i>Diabetes mellitus</i>	22	22,2
Курение <i>Smoking</i>	9	9,1
Индекс массы тела, кг/м ² <i>Body mass index, kg/m²</i>	29,2± 4,3	
ИБС осложненного течения <i>Complicated course of coronary artery disease</i>	35	35,6
НУНА I- II ФК ХСН <i>Chronic heart failure NYHA functional class I-II</i>	84	84,9
НУНА III-IV ФК ХСН <i>Chronic heart failure NYHA functional class III-IV</i>	3	3,1
Без анамнеза ХСН <i>No chronic heart failure</i>	12	12,1
Постоянная форма ФП <i>Permanent atrial fibrillation</i>	67	67,7
Персистирующая форма ФП <i>Persistent atrial fibrillation</i>	23	23,2
Пароксизмальная форма ФП <i>Paroxysmal atrial fibrillation</i>	9	9,1
ХБП I-II стадии <i>Chronic kidney disease Stage I-II</i>	16	16,2
ХБП III стадии <i>Chronic kidney disease Stage III</i>	39	39,4
ХБП IV стадии <i>Chronic kidney disease Stage IV</i>	5	5,1
ХБП V стадии <i>Chronic kidney disease Stage V</i>	0	-
Без анамнеза ХБП <i>No chronic kidney disease</i>	39	39,4

Таблица 1.

Клиническая характеристика пациентов с ФП и КЭИ

Table 1.

Clinical characteristics of patients with atrial fibrillation and cardioembolic stroke

Примечания:

ФП — фибрилляция предсердий, КЭИ — кардиоэмболический инсульт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХБП — хроническая болезнь почек, НУНА — Нью-Йоркская Ассоциация Кардиологов

та. Однако опрос больных и анализ амбулаторных карт показал, что до поступления в стационар антигипертензивная терапия была назначена только 60 пациентам, при этом 32 из них (53%) получали монотерапию. Среди антигипертензивных препаратов, применяемых амбулаторно, преобладали бета-адреноблокаторы, главным образом – бисопролол (47 человек) и метопролол (17 человек). На наш взгляд, врачи отдавали предпочтение препаратам именно этого класса вследствие наличия у них не только гипотензивных, но и антиаритмических свойств за счет снижения активности симпатической нервной системы, что делает оправданным прием бета-адреноблокаторов у подавляющего большинства пациентов с различными формами ФП.

Следующими по частоте назначения антигипертензивными препаратами были представители группы ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (51 пациент) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ) (43 пациента) или сартаны (8 пациентов). Среди них наиболее распространенными лекарственными средствами являлись эналаприл, периндоприл, лозартан и валсартан.

На момент поступления в стационар диуретическую терапию получали в общей сложности 23 пациента, при этом 6 из них – комбинацию петлевого и тиазидного диуретиков в связи с явлениями клинически выраженной ХСН. Наиболее часто назначались торасемид, индапамид и гипотиазид. Сопутствующая ХСН была причиной назначения и антагонистов минералокортикоидных рецепторов у 13 пациентов (в большинстве случаев – верошпирон, и только у одного пациента – эплеренон).

Сопутствующее снижение фильтрационной способности почек было выявлено в 60 случаях (60,6%). Ни один из этих пациентов не получал программный гемодиализ, но в то же время 4 стадия ХБП (клиренс креатинина 15–29 мл/мин) была диагностирована у 5 пациентов, а в 39 случаях была выявлена 3 стадия ХБП (клиренс креатинина 30–59 мл/мин).

Таким образом, пациенты с ФП, поступившие в специализированный стационар вследствие развития КЭИ, характеризуются полиморбидностью.

На основании показателей, представленных в таблице 1, можно также сделать вывод о том, что среди пациентов с КЭИ преобладали лица с постоянной формой ФП. Однако, согласно со-

Таблица 2.

Стратификация риска ТЭО на основании исходных показателей шкалы CHA₂DS₂-VASc до поступления в стационар

Table 2.

Risk stratification of thromboembolic stroke based on the CHA₂DS₂-VASc score assessed prior to hospital admission

Количество баллов Score	Пациенты, включенные в исследование Study participants	
	Число пациентов Number of patients	%
0	0	
1	3	3
2	8	8,1
3	16	16,2
4	27	27,3
5	17	17,2
6	14	14,1
7	11	11,1
8	3	3
9	0	-
Итого Total	99	100
Средний показатель (M±m) Mean value (M±m)	4,51 ± 1,2	
Показания к приему антикоагулянта (2 и более баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc) / Indications for anticoagulation (≥ 2 points on the CHA ₂ DS ₂ -VASc scale)	96	97,0

Примечания: ТЭО – тромбозмембранные осложнения

временным доказательным данным, риск ТЭО является одинаково высоким при любой форме данной аритмии, в том числе – и у асимптомных пациентов [5]. Следовательно, специфическую профилактику КЭИ с применением антикоагулянтов при верификации диагноза ФП целесообразно проводить подавляющему большинству больных. С целью объективизации показателей риска развития ТЭО у пациентов с ФП используется шкала CHA₂DS₂-VASc [5]. В нашем исследовании также была проведена оценка показателей риска ТЭО до развития индексного КЭИ, которую следовало во всех случаях принимать во внимание при выработке тактики ведения пациентов на амбулаторном этапе. Распределение риска ТЭО в

исследуемой группе пациентов отражено в **таблице 2**.

Таким образом, подавляющее большинство пациентов изучаемой группы (97%) имели высокий риск развития ТЭО и, согласно современным подходам к ведению больных данного профиля, нуждались в назначении антитромботической терапии. Однако в реальной клинической практике адекватная профилактика ТЭО проводилась крайне редко – только в 16,2% случаев (16 пациентам) врачи рекомендовали прием антикоагулянтов (варфарина или прямых оральных антикоагулянтов (ПОАК)). Подробный анализ принимаемой антикоагулянтной терапии у пациентов с ФП, включенных в исследование, отражен в **таблице 3**.

Характеристика <i>Characteristics</i>	Пациенты, включенные в исследование / <i>Study participants</i>	
	Число пациентов / <i>Number of patients</i>	%
Общее количество <i>Total</i>	99	100
Отсутствие приема антикоагулянтов <i>No anticoagulation</i>	83	83,8
Прием варфарина <i>Warfarin intake</i>	12	12,1
Контроль МНО регулярный/адекватный <i>Adequate or regular international normalized ratio control</i>	1	1,1
Сложности контроля МНО <i>Complicated international normalized ratio control</i>	11	11,1
Ривароксабан 20 мг 1 раз в день <i>Rivaroxaban 20 mg/day</i>	2	2,1
Ривароксабан 15 мг 1 раз в день <i>Rivaroxaban 15 mg/day</i>	-	-
Апиксабан 5 мг 2 раза в день <i>Apixaban 5 mg/day</i>	2	2,1
Апиксабан 2,5 мг 2 раза в день <i>Apixaban 2.5 mg/day</i>	-	-
Дабигатран 150 мг 2 раза в день <i>Dabigatran 150 mg twice daily</i>	-	-
Дабигатран 110 мг 2 раза в день <i>Dabigatran 110 mg twice daily</i>	-	-

Таблица 3.

Стратификация риска ТЭО на основании исходных показателей шкалы CHA₂DS₂-VASc до поступления в стационар

Table 3.

Risk stratification of thromboembolic stroke based on the CHA₂DS₂-VASc score assessed prior to hospital admission

Примечания: КЭИ – кардиоэмболический инсульт, МНО – международное нормализованное отношение

Антикоагулянтные препараты для профилактики КЭИ рекомендовались, как правило, лицам с постоянной формой ФП в сравнении с пароксизмальной и персистирующей формами аритмии – из 16 человек, получавших антитромботическую терапию, у 14 была постоянная форма ФП. На наш взгляд, одной из основ-

ных причин регистрации подобных показателей является недостаточная осведомленность о рисках ФП не только пациентов, но и, зачастую, клиницистов.

Обращает на себя внимание и несоответствие уровня международного нормализованного отношения (МНО) у пациентов, принимав-

ших варфарин, требуемым значениям – только у одного пациента из 12 этот показатель находился в границах терапевтического диапазона (2,0-3,0). Следует подчеркнуть, что мы смогли оценить только одно значение МНО, отражавшее качество лечения на амбулаторном этапе, – на момент поступления пациентов в стационар. Проанализировать соответствие долгосрочной гипокоагуляционной терапии в условиях поликлиники до развития индексного КЭИ современным требованиям не представлялось возможным вследствие отсутствия соответствующих сведений в амбулаторных картах. Однако, согласно действующей версии рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению пациентов с ФП (2016), время нахождения МНО в терапевтическом диапазоне должно составлять более 70% – то есть из 10 последовательных ежемесячных измерений МНО выходить за пределы терапевтического диапазона могут не более двух значений [5]. Лечение варфарином может проводиться только при соблюдении данного условия. Если же причину нестабильности МНО не удастся устранить путем более тщательного титрования дозы препарата, коррекции потенциального лекарственного взаимодействия или диеты, варфарин целесообразно заменить на один из ПОАК, учитывая не только их высокую эффективность в профилактике ТЭО, но и лучший профиль безопасности [6].

Однако препараты из ряда ПОАК также недостаточно часто назначались пациентам с ФП на амбулаторном этапе (4,2%). Причинами столь низкого уровня назначения ПОАК могут быть высокая стоимость лечения, преувеличенные опасения по поводу потенциальных кровотечений, а также неудовлетворительная работа специалистов амбулаторного этапа в плане информированности больных и членов их семей о рисках ФП, и прежде всего – в отношении риска развития тяжелых КЭИ.

Учитывая изложенное выше, антикоагулянтная терапия может быть признана адекватной только у пяти пациентов из исследуемой группы – то есть в 5,1% случаев. Эти данные свидетельствуют о неудовлетворительном качестве профилактики ТЭО у пациентов с ФП на амбулаторном этапе.

Известно, что наиболее частой причиной, вследствие которой врачи не назначают антикоагулянты пациентам с ФП, является опасение кровотечений [6]. Нами была проведена оцен-

ка исходного риска геморрагических осложнений среди исследуемых пациентов по шкале HAS-BLED (Hypertension, Abnormal renal-liver function, Stroke, Bleeding history or predisposition, Labile international normalized ratio, Elderly (65 years), Drugs or alcohol concomitantly), которая установила, что вероятность возникновения кровотечений была небольшой и соответствовала низкому риску – среднее значение не превышало 2 баллов ($1,92 \pm 0,35$). При этом необходимо подчеркнуть, что ни один из пациентов, включенных в исследование ($n=99$), как на момент развития КЭИ, так и как минимум в течение месяца до его возникновения, не имел симптомов и признаков кровоточивости. Таким образом, оснований для отказа от приема антикоагулянтов по данной причине не было.

Обсуждение

Развитие гиперкоагуляционного состояния является закономерным следствием нарушений гемодинамики, возникающих при фибрилляции предсердий. Кроме того, характерной чертой пациентов данного профиля является полиморбидность, и, как правило, большинство заболеваний, традиционно сочетающихся с фибрилляцией предсердий, дополнительно активируют свертывающую систему крови. К настоящему моменту получены неоспоримые научные данные о необходимости назначения антикоагулянтной терапии большинству пациентов с этой аритмией. Однако рекомендованные к использованию стандарты ведения пациентов с фибрилляцией предсердий в реальной клинической практике выполняются далеко не всегда. Подтверждением этого являются и результаты, полученные в нашем исследовании. Типичный пациент с фибрилляцией предсердий, у которого развился кардиоэмболический инсульт, – это пожилой человек с постоянной формой данной аритмии, с избытком массы тела и сочетанным течением нескольких сопутствующих заболеваний. Особенно часто диагностировались артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца и хроническая болезнь почек. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [5, 7-13].

Стратификация риска развития тромбозов и эмболических осложнений без учета индексного инсульта показала, что в назначении антикоагулянтной терапии на амбулаторном этапе лечения нуждались 97% больных, что с высо-

кой долей вероятности могло бы предотвратить развитие тромбоэмболического эпизода в значительном проценте случаев. Однако данный вид лечения был назначен врачами амбулаторно-поликлинического звена только в 16,2% случаев. Более того, у подавляющего числа пациентов, принимавших варфарин, необходимый уровень гипокоагуляции достигнут не был. Следовательно, с учетом частоты назначения прямых оральных антикоагулянтов, антитромботическую профилактику следует считать адекватной только у 5,1% больных. Обосновать отказ от назначения антикоагулянтов высоким риском кровотечений не представляется возможным – согласно полученным нами данным, вероятность возникновения геморрагических осложнений была низкой. Кроме того, лечение сопутствующих заболеваний также не соответствовало современным стандартам – например, каждый третий пациент с артериальной гипертензией не получал гипотензивных препаратов.

Заключение

Таким образом, результаты нашего исследования свидетельствуют о низком качестве ведения пациентов с фибрилляцией предсердий на амбулаторно-поликлиническом этапе. Скорее всего, это можно объяснить недостаточной информированностью врачей о рисках развития осложнений, связанных с фибрилляцией предсердий, а также низкой мотивацией пациентов и членов их семей. Обучение специалистов первичного звена, своевременная диагностика скрытых и бессимптомных форм аритмии, назначение терапии с целью замедления прогрессирования фибрилляции предсердий наряду с адекватной антикоагулянтной профилактикой, а также комплексное обучение пациента с информированием о рисках заболевания представляется эффективным и безопасным подходом в лечении данной аритмии и предотвращении развития ее осложнений.

Литература / References:

1. Yaghi S, Bernstein RA, Passman R, Okin PM, Furie KL. Cryptogenic Stroke: Research and Practice. *Circ Res*. 2017;120(3):527-540. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESA-HA.116.308447>
2. Thrift AG, Thayabaranathan T, Howard G, Howard VJ, Rothwell PM, Feigin VL, Norrving B, Donnan GA, Cadilhac DA. Global stroke statistics. *Int J Stroke*. 2017;12(1):13-32. <https://doi.org/10.1177/1747493016676285>
3. Yushan B, Tan BYQ, Ngiam NJ, Chan BPL, Luen TH, Sharma VK, Sia CH, Dalakoti M, Chong SS, Kojodjono P, Yeo LLL. Association between Bilateral Infarcts Pattern and Detection of Occult Atrial Fibrillation in Embolic Stroke of Undetermined Source (ESUS) Patients with Insertable Cardiac Monitor (ICM). *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2019;28(9):2448-2452. <https://doi.org/10.1016/j.jstroke-cerebrovasdis.2019.06.025>
4. Verma N, Ziegler PD, Liu S, Passman RS. Incidence of atrial fibrillation among patients with an embolic stroke of undetermined source: Insights from insertable cardiac monitors. *Int J Stroke*. 2019;14(2):146-153. <https://doi.org/10.1177/1747493018798554>
5. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С., Марцевич С.Ю., Воробьев А.Н., Загребельный А.В., Переверзева К.Г., Правкина Е.А., Деев А.Д., Андреев Е.Ю., Ершова А.И., Мешков А.Н., Мясников Р.П., Сердюк С.С., Харлап М.С., Базаева Е.В., Козьминский А.Н., Мосейчук К.А., Кудряшов Е.Н. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):44-50 [Boytsov SA, Luk'yanov MM, Yakushin SS, Martsevich SYu, Vorobyov AN, Zagrebelsky AV, Pereverzeva KG, Pravkina EA, Deev AD, Andreenko EYu, Ershova AI, Meshkov AN, Myasnikov RP, Serdyuk SS, Kharlap MS, Bazaeva EV, Kozminsky AN, Moseychuk KA, Kudryashov EN. Cardiovascular diseases registry (RECVAZA): diagnostics, concomitant cardiovascular pathology, comorbidities and treatment in the real outpatient-polyclinic practice. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(6):44-50. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-44-50>
6. Albert NM. Use of novel oral anticoagulants for patients with atrial fibrillation: systematic review and clinical implications. *Heart Lung*. 2014;43(1):48-59. <https://doi.org/10.1016/j.hrtlung.2013.10.014>
7. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener HC, Heidbuchel H, Hendricks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, Van Putte B, Vardas P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
8. Shmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038-1045. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn579>
9. Tadic M, Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice. *Arch Cardiovasc Dis*. 2015;108(4):269-276. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.01.009>
10. Gómez-Outes A, Lagunar-Ruiz J, Terleira-Fernández AI, Calvo-Rojas G, Suárez-Gea ML, Vargas-Castrillón E. Causes of Death in Anticoagulated Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(23):2508-2521. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.944>
11. Lau YC, Proietti M, Guiducci E, Blann AD, Lip GYH. Atrial Fibrillation and Thromboembolism in Patients With Chronic Kidney Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(13):1452-1464. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.06.057>

12. Kallistratos MS, Poulimenos LE, Manolis AJ. Atrial fibrillation and arterial hypertension. *Pharmacol Res.* 2018;128:322-326. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.10.007>
13. Хидирова Л.Д., Яхонтов Д.А., Зенин С.А. Особенности течения фибрилляции предсердий у пациентов с коморбидностью в зависимости от проводимой терапии.

Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(2):21-29. [Hidirova LD, Yakhontov DA, Zenin SA. Atrial fibrillation in comorbid patients depending on the treatment regimen. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy.* 2019;8(2):21-29. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-2-21-29>

Сведения об авторах

Ефимова Оксана Игоревна, соискатель кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач терапевт-кардиолог неврологического отделения для больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ПСО), ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница имени В.Д. Середякина» (443095, Россия, г. Самара, ул. Ташкентская, д. 159).
Вклад в статью: организация и участие в проведении исследований, оформление статьи.
ORCID: 0000-0002-7670-3568

Сергеева Маргарита Александровна, клинический ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443070, Россия, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43).
Вклад в статью: участие в проведении исследований.
ORCID: 0000-0001-9628-5212

Павлова Татьяна Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443070, Россия, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43).
Вклад в статью: организация исследований, оформление статьи.
ORCID: 0000-0003-3301-1577

Гарькина Светлана Витальевна, кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, старший научный сотрудник НИО аритмологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).
Вклад в статью: организация исследований, оформление статьи.
ORCID: 0000-0002-5594-6376

Хохлунов Сергей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443070, Россия, г. Самара, ул. Аэродромная, д. 43).
Вклад в статью: организация исследований, оформление статьи.
ORCID: 0000-0001-6000-620X

Лебедев Дмитрий Сергеевич, заслуженный деятель науки РФ, профессор РАН, д.м.н., сердечно-сосудистый хирург, руководитель НИО аритмологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2).
Вклад в статью: организация исследований, оформление статьи.
ORCID: 0000-0002-2334-1663

Статья поступила: 08.05.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Oksana I. Efimova, MD, PhD Student, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation (Aerodromnaya Street, 43, Samara, 443070, Samara, Russian Federation); Physician, Stroke Unit, Seredavin Samara Regional Clinical Hospital (Tashkentskaya Street, 159, Samara, 443095, Samara, Russian Federation).
Contribution: conceived and designed the study; collected and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-7670-3568

Dr. Margarita A. Sergeeva, MD, Resident, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation (Aerodromnaya Street, 43, Samara, 443070, Samara, Russian Federation).
Contribution: collected and analyzed the data.
ORCID: 0000-0001-9628-5212

Prof. Tatiana V. Pavlova, MD, DSc, Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation (Aerodromnaya Street, 43, Samara, 443070, Samara, Russian Federation).
Contribution: conceived and designed the study; analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-3301-1577

Dr. Svetlana V. Garkina, MD, PhD, Senior Researcher, Arrhythmology Department, Almazov National Medical Research Centre (Akkuratova Street, 2, St. Petersburg, 197341, Russian Federation).
Contribution: conceived the study; analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-5594-6376

Prof. Sergey M. Hoxhlunov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, Institute of Postgraduate Education, Samara State Medical University (Aerodromnaya Street, 43, Samara, 443070, Samara, Russian Federation).
Contribution: conceived and designed the study; analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-6000-620X

Prof. Dmitry S. Lebedev, MD, PhD, Professor, Head of Arrhythmology Department, Almazov National Medical Research Centre (Akkuratova Street, 2, St. Petersburg, 197341, Russian Federation).
Contribution: conceived the study; analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-2334-1663

Received: 08.05.2020

Accepted: 29.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-39-47>

ДИНАМИКА ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАТУСА ДИСПАНСЕРНОГО НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ТРЕХЛЕТНИЙ ПЕРИОД

БОЛОТОВА Е.В.¹, КОНЦЕВАЯ А.В.², КОВРИГИНА И.В.³ *

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Краснодар, Россия

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия

Резюме

Цель. Изучение динамики факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ФР ССЗ) в зависимости от статуса диспансерного наблюдения в когорте взрослого населения, прошедшего первый этап диспансеризации в территориальной поликлинике г. Краснодар дважды, в 2015 и 2018 годах.

Материалы и методы. На базе амбулаторно-поликлинического отделения ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» г. Краснодар, проведен анализ частоты факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в когорте взрослого населения ($n=1170$), прошедшего первый этап диспансеризации дважды в 2015 и 2018 годах. Анализ проведен в группах в зависимости от статуса диспансерного наблюдения (не состоящие, состоящие, состоящие с сердечно-сосудистыми заболеваниями).

Результаты. При сравнении частоты нерационального питания между группами обследованных, «не состоящих на диспансерном наблюдении», «всего состоящих на диспансерном наблюдении» и «состоящих на диспансерном наблюдении с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в 2015 и 2018 гг., показано снижение нерационального питания на 32,21%, 28,78%

и 28% соответственно ($\chi^2=80,45$, $p=0,001$, $\chi^2=59,96$, $p=0,001$ и $\chi^2=47,8$; $p=0,001$). В группах «не состоящих на диспансерном наблюдении», «всего состоящих на диспансерном наблюдении» и «состоящих на диспансерном наблюдении с сердечно-сосудистыми заболеваниями» в 2015 и 2018 гг. выявлено снижение низкой физической активности на 50,33%, 24,72% и 21,85% соответственно ($\chi^2=79,16$, $p=0,001$, $\chi^2=30,6$, $p=0,001$ и $\chi^2=22,42$; $p=0,001$). На фоне проводимых профилактических мероприятий в 2015–2018 гг. по когорте выявлен рост избыточной массы тела и ожирения на 19,2% в группе «не состоящих на диспансерном наблюдении» ($\chi^2=4,84$, $p=0,028$); рост частоты повышенного уровня артериального давления на 48,33% в группе «не состоящих на диспансерном наблюдении» и снижение его частоты в группе «состоящих на диспансерном наблюдении с сердечно-сосудистыми заболеваниями» – на 24% ($\chi^2=19,77$, $p=0,001$, $\chi^2=7,1$; $p=0,008$); снижение частоты курения табака в группах «не состоящих на диспансерном наблюдении», «всего состоящих на диспансерном наблюдении» и «состоящих на диспансерном наблюдении с сердечно-сосудистыми заболеваниями» на 45,6%, 63% и 61,8% соответственно ($\chi^2=9,36$; $p=0,003$, $\chi^2=13,2$, $p=0,001$ и $\chi^2=9,023$, $p=0,003$).

Для цитирования:

Болотова Е.В., Концевая А.В., Ковригина И.В. Динамика факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от статуса диспансерного наблюдения за трехлетний период. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 39-47. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-39-47>

*Корреспонденцию адресовать:

Ковригина Ирина Валерьевна, 350086, Россия, г. Краснодар, ул. 1-го Мая, 167, E-mail: kovriginairina2010@mail.ru
© Болотова Е.В. и др.

Заключение. На фоне трехлетнего диспансерного наблюдения выявлена тенденция к снижению частоты факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. У лиц, не состоящих на диспансерном наблюдении, выявлен статистически значимый рост частоты избыточной массы тела, ожирения, повышенного уровня артериального давления.

Ключевые слова: фактор риска, сердечно-сосудистые заболевания, диспансерное наблюдение.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

ORIGINAL RESEARCH

TEMPORAL PATTERN OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS DEPENDING ON OUTPATIENT CARE STATUS

ELENA V. BOLOTOVA¹, ANNA V. KONTSEVAYA², IRINA V. KOVRIGINA³ **

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²National Medical Research Center for Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

³Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital # 1, Krasnodar, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To study the temporal pattern of cardiovascular risk factors and cardiovascular disease (CVD) in the adult cohort depending on outpatient care status.

Materials and Methods. We analyzed the incidence of CVD in the adult cohort (n = 1170) admitted to Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital # 1 in 2015 (baseline) and after 3 years of follow-up. Groups were stratified according to the outpatient care status.

Results. After 3 years of follow-up, the proportion of patients adhered to unhealthy diet decreased by 32.2%, 28.8% and 28.0% in groups without regular outpatient care, with regular outpatient care, and with regular outpatient care and CVD, respectively, as compared to baseline. Similar trend was observed regarding low physical activity (reduction by 50.3%, 24.7% and 21.8%, respectively) and tobacco smoking (45.6%, 63.0%

and 61.8%, respectively). However, patients without regular outpatient care demonstrated an increase in overweight and obesity by 19.2%. Notably, the frequency of arterial hypertension increased by 48.33% in patients without regular outpatient care but decreased by 24% in those with regular outpatient care and CVD.

Conclusion. During 3-year outpatient observation, we found a trend to a reduction in prevalence of cardiovascular risk factors, also in patients with CVD. Nevertheless, patients without regular outpatient care showed a statistically significant increase in prevalence of overweight, obesity and arterial hypertension.

Keywords: risk factors, cardiovascular disease, outpatient observation.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Elena V. Bolotova, Anna V. Kontsevaya, Irina V. Kovrigina. Temporal pattern of cardiovascular risk factors depending on outpatient care status. *Fundamental and clinical medicine*. 2020;5(2): 39-47. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-39-47>

****Corresponding author:**

Dr. Irina V. Kovrigina, 167, 1st of May St., Krasnodar, Russian Federation 350086, E-mail: kovriginairina2010@mail.ru
© Elena V. Bolotova et al.

Введение

Смертность от болезней системы кровообращения в России, несмотря на достижение определенных положительных результатов, остается

на высоком уровне [1], что обуславливает суммарный экономический ущерб до 1 трлн руб. в год (3% от валового внутреннего продукта) [2]. В глобальном плане действий современного

здравоохранения по профилактике хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) и борьбе с ними на 2013–2020 годы прописана амбициозная цель – снижение преждевременной смертности от ХНИЗ на 25% к 2025 году. Для ее достижения подчеркивается особая важность сокращения подверженности отдельных лиц и групп населения общим модифицируемым факторам риска (ФР) ХНИЗ, а также создания необходимого потенциала для ведения здорового образа жизни [3, 4]. В связи с этим в последнее десятилетие изданы и обновлены порядки по диспансеризации определенных групп взрослого населения с целью раннего выявления и коррекции таких модифицируемых факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ФР ССЗ), как гиперхолестеринемия (ГХС), повышенный уровень артериального давления (АД), курение табака, гипергликемия, избыточная масса тела (ИзМТ) и ожирение, низкая физическая активность (НФА) и риск пагубного потребления алкоголя (РППА). Своевременное выявление и коррекция отдельных ФР ССЗ и их сочетаний при проведении диспансеризации взрослого населения положительно влияют на показатели сердечно-сосудистого здоровья населения [5]. Логичным продолжением диспансеризации является качественное диспансерное наблюдение (ДН), основными целями которого становятся раннее выявление и коррекция ФР ССЗ, своевременное лечение, профилактика осложнений и замедление темпов прогрессирования этих заболеваний [6, 7]. Согласно данным анализа статистической отчетности по регионам РФ, доля пациентов с ССЗ и высоким риском их развития, состоящих на ДН, является недостаточной, что обуславливает необходимость совершенствования механизмов реализации ДН [8]. На фоне четко прописанной методологии проведения профилактических мероприятий выявляется значительная вариативность показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения по регионам РФ [1, 9, 10]. Существующие на прикрепленной к поликлинике территории местные особенности демографических процессов, состояния окружающей среды, экономики и другие факторы могут оказывать влияние на эффективность проводимых профилактических мероприятий [11]. Таким образом, на региональном уровне чрезвычайно актуальным становится изучение частоты модифицируемых ФР ССЗ в динамике у пациентов, подверженных профилактическому воздействию (диспансеризация, ДН).

Цель исследования

Изучение динамики факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от статуса диспансерного наблюдения в когорте взрослого населения, прошедшего первый этап диспансеризации в территориальной поликлинике г. Краснодар дважды, в 2015 и 2018 годах.

Материалы и методы

Проведен анализ частоты модифицируемых ФР ССЗ в когорте взрослого населения, прикрепленного по территориально-участковому принципу для оказания первичной медико-санитарной помощи к амбулаторно-поликлиническому отделению ГБУЗ «НИИ–ККБ №1» г. Краснодар, прошедшего первый этап диспансеризации в 2015 году и повторно в 2018 году – 1170 человек. Эти пациенты были разделены на группы в зависимости от статуса ДН. В сформированных группах ФР ССЗ оценивались по данным форм первичной медицинской документации (форма №025/У-04), полученных путем копирования фрагментов базы данных (за период 01.01.2015–31.12.2015 гг. и 01.01.2018–31.12.2018 гг.) информационной системы «АС Поликлиника» (программные модули АРМ «Врач», АРМ «Диспансеризация») и занесенных в сформированную единую персонифицированную электронную базу данных в формате Excel. Для проведения статистического анализа использованы результаты анкетирования, антропометрии, измерения артериального давления (АД), уровня гликемии, общего холестерина крови.

Наличие ФР ССЗ в ходе диспансеризации оценивали согласно приказам Минздрава РФ №36ан от 03.02.15 г. [12] и № 869н от 26.10.2017 г. [13].

До включения в исследование у всех пациентов было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования №07-05/17 от 14.12.2017 г. одобрен на заседании Независимого этического комитета ФГБУ «НМИЦ ПМ» Министерства здравоохранения России.

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного обеспечения «MS Excel 2016» (Microsoft Inc., США), «Statistica 13.0» (StatSoft Inc., США) и «SPSS 13.0 for Windows» («SPSS: An IBM Company», США). Для оценки статистически значимых различий по качественному признаку при парных сравнениях зависимых групп использовали критерий МакНемара, межгрупповых различий двух независимых групп – критерий согласия Пирсона с поправкой Йетса. Уровнем статистической значимости, при

котором принималась нулевая гипотеза об отсутствии различий во всех случаях, считали $p > 0,05$.

Результаты

Всего первый этап диспансеризации в 2015 г. прошли 2461 человек, в 2018 г. – 2772 пациента. Общее количество лиц, прошедших повторно 1-й этап диспансеризации в 2018 г. составило 1170 человек (47,5%). Для проведения сравнительного анализа частоты ФР ССЗ в указанной когорте все обследованные в зависимости от статуса ДН разделены на группы. Группа пациентов «не состоящих на ДН», составила 623 человека (53,25%), группа «состоящих на ДН» – 547 человек (46,75%), из них «состоящих на ДН с ССЗ» – 414 человек (35,38% от когорты прошедших диспансеризацию дважды) ($\chi^2=77,25$; $p=0,001$) (**таблица 1**).

НП было зарегистрировано у 76,8% (899 человек) от всех прошедших первый этап диспансеризации в 2015 г. обследованных из когорты, в 2018 г. частота НП статистически значимо снизилась до 53,3% (624 человек) ($\chi^2=142,18$; $p=0,001$) (**таблица 1**). При сравнении частоты НП между группами лиц, «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ», как в 2015 г., так и в 2018 г. статистически значимых различий не выявлено ($\chi^2=2,259$, $p=0,324$ и $\chi^2=3,842$, $p=0,147$). При сравнении частоты НП между группами обследованных, «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ» в 2015 и 2018 гг., показано снижение данного ФР на 32,21%, 28,78% и 28% соответственно ($\chi^2=80,45$, $p=0,001$, $\chi^2=59,96$, $p=0,001$ и $\chi^2=47,8$; $p=0,001$).

В 2015 г. НФА была зарегистрирована у 57,3% (670 человек) от всех прошедших первый этап диспансеризации когорты пациентов, в 2018 г. частота НФА статистически значимо снизилась до 36,5% (427 человек) ($\chi^2=100,5$; $p=0,001$) (**таблица 1**). При сравнении частоты НФА между группами «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ» выявлены статистически значимые различия как в 2015 г., так и в 2018 г. ($\chi^2=75,14$, $p=0,001$ и $\chi^2=137,3$, $p=0,001$). При сравнении частоты НФА в группах «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ» в 2015 и 2018 гг. выявлено снижение показателя на 50,33%, 24,72% и 21,85% соответственно ($\chi^2=79,16$, $p=0,001$, $\chi^2=30,6$, $p=0,001$ и $\chi^2=22,42$; $p=0,001$).

В 2015 г. ИзМТ и ожирение зарегистрированы у 49,6% (580 человек) от всех прошедших

первый этап диспансеризации лиц когорты, в 2018 г. частота ИзМТ и ожирения увеличилась до 52,6% (615 человек) ($\chi^2=1,97$; $p=0,16$) (**таблица 1**). При сравнении частоты ИзМТ и ожирения между группами пациентов «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ», выявлены статистически значимые различия как в 2015 г., так и в 2018 г. ($\chi^2=267,7$, $p=0,001$ и $\chi^2=123,7$, $p=0,001$). При сравнении частоты ИзМТ и ожирения по группам пациентов «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ» за 3-летний период ДН выявлен рост на 19,2% в группе «не состоящих на ДН», его снижение на 0,79% и 0,31% в других группах соответственно ($\chi^2=4,84$, $p=0,028$, $\chi^2=0,017$, $p=0,896$ и $\chi^2=0,004$; $p=0,95$).

В 2015 г. ИМТ 25–29 кг/м² зарегистрирован у 35,9% (420 человек) от всех прошедших первый этап диспансеризации лиц из когорты, в 2018 г. доля обследованных с ИМТ 25–29 кг/м² не изменилась 36,6% (428 человек) ($\chi^2=0,091$; $p=0,764$) (**таблица 1**).

При сравнении частоты ИМТ 25–29 кг/м² между группами пациентов «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ», выявлены статистически значимые различия как в 2015 г., так и в 2018 г. ($\chi^2=32,33$, $p=0,001$ и $\chi^2=19,02$, $p=0,001$). При сравнении частоты ИМТ 25–29 кг/м² по группам пациентов, «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ» в 2015 и 2018 гг., показана аналогичная с ИзМТ и ожирением динамика данного ФР в группах ДН – прирост на 8,28%, снижение на 2,4% и 0,99% соответственно ($\chi^2=0,67$, $p=0,41$, $\chi^2=0,092$, $p=0,762$ и $\chi^2=0,005$; $p=0,95$).

В 2015 г. ИМТ ≥ 30 кг/м² зарегистрирован у 13,7% (160 человек) от всех прошедших первый этап диспансеризации лиц когорты, в 2018 г. частота ИМТ ≥ 30 кг/м² возросла до 16% (187 человек) ($\chi^2=2,28$; $p=0,131$) (**таблица 1**). При сравнении частоты ИМТ ≥ 30 кг/м² в группах пациентов, «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ», выявлены статистически значимые различия как в 2015 г., так и в 2018 г. ($\chi^2=156,58$, $p=0,001$ и $\chi^2=79,34$, $p=0,001$). При сравнении частоты ИМТ ≥ 30 кг/м² в группах пациентов «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ» в 2015 и 2018 гг., показана аналогичная с ИМТ 25–29 кг/м² и ИзМТ и ожирением динамика показателя – увеличение на 82,76%, 2,29% и 0,85% соответственно ($\chi^2=6,97$, $p=0,009$, $\chi^2=0,0$, $p=0,996$ и $\chi^2=0,001$; $p=0,979$).

Признак/ Частота Feature/ Prevalence	Данные диспансеризации за 2015 год Outpatient data at the baseline (2015)					Данные диспансеризации за 2018 год Outpatient data at the 3 years of follow-up (2018)										
	Всего/Total	Доля от когорты, в %/ proportion of total, %	Всего на ДН Total on outpatient care		Из состоящих на ДН с ССЗ Regular outpatient care with CVD		пациенты, НЕ состоящие на ДН Without regular outpatient care	Всего/Total	Доля от когорты, в %/ proportion of total, %	Всего на ДН Total on outpatient care		Из состоящих на ДН с ССЗ Regular outpatient care with CVD		пациенты, НЕ состоящие на ДН Without regular outpatient care		
			Доля от пациентов с данным ФР, в %/ proportion of patients with this risk factor, %	Всего/Total	Доля от пациентов с данным ФР, в %/ proportion of patients with this risk factor, %	Всего/Total				Доля от пациентов с данным ФР, в %/ proportion of patients with this risk factor, %	Всего/Total					
Всего Total	1170	100	547	46,8	414	35,4	623	53,2	1170	100	547	46,8	414	35,4	623	53,2
НП Unhealthy diet	899	76,8	424 ^{***}	47,2	332 ^{***}	36,9	475 ^{***}	52,8	624 ^{***}	53,3	302 ^{***}	48,4	239 ^{***}	38,3	322 ^{***}	51,6
НФА Low physical activity	670	57,3	368 ^{***}	54,9	302 ^{***}	45,1	302 ^{***}	45,1	427 ^{***}	36,5	277 ^{***}	64,9	236 ^{***}	55,3	150 ^{***}	35,1
ИЗМТ и ожирение Overweight and obesity	580	49,6	382 ^{***}	65,9	320 ^{***}	55,2	198 ^{***}	34,1	615 ^{***}	52,6	379 ^{***}	61,6	319 ^{***}	51,9	236 ^{***}	38,4
ИМТ 25-29 кг/м² BMI ≥ 25-29 kg/m²	420	35,9	251 ^{***}	59,8	203 ^{***}	48,3	169 ^{***}	40,2	428 ^{***}	36,6	245 ^{***}	57,2	201 ^{***}	47,0	183 ^{***}	42,8
ИМТ ≥30 кг/м² BMI ≥ 30 kg/m²	160	13,7	131 ^{***}	81,9	117 ^{***}	73,1	29 ^{***}	18,1	187 ^{***}	16,0	134 ^{***}	71,7	118 ^{***}	63,1	53 ^{***}	28,3
ГХС Hypercholesterolemia	382	32,6	264 ^{***}	69,1	210 ^{***}	55,0	118 ^{***}	30,9	384 ^{***}	32,8	252 ^{***}	65,6	196 ^{***}	51,0	132 ^{***}	34,4
Повышенное АД Arterial hypertension	419	35,8	408 ^{***}	97,4	401 ^{***}	95,7	11 ^{***}	2,6	443 ^{***}	37,9	408 ^{***}	97,4	401 ^{***}	95,7	35 ^{***}	7,9
Курение табака/ Tobacco smoking	114	9,7	46 ^{***}	40,4	34 ^{***}	29,8	68 ^{***}	59,6	54 ^{***}	4,6	17 ^{***}	31,5	13 ^{***}	24,1	37 ^{***}	68,5
Гипергликемия/ Hyperglycemia	24	2,1	21 ^{***}	87,5	16 ^{***}	66,7	3 ^{***}	12,5	17 ^{***}	1,5	12 ^{***}	70,6	10 ^{***}	58,8	5 ^{***}	29,4
Риск пагубного потребления алкоголя Excessive alcohol	4	0,3	2	50,0	1	25,0	2	50,0	3 ^{***}	0,3	2	66,7	2	66,7	1	33,3

Таблица 1.

Динамика частоты ФР ССЗ в когорте лиц, прошедших диспансеризацию дважды в 2015 и 2018 гг.

Table 1.

Temporal pattern of cardiovascular risk factors in the adult cohort depending on outpatient care status

Notes: * $p \leq 0.05$ for the differences in prevalence between 2015 and 2018; # $p \geq 0.05$ for the differences in prevalence between 2015 and 2018; ↑ and ↓ signs indicate respectively an increase and decrease in prevalence between 2015 and 2018; ** $p \leq 0.05$ for the differences in prevalence between the groups; ## $p \geq 0.05$ for the differences in prevalence between the groups.

Примечание: * – при $p \leq 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии различий по частоте признака между 2015 и 2018 гг.; # – при $p \geq 0,05$ принималась нулевая гипотеза об отсутствии различий по частоте признака между 2015 и 2018 гг.; знаки $\uparrow$ и $\downarrow$ указывают соответственно на рост и снижение частоты признака при сравнении между 2015 и 2018 гг.; ** – при $p \leq 0,05$ принималась альтернативная гипотеза о наличии различий по частоте признака между группами; ## – при $p \geq 0,05$ принималась нулевая гипотеза об отсутствии различий по частоте признака между группами пациентов, состоящих на ДН, на ДН с ССЗ и не состоящих на ДН за 2015 и 2018 г.

В 2015 г. ГХС выявлена у 32,6% (382 человек) от всех прошедших первый этап диспансеризации лиц из когорты, в 2018 г. частота ГХС не изменилась 32,8% (384 человек) ($\chi^2=0,0$; $p=0,99$) (таблица). При сравнении частоты ГХС между группами пациентов «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ», выявлены статистически значимые различия как в 2015 г., так и в 2018 г. ($\chi^2=114,25$, $p=0,001$ и $\chi^2=75,12$, $p=0,001$). При сравнении частоты ГХС в группах пациентов, «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ» в 2015 и 2018 гг., выявлено увеличение данного ФР в группе «не состоящих на ДН» на 11,86% и тенденция к снижению ГХС на 4,55% и 6,67% соответственно во 2 и 3 группах ($\chi^2=0,846$, $p=0,358$; $\chi^2=0,444$, $p=0,506$ и $\chi^2=0,817$, $p=0,367$).

В 2015 г. повышенный уровень АД при измерении во время прохождения диспансеризации зафиксирован у 14,3% (167 человек), а повышенное АД, как ФР, зарегистрирован у 35,81% ($n=419$) от всех прошедших первый этап диспансеризации обследованных из данной когорты. В 2018 г. доля лиц с повышенным уровнем АД при измерении во время прохождения диспансеризации не изменилась – 14,5% (170 человек) ($\chi^2=0,001$; $p=0,974$), а повышенное АД, как ФР, было зарегистрировано у 37,86% ($n=443$) пациентов ($\chi^2=0,972$; $p=0,325$), **таблица 1**. При сравнении частоты повышенного уровня АД между группами пациентов «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ» выявлены статистически значимые различия как в 2015 г., так и в 2018 г. ($\chi^2=9,21$, $p=0,001$ и $\chi^2=9,20$, $p=0,001$). Зарегистрирован рост данного ФР на 31,43% (процентное отношение) в группе «не состоящих на ДН» ($\chi^2=10,841$, $p=0,001$).

В 2015 г. курение табака зарегистрировано у 9,7% (114 человек) от всех прошедших первый этап диспансеризации обследованных лиц когорты, в 2018 г. частота курения табака снизилась до 4,6% (54 человек) ($\chi^2=22,32$; $p=0,001$) (**таблица 1**). При сравнении частоты курения табака между группами пациентов «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ», выявлены статистически значимые различия как в 2015 г., так и в 2018 г. ($\chi^2=21,25$, $p=0,001$ и $\chi^2=25,248$, $p=0,001$). По всем группам выявлено снижение данного ФР на 45,6%, 63% и 61,8% соответственно ($\chi^2=9,36$; $p=0,003$, $\chi^2=13,2$, $p=0,001$ и $\chi^2=9,023$, $p=0,003$).

В 2015 г. гипергликемия зарегистрирована у

2,1% (24 человек) от всех прошедших первый этап диспансеризации пациентов когорты, в 2018 г. доля лиц с гипергликемией не изменилась – 1,5% (17 человек) ($\chi^2=0,894$; $p=0,345$) (таблица). При сравнении частоты гипергликемии в группах «не состоящих на ДН», «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ» выявлены статистически значимые различия как в 2015 г., так и в 2018 г. ($\chi^2=29,14$, $p=0,001$ и $\chi^2=6,14$, $p=0,047$). В 2018 г. выявлен рост доли пациентов с гипергликемией на 66,7% в группе «не состоящих на ДН» и ее снижение на 42,86% и 37,5% соответственно в группах «всего состоящих на ДН» и «состоящих на ДН с ССЗ» ($\chi^2=0,5$, $p=0,476$, $\chi^2=2,562$, $p=0,11$ и $\chi^2=1,442$; $p=0,23$).

В 2015 г. РППА зарегистрирован у 0,3% (4 человек) от всех прошедших первый этап диспансеризации лиц из когорты, в 2018 г. частота данного ФР практически не изменилась 0,3% (5 человек) (**таблица 1**). При сравнении динамики частоты РППА межгрупповых различий не выявлено.

Обсуждение

Нерациональное питание, по данным исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2013 гг., определяемое как избыточное потребление поваренной соли выявлено у $49,9 \pm 0,4\%$ россиян, в среднем возрасте 42 года, а недостаточное потребление овощей и фруктов – у $41,9 \pm 0,4\%$ населения [14]. При анализе результатов нашего исследования за 2015 и 2018 гг. отмечено, что доля лиц, указавших на НП, снизилась с 76,8 до 53,3%, при этом частота НП стала сопоставимой с данными исследования ЭССЕ РФ. Обращает на себя внимание отсутствие статистических различий по частоте НП между группами в зависимости от статуса ДН.

По данным исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2013 гг., НФА была характерна более чем для трети населения обследованных регионов, ее распространенность в РФ составила $38,8 \pm 0,4\%$ [14]. При анализе результатов нашего исследования за 2015 и 2018 гг. отмечено, что доля лиц, указавших на НФА, снизилась с 57,3 до 36,5%, при этом частота НФА стала сопоставимой с данными исследования ЭССЕ РФ. Обращает на себя внимание, что частота НФА у пациентов, находящихся на ДН, была выше, чем у лиц, не находящихся на ДН, что объясняется их исходно большей соматической отягощенностью.

Снижение частоты НП и НФА у пациентов когорты является потенциально благоприятным признаком, свидетельствующим об эффективности проводимых профилактических мероприятий, так как данные ФР способствуют разви-

тию вторичных алиментарно-зависимых ФР ССЗ (ИзМТ и ожирения, гипергликемии, гиперхолестеринемии, повышенного уровня АД), распространенность которых в нашей стране остается на довольно высоком уровне [15].

По данным исследования ЭССЕ-РФ за 2012–2013 гг., распространенность ожирения у населения обследованных регионов РФ составила $29,7 \pm 0,3\%$ [14]. В нашем исследовании в 2015 г. ИзМТ и ожирение выявлены у $49,6\%$ от всех прошедших первый этап диспансеризации лиц когорты, в 2018 г. частота ИзМТ и ожирения увеличилась до $52,6\%$. Отмечено, что прирост частоты ИзМТ и ожирения достигнут за счет увеличения числа лиц с $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ в группе пациентов «не состоящих на ДН», в то время как у пациентов находящихся на ДН (в том числе с ССЗ), статистически значимых изменений в динамике этого показателя не выявлено.

Рост частоты ИзМТ и ожирения у взрослого населения отражает изменение образа жизни населения развитых стран и является негативно влияющей на показатели сердечно-сосудистого здоровья тенденцией [16, 17].

По данным исследования ЭССЕ-РФ, за период 2012–2013 гг. распространенность повышенного уровня АД среди населения РФ составила в среднем $33,8 \pm 0,4\%$ [14], что значительно выше полученных в нашем исследовании данных. Согласно данным нашего исследования, в 2015 г. повышенный уровень АД зарегистрирован у $14,3\%$ от всех прошедших первый этап диспансеризации обследованных из когорты, в 2018 г. доля лиц с повышенным уровнем АД не изменилась – $14,5\%$. Вместе с тем в группе лиц, «не состоящих на ДН», выявлен статистически значимый прирост показателя на $48,33\%$, а у пациентов, «состоящих на ДН с ССЗ», – его достоверное снижение: на 24% . Интересным представляется тот факт, что за прошедший трехлетний период частота ГХС и гипергликемии, несмотря на рост частоты ИзМТ и ожирения и повышенного уровня АД у лиц, «не

состоящих на ДН», практически не изменилась.

По данным исследования ЭССЕ-РФ, распространенность курения среди населения РФ в возрасте 25–64 года была выше полученных нами данных и составляла $25,7 \pm 0,3\%$ [18, 19]. В нашем исследовании в 2015 г. курение табака зарегистрировано только у $9,7\%$ от всех прошедших первый этап диспансеризации лиц когорты, а в 2018 г. частота курения табака снизилась до $4,6\%$.

Заключение

По результатам диспансеризации 2015 и 2018 гг. и 3-летнего диспансерного наблюдения в когорте взрослого населения, прикрепленного по территориально-участковому принципу для оказания первичной медико-санитарной помощи к амбулаторно-поликлиническому отделению ГБУЗ «НИИ–ККБ №1» г. Краснодар, выявлена тенденция к снижению частоты модифицируемых ФР ССЗ, у пациентов, «состоящих на ДН», в том числе «состоящих на ДН с ССЗ». Напротив, у пациентов, не состоящих на ДН, выявлен статистически значимый рост частоты ИзМТ и ожирения, $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ повышенного уровня АД. Учитывая положительные тенденции по снижению частоты ФР ССЗ у пациентов, находящихся на ДН, возможно рассматривать динамику их частоты как один из критериев полноты и качества ДН и многофакторного профилактического консультирования, проводимого в рамках ДН.

Достоверное снижение частоты таких поведенческих ФР, как курение табака, НП и НФА одновременно в группах пациентов, состоящих на ДН и не состоящих на ДН, оценка которых проводится только по данным опроса-анкетирования, косвенно свидетельствует о необходимости повышения качества их получения за счет внедрения автоматизированной оценки результатов анкетирования, а также лабораторных и инструментальных методик, что повысит качество диспансеризации и следовательно, потенциал профилактики ССЗ на поликлиническом уровне.

Литература / References:

1. Драпкина О.М., Самородская И.В., Старинская М.А., Бойцов С.А. Сравнение российских регионов по уровню стандартизованных коэффициентов смертности от всех причин и болезней системы кровообращения в 2006–2016 гг. *Профилактическая медицина*. 2018;21(4):4-12 [Drapkina OM, Samorodskaya IV, Starinskaya M, Boytsov SA. Comparison of Russian regions by standardized mortality rates from all causes and circulatory system diseases in 2006–2016. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina*. 2018;21(4):4-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20182144>
2. Скворцова В.И., Шетова И.М., Какорина Е.П., Камкин Е.Г., Бойко Е.Л., Алесян Б.Г., Иванова Г.Е., Шамалов Н.А., Дашьян В.Г., Крылов В.В. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации. *Профилактическая медицина*. 2018;21(1):4-10 [Skvortsova VI, Shetova IM, Kakorina EP, Kamkin EG, Boiko EL, Alekseyan BG, Ivanova GE, Shamalov NA, Dashyan VG, Krylov VV. Reduction in stroke death rates through a package of measures to improve medical care for pa-

- tients with vascular diseases in the Russian Federation. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina*. 2018;21(1):4-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20182114-10>
3. Бойцов С.А. Актуальные направления и новые данные в эпидемиологии и профилактике неинфекционных заболеваний. *Терапевтический архив*. 2016;88(1):4-10 [Boytssov SA. Recent trends in and new data on the epidemiology and prevention of non-communicable diseases. *Therapeutic archive = Terapevticheskiy arkhiv*. 2016;88(1):4-10. (In Russ)]. <https://doi.org/10.17116/terarkh20168814-10>
 4. Честнов О.П., Куликов А.А. Неинфекционные заболевания как приоритет глобального здравоохранения. *Профилактическая медицина*. 2013;16(4):3-7 [Chestnov OP, Kulikov AA. Non-communicable diseases as a priority in global health care. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina*. 2013;16(4):3-7. (In Russ)].
 5. Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э., Антонов К.А., Бетяева О.В., Соколов Г.Е. Потенциал профилактики сердечно-сосудистых заболеваний по результатам диспансеризации взрослого населения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(4):69-76 [Kalinina AM, Kushunina DV, Gornyi BE, Antonov KA, Betyaeva OV, Sokolov GE. The potential of cardiovascular diseases' prevention according to the results of dispensary examinations of the adult population. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(4):69-76. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-4-69-76>
 6. Бойцов С.А., Калинина А.М., Ипатов П.В. Диспансеризация взрослого населения как механизм выявления сердечно-сосудистых заболеваний и формирования диспансерного наблюдения. *Вестник Росздравнадзора*. 2015;5:11-18 [Boitsov SA, Kalinina AM, Ipatov PV. Health assessment of the adult population as a mechanism to detect cardiovascular diseases and implementation of follow-up care. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2015;5:11-18. (In Russ)].
 7. Кушунина Д.В., Гомова Т.А., Соин И.А., Дроздова Л.Ю., Калинина А.М. Профилактическая деятельность участкового врача-терапевта по диспансерному наблюдению больных сердечно-сосудистыми заболеваниями: региональный опыт. *Профилактическая медицина*. 2016;19(2-3):46-47 [Kushunina DV, Gomova TA, Soyn IA, Drozdova LYu, Kalinina AM. Prevention activity of general practitioners for chronic illness care of patients with cardiovascular diseases: regional experience. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina*. 2016;19(2-3):46-47. (In Russ)].
 8. Калинина А.М., Гомова Т.А., Кушунина Д.В., Соин И.А., Дроздова Л.Ю., Егоров В.А. Профилактическая активность врачей-терапевтов амбулаторно-поликлинических учреждений как важный фактор эффективности диспансеризации и диспансерного наблюдения (региональный опыт). *Профилактическая медицина*. 2016;19(4):15-22 [Kalinina AM, Gomova TA, Kushunina DV, Soyn IA, Drozdova LYu, Egorov VA. Prevention activities of therapists in outpatient facilities as an important factor of the efficiency of prophylactic medical examination and follow-up: Regional experience. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina*. 2016;19(4):15-22. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/profmed201619415-22>
 9. Калинина А.М., Кушунина Д.В., Горный Б.Э. Повышение качества диспансеризации взрослого населения как важный инструмент профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в первичном звене здравоохранения. *Профилактическая медицина*. 2018;21(5):22-27 [Kalinina AM, Kushunina DV, Gornyi BE. The tasks of improving the quality of medical examination of the adult population as an important tool to prevent cardiovascular diseases in primary health care. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina*. 2018;21(5):22-27. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/profmed20182105122>
 10. Самородская И.В., Ларина В.Н., Бойцов С.А. Вклад четырех групп неинфекционных заболеваний в смертность населения регионов Российской Федерации в 2015 г. *Профилактическая медицина*. 2018;21(1):32-38 [Samorodskaya IV, Larina VN, Boytsov SA. Contribution of four groups of noncommunicable diseases to mortality in the Russian Federation in 2015. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina*. 2018;21(1):32-38. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/profmed201821132-38>
 11. Дроздова Л.Ю., Егоров В.А., Кушунина Д.В., Калинина А.М. Региональные особенности диспансерного наблюдения пациентов с выявленными сердечно-сосудистыми заболеваниями по результатам диспансеризации взрослого населения. *Профилактическая медицина*. 2015;18(6):8-12 [Drozdova Llu, Egorov VA, Kushunina DV, Kalinina AM. Regional characteristics of a follow-up of patients with cardiovascular diseases detected by the results of prophylactic medical examination among the adult population. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina*. 2015;18(6):8-12. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/profmed20151868-12>
 12. Приказ Минздрава России от 03.02.2015 г. № 36ан «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Ссылка активна на 07 мая 2020 [Prikaz Minzdrava Rossii ot 03.02.2015 g. № 36an «Ob utverzhdenii poryadka provedeniya dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya». (In Russ.).] Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8542>. Access: 7 May 2020.
 13. Приказ Минздрава России от 26.10.2017 N 869н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». Ссылка активна на 07 мая 2020 [Prikaz Minzdrava Rossii ot 26.10.2017 N 869n «Ob utverzhdenii poryadka provedeniya dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya» (In Russ.).] <https://www.rosminzdrav.ru/documents/8542>. Access: 7 May 2020.
 14. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубачева И.А., Деев А.Д., Шальнова С.А., Чазова И.Е., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Гомыранова Н.В., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Литинская О.А., Мамедов М.Н., Метельская В.А., Оганов Р.Г., Суворова Е.И., Худяков М.Б., Баранова Е.И., Касимов Р.А., Шабунова А.А., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Азарин О.Г., Бабенко Н.И., Бондарцов Л.В., Фурменко Г.И., Хвостикова А.Е., Белова О.А., Назарова О.А., Шутемова Е. А., Барбараш О.Л., Данильченко Я.В., Индукаева Е.В., Максимов С.А., Мулерова Т.А., Скрипченко А.Е., Черкасс Н.В., Басырова И.Р., Исаева Е.Н., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Гудкова С.А., Черепанова Н.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н., Медведева И.В., Сторожок М.А., Шава В.П., Шалаев С.В., Гутнова С.К., Толпаров Г.В. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012–2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014;13(6):4-11 [Muromtseva GA, Kontsevaia AV, Konstantinov VV, Artamonova GV, Gatagonova TM, Duplyakov DV, Efanov AYU, Zhernakova YuV, Il'in VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov EV, Nedogoda SV, Oschepkova EV, Romanchuk SV, Rotar OP, Trubacheva IA, Deev AD, Shalnova SA, Chazova IE, Shlyakhto EV, Boytsov SA, Balanova YuA, Gomyranova NV, Evstifeeva SE, Kapustina AV, Litinskaya OA, Mamedov MN, Metelskaya VA, Oganov RG, Suvorova EI, Khudyakov MB, Baranova EI, Kasimov RA, Shabunova AA, Ledyeva AA, Chumachek EV, Azarin OG, Babenko NI, Bondartsov LV, Furmenko GI, Hvostikova AE, Belova OA, Nazarova OA, Shutemova EA, Barbarash OL, Danilchenko

- YaV, Indukaeva EV, Maksimov SA, Mulerova TA, Skripchenko AE, Cherkass NV, Basirova IR, Isaeva EN, Kondratenko VYu, Lopina EA, Safonova DV, Gudkova SA, Cherepanova NA, Kaveshnikov VS, Karpov RS, Serebryakova VN, Medvedeva IV, Storozhok MA, Shava VP, Shalaev SV, Gutnova SK, Tolparov GV. The prevalence of non-infectious diseases risk factors in Russian population in 2012-2013 years. The results of EC-VD-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.). <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
15. Еганиян Р.А., Калинина А.М., Карамнова Н.С., Измайлова О.В., Кушунина Д.В. Сравнительный анализ частоты алиментарнозависимых факторов риска неинфекционных заболеваний, выявленных при диспансеризации определенных групп взрослого населения России в 2013 и 2016 гг. *Профилактическая медицина*. 2018;17(5):7b-8a [Eganyan RA, Kalinina AM, Karamnova NS, Izmailova OV, Kushunina DV. Sravnitel'nyy analiz chastoty alimentarnozavisimyykh faktorov riska neinfektsionnykh zabolevaniy, vyavlenennykh pri dispanserizatsii opredelennykh grupp vzroslogo naseleniya Rossii v 2013 i 2016 gg. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina*. 2018;21(4):38-43. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/profmed201821438>
 16. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva; 2014. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/148114/9789241564854_eng.pdf. Access:7 May 2020.
 17. WHO. World health statistics 2016: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva; 2016. Available at: https://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/EN_WHS2016_TOC.pdf?ua=1. Access:7 May 2020.
 18. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М., Дуляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Ильин В.А., Конради А.О., Либис Р.А., Минаков А.В., Недогода С.В., Оганов Р.Г., Ощепкова Е.В., Романчук С.В., Ротарь О.П., Трубочева И.А., Шляхто Е.В., Бойцов С.А., Муромцева Г.А., Евстифеева С.Е., Капустина А.В., Константинов В.В., Мамедов М.Н., Баранова Е.И., Назарова О.А., Шутепова Е.А., Фурменко Г.И., Бабенко Н.И., Азарин О.Г., Бондарцов Л.В., Хвостикова А.Е., Ледяева А.А., Чумачек Е.В., Исаева Е.Н., Басырова И.Р., Кондратенко В.Ю., Лопина Е.А., Сафонова Д.В., Скрипченко А.Е., Индукаева Е.В., Черкас Н.В., Максимов С.А., Данильченко Я.В., Мулерова Т.А., Шалаев С.В., Медведева И.В., Шава В.П., Сторожок М.А., Толпаров Г.В., Астахова З.Т., Тогузова З.А., Кавешников В.С., Карпов Р.С., Серебрякова В.Н. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ. *Профилактическая медицина*. 2014;17(5):42-52 [Balanova IuA, Kontsevaia AV, Shal'nova SA, Deev AD, Artamonova GV, Gatagonova TM, Dupliakov DV, Efanov AIu, Zhernakova IuV, Il'in VA, Konradi AO, Libis RA, Minakov AV, Nedogoda SV, Oganov RG, Oshchepkova EV, Romanchuk SV, Rotar' OP, Trubacheva IA, Shliakhto EV, Boitsov SA, Muromtseva GA, Evstifeeva SE, Kapustina AV, Konstantinov VV, Mamedov MN, Baranova EI, Nazarova OA, Shutemova EA, Furmenko GI, Babenko NI, Azarin OG, Bondartsov LV, Khvostikova AE, Lediaeva AA, Chumachek EV, Isaeva EN, Basyrova IR, Kondratenko Vlu, Lopina EA, Safonova DV, Skripchenko AE, Indukaeva EV, Cherkass NV, Maksimov SA, Danil'chenko IaV, Mulerova TA, Shalaev SV, Medvedeva IV, Shava VP, Storozhok MA, Tolparov GV, Astakhova ZT, Toguzova ZA, Kaveshnikov VS, Karpov RS, Serebriakova VN. Prevalence of behavioral risk factors for cardiovascular disease in the Russian population: Results of the ESSE-RF epidemiological study. *Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health = Profilakticheskaya meditsina*. 2014;17(5):42-52. (In Russ.)].
 19. Самородская И.В., Баздырев Е.Д., Барбараш О.Л. "Парадокс" факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Фокус на курение. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019;8(1):90-99 [Samorodskaya IV, Bazdyrev ED, Barbarash OL. Cardiovascular risk factor paradox. A focus on smoking. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2019;8(1):90-99. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2019-8-1-90-99>

Сведения об авторах

Болотова Елена Валентиновна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры терапии №1 ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, Россия (350063, Россия, г. Краснодар, ул. имени Митрофана Седина, д. 4).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.
ORCID: 0000-0001-6257-354X

Концевая Анна Васильевна, доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины», Москва, Россия (101990, Россия, г. Москва, Петроверигский пер, д. 10).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.
ORCID: 0000-0003-2062-1536

Ковригина Ирина Валерьевна, заведующая амбулаторно-поликлиническим отделением для прикрепленного населения г. Краснодара ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», Краснодар, Россия (350086, Россия, г. Краснодар, ул. 1-го Мая, д. 167).
Вклад в статью: сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.
ORCID: 0000-0001-9966-8905

Статья поступила: 06.05.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Elena V. Bolotova, MD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Kuban State Medical University (4, Mitrofan Sedina Street, Krasnodar, 350063, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0001-6257-354X

Dr. Anna V. Kontsevaya, MD, DSc, Deputy Chief Executive Officer, National Medical Research Center for Preventive Medicine (10, Petroverigskiy Lane, Moscow, 101990, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0003-2062-1536

Dr. Irina V. Kovrigina, MD, Head of the Outpatient Care Unit, Research Institute – Ochapovsky Regional Clinical Hospital # 1 (167, 1st May Street, Krasnodar, 350086, Russian Federation).

Contribution: collected and analyzed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0001-9966-8905

Received: 06.05.2020

Accepted: 29.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-48-59>

СОЗДАНИЕ КАЛЬКУЛЯТОРА ГОДИЧНОГО ПРОГНОЗА С ПЕРСОНАЛЬНЫМИ КОЭФФИЦИЕНТАМИ ФАКТОРОВ РИСКА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST

БАРБАРИЧ В.Б.^{1,2}, ЛОЖКИНА Н.Г.^{1,2} *, ТОЛМАЧЕВА А.А.¹, ХАСАНОВА М.Х.¹, СТАФЕЕВА Е.А.¹, МУКАРАМОВ И.¹, ПАРХОМЕНКО О.М.², КУИМОВ А.Д.¹, ВОСКОБОЙНИКОВ Ю.Э.³

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Россия

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №1», г. Новосибирск, Россия

³ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет (Сибстрин)», г. Новосибирск, Россия

Резюме

Цель. Создать калькулятор годичного прогноза риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов после перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST) с персональными коэффициентами факторов риска (ПКФР).

Материал и методы. Работа проводилась на базе Регионального сосудистого центра (РЦИ) №1 г. Новосибирска. Выполнен проспективный анализ данных одной тысячи пациентов с диагнозом ОИМпST, госпитализированных в период с 2017 по 2018 гг. У всех пациентов, включенных в исследование, при помощи шкалы GRACE (вариант шкалы для 6-месячного периода) оценивали риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий после развития ОИМпST. Через 1 год сравнили прогнозируемые исходы с фактическими. Выявили, что в 25% случаев из группы промежуточного риска и в 55% случаев из группы высокого риска подтвердился неблагоприятный прогноз. Следующим этапом работы стало создание регрессионной модели и авторского калькулятора риска развития неблагоприятного прогноза у пациентов с ОИМпST в течение 1 года с ПКФР. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ SPSS 22.0 и Excel.

Результаты. В персональный калькулятор больного вошли шесть показателей, которые значимо

коррелировали с исходами и слабо коррелировали между собой: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%, передняя локализация ОИМпST, тахикардия при поступлении, возраст пациента, уровень глюкозы крови натощак и высокочувствительного С-реактивного белка (СРП).

Заключение. В настоящем исследовании продемонстрирована высокая надежность авторского калькулятора годичного прогноза неблагоприятного исхода у больных после перенесенного ОИМпST с ПКФР. Применение ПКФР позволяет оценить вклад различных факторов в формирование исхода, что создает возможность моделирования и управления исходом. Данный подход позволяет персонализированно разрабатывать программы реабилитации и вторичной профилактики у этой категории пациентов, способствует снижению смертности.

Ключевые слова: калькулятор годичного прогноза после инфаркта миокарда, персональные коэффициенты факторов риска (ПКФР), острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ОИМпST), долгосрочный прогноз.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Барбарич В.Б., Ложкина Н.Г., Толмачева А.А., Хасанова М.Х., Стафеева Е.А., Мукарамов И., Пархоменко О.М., Куимов А.Д., Воскобойников Ю.Э. Создание калькулятора годичного прогноза с персональными коэффициентами факторов риска после перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 48-59. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-48-59>

*Корреспонденцию адресовать:

Наталья Геннадьевна Ложкина, 630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52, e-mail: lozhkina.n@mail.ru

© Барбарич В.Б. и др.

ORIGINAL RESEARCH

ANNUAL PERSONALISED CALCULATOR FOR PROGNOSTICATION AFTER ST-SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION

VLADIMIR B. BARBARICH^{1,2}, NATALIA G. LOZHKINA^{1 **}, ANASTASIA A. TOLMACHEVA¹, MADINA H. HASANOVA¹, ELENA A. STAFEEVA¹, IZATILLO MUKARAMOV¹, OLGA M. PARKHOMENKO², ANDREY D. KUIMOV¹, YURIY E. VOSKOBOJNIKOV³

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

²City Clinical Hospital # 1, Novosibirsk, Russian Federation

³Novosibirsk State University of Architecture and Civil Engineering, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract

Aim. To create a calculator for the annual personalised risk assessment of adverse cardiovascular events in patients after acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Materials and Methods. Here we performed a prospective data analysis of 1,000 patients diagnosed with STEMI during 2017 and 2018 and admitted to Regional Vascular Center. For evaluating the risk of adverse cardiovascular events after STEMI, we applied the GRACE scale. After 1 year of follow-up, the predicted outcomes were compared with the actual outcomes. We then created a personalised calculator of unfavorable outcome by using logistic regression.

Results. The calculator included six indicators that significantly correlated with outcomes and poorly correlated with each other: left ventricular ejection fraction (LVEF) < 40%, anterior STEMI, tachycardia upon admission, fasting blood glucose, high-sensitive C-reactive protein (CRP), and patient age.

Conclusion. We found a high reliability of our calculator for the annual personalised prognosis of adverse outcome in patients after STEMI.

Keywords: myocardial infarction, personalised medicine, acute myocardial infarction with ST-segment elevation (STEMI), long-term prognosis.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Vladimir B. Barbarich, Natalia G. Lozhkina, Anastasia A. Tolmacheva, Madina H. Hasanova, Elena A. Stafeeva, Izatillo Mukaramov, Olga M. Parhomenko, Andrey D. Kuimov, Yuriy E. Voskoboynikov. Annual personalised calculator for prognostication after ST-segment elevation myocardial infarction. *Fundamental and clinical medicine*. 2020;5(2): 48-59. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-48-59>

**Corresponding author:

Dr. Natalia G. Lozhkina, 52, Krasnyi Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation, e-mail: lozhkina.n@mail.ru
© Vladimir B. Barbarich et al.

Введение

В настоящее время имеются клинические рекомендации, четкие алгоритмы действия и стандарты оказания помощи больным с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ОИМпСТ [1, 2]. Тем не менее смертность по причине ОИМпСТ и его осложнений, как ближайших, так и отдаленных, остается высокой. Существует достаточное количество объективных причин данного парадокса, одной из которых является недостаточно точное прогнозирование отдаленного исхода ОИМпСТ, что влечет за собой некорректную тактику реабилитации и вторичной профилактики пациентов

на амбулаторном этапе [3]. Большинство авторов, которые занимаются изучением особенностей прогнозирования ОИМпСТ, оценивают ближайший исход данного заболевания. Действительно, пациенты с ОИМпСТ в период госпитализации имеют крайне высокий риск развития сердечно-сосудистых событий. Все же риск кардиоваскулярных событий после ОИМпСТ остается повышенным в течение первого и последующих лет, что необходимо учитывать практикующему врачу при работе с пациентами данной категории [4-6].

Наиболее признанной в мировой кардиологической практике для расчета отдаленно-

го прогноза риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий считается шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events). Данная шкала была разработана в ходе исследования Global Registry of Acute Coronary Events, которое проводилось одновременно в Северной и Южной Америке, 14 странах Европы, Новой Зеландии и Австралии. В настоящее исследование были включены пациенты, перенесшие острый коронарный синдром (ОКС). Изначально шкала GRACE была предназначена для расчета госпитального прогноза ОКС, затем исследователи провели модификацию прогностической модели, что позволило оценивать риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий, а именно сердечно-сосудистой смертности и острого инфаркта миокарда (ОИМ), в течение 6 месяцев от развития ОКС [7, 8].

Кроме GRACE имеется ряд других оценочных шкал, а также большое количество мнений ученых о важности тех или иных факторов риска в прогнозировании исходов. Некоторые авторы предлагают включать в оценочные шкалы риска такие биомаркеры, как BNP, NT-proBNP, тропонин, гликированного гемоглобина A1c (HbA1c), фактор роста, различные генетические маркеры, но измерение таковых показателей всегда сопряжено с дополнительными расходами и не всегда возможно в реальной клинической практике, а значит, шкалы, разработанные на основе таких показателей, будут иметь ограниченное применение в медицине [9, 10].

Итак, пациенты после перенесенного ОИМпST переходят в группу «Хронических коронарных синдромов» [11]. Основными задачами практикующих врачей в работе с пациентами данной категории являются оценка риска развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, улучшение качества и продление жизни, чего возможно достичь только при правильном подборе индивидуальных программ лечения, реабилитации и вторичной профилактики. В настоящее время в клинической практике отсутствует четкая система оценки отдаленного прогноза ОИМпST, которая может учитывать не только многофакторность ОИМпST, но и неравнозначное влияние разных факторов риска у пациента, что крайне необходимо при персонализированном подходе.

Цель исследования

Разработать авторский калькулятор определения риска развития неблагоприятных сердечно-

сосудистых событий с персональными коэффициентами факторов риска (ПКФР) у пациентов в течение 1 года после перенесенного ОИМпST.

Материал и методы

В открытое проспективное нерандомизированное методом параллельных групп исследование были включены 1000 больных, госпитализированных в региональный сосудистый центр №1 (РЦИ №1) в период 2017–2018 г.г. с диагнозом ОИМпST. Из 1000 пациентов ОИМпST 724 мужчины (72,4 %) и 276 (27,6 %) женщин, средний возраст пациентов составил $57,5 \pm 9,5$ лет. Диагноз ОИМпST устанавливался по совокупности критериев, разработанных Европейским обществом кардиологов и Американской коллегией кардиологов (2017, 2018). План обследования и лечения пациентов строго соответствовал требованиям стандартов оказания помощи больным ОИМпST. Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета программ SPSS 22.0 и табличного процессора Microsoft Excel.

Ограничением данного исследования является тот факт, что оригинальная статистическая модель прогнозирования риска неблагоприятного исхода в течение 12 месяцев после инфаркта миокарда разработана на ограниченной выборке пациентов из одного крупного клинического центра. Валидации калькулятора на выборках пациентов с инфарктом миокарда других центров не проводилось, что будет осуществлено в перспективе для масштабирования и транслирования результатов исследования в клиническую практику.

Результаты

Характеристика включенных пациентов с ОИМпST приведена в **таблице 1**. Как видно из таблицы, в 436 случаях ОИМпST явился первым проявлением ИБС (43,6 %) без предшествующей стенокардии. Перенесенный инфаркт миокарда в анамнезе был у 289 больных (28,9 %).

До индексного события ОИМпST 243 больных (24,3 %) имели вмешательства на коронарных сосудах, из них у 23 (2,3 %) было аорто-коронарное шунтирование (АКШ), у 220 (22,0 %) – чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ). По результатам селективной коронарографии (КГ), проведенной в настоящую госпитализацию, определялось одно-

Показатель <i>Feature</i>	Больные ОИМnST <i>Patients with STEMI</i> (n = 1000)	
	n	%
Мужчины/женщины <i>Males/females</i>	724 / 276	72,4 / 27,6
Средний возраст, (M ± s) <i>Mean age, (M ± s)</i>	59,5 ± 8,5	–
Сроки поступления: до 2 ч/2ч–1 сут. / более 1 сут. <i>Time of admission after onset: < 2 hours/2 hours-1 day/> 1day</i>	776/168/56	77,6/16,8/5,6
Предшествующая ИБС (все виды, верифицированные по КГ) <i>Past medical history of coronary artery disease</i>	556	55,6
ИМ в анамнезе <i>Past medical history of myocardial infarction</i>	289	28,9
Предшествующая стенокардия напряжения без инвазивного вмешательства <i>Past medical history of stable angina</i>	122	12,2
ЧКВ в анамнезе <i>Past medical history of percutaneous coronary intervention</i>	222	22,2
АКШ в анамнезе <i>Past medical history of coronary artery bypass graft surgery</i>	23	2,3
Однососудистое поражение по селективной КГ <i>One affected blood vessel</i>	299	29,9
Поражение более 2 сосудов по селективной КГ <i>Two and more affected blood vessels</i>	721	72,1
Артериальная гипертензия <i>Arterial hypertension</i>	889	88,9
Подтвержденный сахарный диабет 2 типа <i>Type 2 diabetes mellitus</i>	91	9,1
Курение <i>Smoking</i>	891	89,1
Отягощенная наследственность <i>Family history of coronary artery disease</i>	331	33,1
Известная дислипидемия до индексного события <i>Past medical history of dyslipidemia</i>	181	18,1
Фибрилляция предсердий <i>Atrial fibrillation</i>	133	13,3
Синусовая тахикардия при поступлении <i>Sinus tachycardia at the admission</i>	75	7,5
Гипотония менее 100 мм рт. ст. при поступлении <i>Blood pressure < 100 mmHg</i>	93	9,3
Killip > II <i>Killip class > II</i>	123	12,3
Передняя локализация элевации сегмента ST <i>Anterior STEMI</i>	198	19,8
ЖТ (включая короткие пароксизмы по ХМЭКГ) <i>Ventricular tachycardia</i>	51	5,1

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Table 1.

Clinical and demographic characteristics of the patients with STEMI

судистое поражение коронарного русла у 299 (29,9 %) больных, а поражение двух и более коронарных артерий имело место у 721 (72,1 %) пациента. Артериальной гипертензией страдали 889 (88,9 %) пациентов, подтвержденный сахарный диабет II типа отмечался у 91 (9,1 %) больного. Курили на момент поступления в стационар 891 (89,1 %) человек. Имели избыточную массу тела 294 (29,4 %) больных, а 331 человек – отягощенную наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям.

Передняя локализация элевации сегмента ST на ЭКГ наблюдалась в 198 случаях, эти пациенты, как правило, имели более тяжелое течение ОИМ: желудочковые нарушения ритма в острейшем периоде, явления острой левожелудочковой недостаточности, кардиогенного шока и рефлекторной гипотонии при поступлении встречались гораздо чаще, чем при нижнем и задне-базальном ОИМ. В целом перечисленные осложнения встречались в 51 (5,1 %), 123 (12,3 %) и 93 (9,3 %) случаях соответственно.

Всем пациентам, включенным в анализ, была проведена селективная коронарография. В большинстве случаев – 886 (88,6 %) – осуществлена чрескожная транслюминальная коронарная ангиопластика (ЧТКА) со стентированием, из них у 772 – (77,2 %) ЧТКА со стентированием только инфаркт-связанной артерии (ИСА), а у 114 (11,4 %) имело место стентирование 2 и более артерий на 3–7-е сутки индексного события. У 114 пациентов не проведено стентирование, так как 88 (8,8 %) было показано коронарное шунтирование, а остальным 26 (2,6 %) оказалось достаточно проведенной тромболитической терапии на догоспитальном этапе для восстановления коронарной перфузии.

Восстановление кровотока по TIMI 3 (Thrombolysis In Myocardial Infarction 3) было достигнуто у 99,4% больных и сопровождалось клиническим эффектом – исчезновением болевого синдрома и быстрой положительной динамикой ОИМ. У 10 (1,0 %) больных не удалась реканализация ИСА. Осложнения были редкими, так как применялся радиальный доступ, и только у четырех (0,4 %) женщин сформировалась крупная послеоперационная гематома паховой области. Достоверной связи каких-либо факторов с ангиографическим результатом процедуры не было выявлено. Все пациенты получали медикаментозную терапию в соответствии с рекомендациями ESC (European Society of Cardiology), ACCA (Acute Cardiovascular Care

Association), РКО (Российское кардиологическое общество) и федеральным стандартом лечения ОИМ [1, 2, 14, 15], приверженность к лечению составила 85,5 %.

Через год были оценены конечные точки годовичного периода. У 346 (из 1000) пациентов произошло хотя бы одно событие из перечисленных: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия или внеплановая коронарная реваскуляризация. В структуре сердечно-сосудистых событий преобладали нефатальные: 79 случаев нестабильной стенокардии, 26 – АКШ, 104 – внеплановых ЧКВ, 30 – инсультов, 51 – повторных инфарктов миокарда. Ещё в течение года 86 человек умерли от кардиоваскулярных причин. У 30 человек произошло более одного сердечно-сосудистого события.

Затем проведена оценка риска развития годовичного неблагоприятного исхода при помощи шкалы GRACE (вариант шкалы GRACE для 6-месячного периода), а результаты прогноза сопоставлены с фактическими исходами. Выявлено, что у 39,8% больных определялся высокий риск развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий, у 60,2% больных – умеренный риск. Фактически произошли сердечно-сосудистые события в 55% случаев в группе высокого риска и в 25% случаев – в группе умеренного риска. Из этого следует, что шкала GRACE не обладает достаточной точностью годовичного прогноза у больных, перенесших ОИМпСТ. Далее, на этой же выборке пациентов были проведены математические расчеты, направленные на создание годовичного прогноза с персональными коэффициентами факторов риска после перенесенного острого инфаркта миокарда с подъемом сегмента ST. Вначале была разработана авторская модель многофакторного прогнозирования, для чего проведен корреляционный анализ данных. Из более чем 50 оцениваемых факторов было отобрано 16, а в окончательный вариант вошло только 6 факторов, которые имели значимую корреляцию с неблагоприятным исходом и слабую корреляцию между собой, что имеет ключевое значение для предотвращения эффекта мультиколлинеарности математической модели [12]:

X1 – возраст больного;

X2 – тахикардия при поступлении;

X3 – фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) менее 40%;

X4 – передняя локализация ОИМпST;
X5 – уровень глюкозы плазмы крови натощак перед выпиской;

X6 – уровень высокочувствительного С-реактивного протеина (СРП) крови при поступлении.

Поскольку зависимая переменная Y принимает только два значения (0 – благоприятный исход (БИ); 1 – неблагоприятный исход (НИ)), то в качестве математической модели была использована регрессионная логистическая модель, вычисляющая вероятность развития неблагоприятного исхода у пациентов после перенесенного ОИМпST.

Логистическая регрессионная модель имеет вид:

$$\hat{p}(X) = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + b_3 X_3 + b_4 X_4 + b_5 X_5 + b_6 X_6)}}$$

где $\hat{p}(X)$ – оценка вероятности неблагоприятного исхода.

С целью проверки адекватности логистической регрессионной модели используют три характеристики: коэффициент специфичности ($K_{\text{спец}}$), коэффициент чувствительности ($K_{\text{чув}}$) и коэффициент точности ($K_{\text{точ}}$).

Для вычисления данных коэффициентов необходимо использовать четырёхпольную таблицу.

Величины коэффициентов $K_{\text{чув}}$, $K_{\text{спец}}$, $K_{\text{точ}}$ зависят от пороговой величины C_p (величина порога). При заниженных значениях C_p мы получаем гиперпрогнозирование или высокочувствительное прогнозирование неблагоприятного исхода. При завышенных значениях C_p получаем гипопрогнозирование неблагоприятного исхода или высокоспецифичное прогнозирование благоприятного прогноза. И тот и другой вариант противоречит общей концепции исследований, направленных на изучение достоверных маркеров риска развития неблагоприятного прогноза, соответственно цели нашего исследования в том числе.

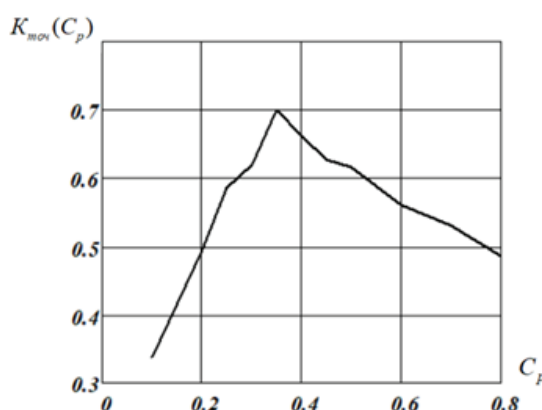


Рисунок 1.

График значений коэффициента точности.
Примечание: $K_{\text{точ}}(C_p)$ – коэффициент точности

Figure 1.

Graph of precision coefficient values.
 C_p is for coefficient precision

Рекомендуется выбирать пороговые величины C_p из условия максимальной величины $K_{\text{точ}}$, в связи с этим были выполнены соответствующие вычисления на выборке пациентов $n=124$ с использованием модуля регрессии пакета программ SPSS 22.0. Выявлено, что при $C_p=0.35$ $K_{\text{точ}}$ принимает максимальное значение, значит это будет соответствовать пороговому значению в настоящем исследовании. На рисунке 1 показаны значения функции $K_{\text{точ}}(C_p)$.

Определим коэффициенты чувствительности, специфичности и точности при пороговом значении $C_p=0.35$, используя выборку из 124 больных ОИМпST с помощью пакета программ SPSS 22.0 и внесем полученные данные в таблицу 2.

Используя формулы, вычисляем:

$$K_{\text{чув}} = \frac{36}{50} = 0.72, K_{\text{спец}} = \frac{51}{74} = 0.69, K_{\text{точ}} = \frac{36 + 51}{124} = \frac{87}{124} = 0.69.$$

Рассмотрим также ROC-кривую:

$$y_{\text{ROC}}(C_p) = K_{\text{чув}}(C_p), x_{\text{ROC}}(C_p) = 1 - K_{\text{спец}}(C_p), (1.2)$$

На рисунке 2 показаны значения ROC-кривой для полученной логистической модели, которая находится ниже идеальной ROC-кривой, что говорит о среднем качестве логистической регрессии.

Исходы Outcomes	Результат прогнозирования Prognosis result		Итого Total
	БИ (0) Favorable outcome	НИ (1) Adverse outcome	
БИ (0) Favorable outcome	51	23	74
НИ (1) Adverse outcome	14	36	50

Примечание:

БИ- благоприятный исход; НИ- неблагоприятный исход

Таблица 2.

Результаты прогнозирования годичного прогноза ОИМпST, рассчитанные с использованием регрессионной модели

Table 2.

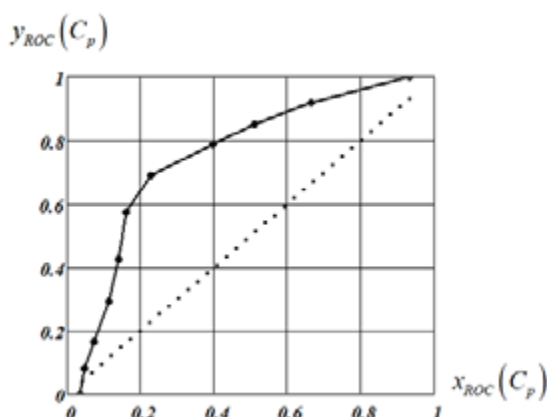
Prognosis of STEMI outcomes for 1 year of follow-up

Рисунок 2.

График ROC-кривой логистической модели

Figure 2.

The ROC curve of the logistic regression model



Количественную оценку характеристической кривой оценим с помощью AUC-коэффициента. Аппроксимируя ROC-кривую кубическими сплайнами и вычисляя площадь под ROC-кривой, получаем значение AUC-коэффициента, равное 0,780. Рассчитанное значение AUC-коэффициента говорит о хорошем качестве модели.

Таким образом, построенное уравнение логистической регрессии обладает достаточной эффективностью для прогнозирования неблагоприятного исхода ОИМпСТ. Тем не менее данная модель не вычисляет «персональный» вклад каждого показателя в предсказанный ис-

ход. Для решения данной задачи введем понятие «функционал тяжести факторов риска», определяемый по формуле:

$$F(x) = 0.047x_1 + 0.389x_2 + 1.900x_3 + 0.445x_4 + 0.074x_5 + 0.093x_6.$$

Строчными буквами обозначены конкретные значения факторов пациента в отличие от прописных букв в уравнении модели, которые обозначают переменные. Суммированное влияние всех факторов данного пациента на исход позволяет назвать этот функционал, как функционал «тяжести факторов риска пациента» («функционал ТФРП»).

Несмотря на простоту расчета прогноза при помощи построенной модели и коэффициентов, для эффективного их применения в клинической практике необходимо понятное и удобное программное обеспечение (ПО). Данное ПО под названием «Персональный калькулятор больного» было реализовано в табличном процессоре Excel.

На рисунке 3 приведен фрагмент интерфейса, в котором показаны результаты прогноза неблагоприятного исхода.

На рисунке 4 приведен фрагмент интерфейса калькулятора, в котором показаны результаты вычислений персональных коэффициентов прогноза неблагоприятного исхода.

На рисунках 5 и 6 изображено графическое представление вычисленных персональных коэффициентов с учетом и без учета возраста соответственно.

Из приведенных рисунков видно, что ввод данных и интерпретация результатов не будет представлять трудности для пользователей компьютера. Стоит отметить, что под неблагоприятным

Рисунок 3.

Фрагмент Excel для отображения результатов вычислений исхода

Figure 3.

Outcome calculation results

порог= 0,35		
Исход НЕ БЛАГОПРИЯТНЫЙ		
Z(X)	P(Z)	Y предск
-0,099	0,48	1

Рисунок 4.

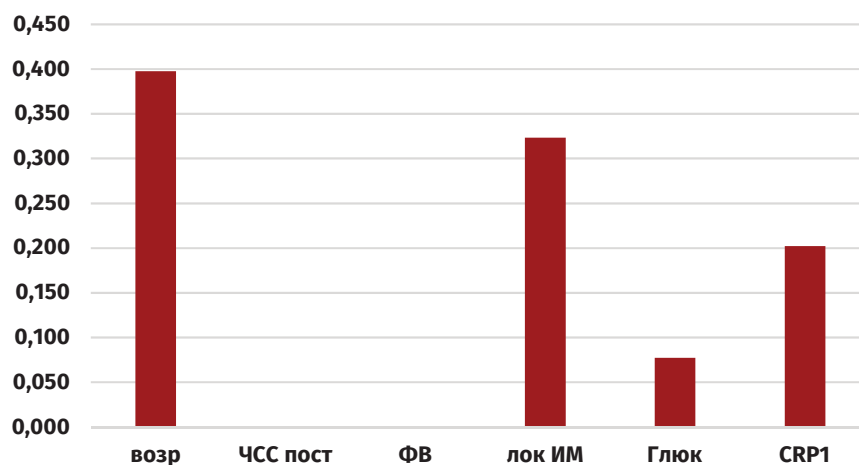
Фрагмент Excel для отображения результатов вычислений персональных коэффициентов

Figure 4.

Calculation of the personalised coefficients

			Слагаемые ТБП	Персональные коэффициенты
1	возр	2,632	2,632	0,398
2	ЧСС пост	0	0,000	0,000
3	ФВ	-1,9	0,000	0,000
4	лок ИМ	0,878	2,140	0,323
5	Глюк	0,511	0,511	0,077
6	CRP1	0,252	1,338	0,202
			-0,101	1,000

персональные коэффициенты



Примечание: возр – возраст, ЧСС пост – частота сердечных сокращений при поступлении более 100 ударов в минуту (тахикардия), лок ИМ – передняя локализация инфаркта миокарда, глюк – глюкоза крови, CRP1 – высокочувствительный С-реактивный протеин 1

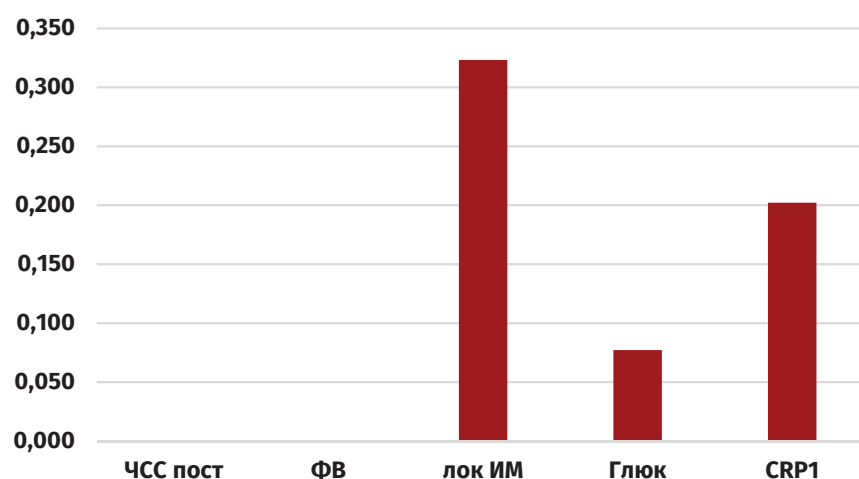
Рисунок 5.

Графическое представление персональных коэффициентов (с учетом возраста)

Figure 5.

Graphical presentation of personal coefficients (including age)

Персональные коэффициенты без возраста



Примечание: возр – возраст, ЧСС пост – частота сердечных сокращений при поступлении более 100 ударов в минуту (тахикардия), лок ИМ – передняя локализация инфаркта миокарда, глюк – глюкоза крови, CRP1 – высокочувствительный С-реактивный протеин 1

Рисунок 6.

Графическое представление персональных коэффициентов (без учета возраста)

Figure 6.

Graphical presentation of personal coefficients (excluding age)

Наблюдаемые (исходные) значения переменной Y Observed Y values	Прогнозируемые (вычисленные) значения переменной Y Predicted Y values		Общее число Total	Процент совпадений Percent identity
	0	1		
0	33	17	50	66
1	8	22	30	73
Общая процентная доля совпадений Total percent identity			80	69

Таблица 3.

Результаты прогнозирования годовых исходов ОИМпST, рассчитанные с помощью калькулятора годичного прогноза с персональными коэффициентами факторов риска, и фактические исходы

исходом в настоящем исследовании считались случаи кардиоваскулярной смерти, нефатальный ОИМ, инсульт, госпитализации в связи с повторной ишемией, внеплановой реваскуляризации.

Далее выполнена проверка адекватности разработанного калькулятора. Для этого была сформирована новая пространственная выборка

объемом 80 (из данных пациентов, не относящихся к рабочей выборке, на которой разрабатывался калькулятор) и в табличном процессоре Excel было запрограммировано вычисление вероятности неблагоприятного исхода и вычисление самого исхода в соответствии с формулами (таблица 3).

Table 3.

Forecasting of STEMI annual outcome by means of a personalised calculator

Данные таблицы позволяют сделать вывод о том, что предлагаемый способ прогноза характеризуется высокой чувствительностью и приемлемой специфичностью. Из 80 обследованных пациентов с ОКСпСТ неблагоприятные события в течение 12 месяцев с даты ОКСпСТ фактически имели место у 30 человек (из них, согласно прогнозу по предлагаемому способу, они должны были наступить у 22 человек), отсутствовали неблагоприятные события у 50 пациентов (из них согласно прогнозу по предлагаемому способу их не должно было быть у 33 человек). Таким образом, чувствительность предлагаемого способа по прогнозированию неблагоприятных исходов составила 73 %, благоприятных исходов — 66 %. Отсюда видно, что предложенная нами многофакторная модель является более информативной для прогнозирования благоприятного или неблагоприятного отдаленного исхода для того или иного пациента с ОИМпСТ.

Обсуждение

Как известно, клинические руководства рекомендуют использовать шкалы риска TIMI и GRACE, а в ряде случаев — РЕКОРД [5, 7]. Эти шкалы сопоставимы для прогноза смертности в стационаре, а GRACE для ОИМпСТ также предоставляет прогностическую ценность на 6 месяцев после выписки. Ряд исследователей предлагают включать оценку фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), наличие многососудистого поражения и полноты коронарной реваскуляризации, мультифокальность проявлений атеросклероза [10]. По данным других авторов, необходимо дополнительно определять уровни ряда биомаркеров, это касается тропонина, BNP, NT-proBNP, фактора роста и дифференциации 15, рецепторов к IL-1, гликированного гемоглобина A_{1c} (HbA_{1c}) [6, 9].

В настоящей работе сопоставлены результаты оценки годовичного прогноза после перенесенного инфаркта миокарда по авторскому «персональному калькулятору больного» с рискметрией по GRACE. Как уже указывалось, в 55 % у пациентов с высоким риском по шкале GRACE прогноз подтвердился, а у пациентов с промежуточным риском прогноз подтвердился в 25 % случаев. По авторскому калькулятору точность прогнозирования составила почти 79 % по плохим исходам, а по благоприятным — 70 %.

Авторский калькулятор годовичного прогноза с ПКФР расширяет возможности прогнози-

рования исходов ОИМпСТ в отличие от шкалы GRACE. Приведем наглядный пример использования персонального калькулятора в реальной клинической практике. Клинический пример: пациент Н, 71 год, пенсионер, масса тела 68 кг, рост 167 см, находился на лечении в кардиологическом отделении по поводу ОИМпСТ передней стенки левого желудочка. Тяжесть острой сердечной недостаточности по Т. Killip II. Факторы риска: артериальная гипертензия, сахарный диабет (СД) 2 типа, курение (стаж — 45 лет). Артериальное давление — 160/110 мм рт. ст., ЧСС — 110 уд. в минуту. На ЭКГ регистрировался синусовый ритм, элевация ST с V1 по V4. На ЭхоКГ, проведенной на 9-е сутки индексного события, выявлялся гипокинез сегментов передней стенки (7,8,13 сегменты) и акинез верхушки (17 сегмент) левого желудочка, ФВЛЖ 51 %. Уровень гликемии при выписке 8,7 ммоль/л, креатинина 95,1 мкмоль/л максимальные уровни общей кретикиназы (КК) 3604 ЕД/л, МВ КК — 190 ЕД/л, вчСРП — 9,6 мг/дл. На селективной коронарографии определялась проксимальная окклюзия передней нисходящей коронарной артерии (ПНА), стенозы в правой коронарной артерии (ПКА) 30 % и в средней трети огибающей артерии (ОА) 90%. Осуществлена успешная ангиопластика со стентированием ПНА, через 10 дней 2 этапом — ЧТКА со стентированием средней трети ОА. Пациент выписан со стандартной двойной антитромбоцитарной терапией (клопидогрель и аспирин), а также b-блокатором, статином (аторвастатин 40 мг в сутки), блокатором АРА; по поводу СД был назначен метформин в сочетании с глимепиридом.

Через 3 месяца после выписки перенес повторный передний инфаркт миокарда: тромбоз стента в средней трети огибающей артерии, госпитализирован в РСЦ, выполнено повторное стентирование ОА. Со слов: не полностью соблюдал рекомендации по режиму и медикаментозному лечению (продолжал курить, снизил прием аторвастатина до 10 мг/сутки). АД при поступлении 115/80 мм рт. ст., ЧСС — 104 в минуту. Уровень СРП — 11,4 нг/дл, гликемия при выписке — 7,3 ммоль/л, уровень креатинина в сыворотке — 100,8 мкмоль/л, охс — 6,1 ммоль/л, хс-ЛПНП — 3,6 ммоль/л. ФВЛЖ по ЭхоКГ — 42%. Выписан с улучшением. Рекомендовано: отказ от курения, возобновление приема аторвастатина в дозе 40 мг в сутки, замена глимепирида на эмпаглифлозид, клопидогреля на тикагрелол.

Результаты рискметрии. 1-я госпитализация: по шкале GRACE 2,0 – 152 балла (риск высокий, госпитальная летальность – 10%, годовая смертность – 19%). По калькулятору прогноза годовичных исходов с персональными коэффициентами – прогноз неблагоприятный, коэффициент вероятности неблагоприятного исхода – 0,72. Наибольший вклад в прогноз внесли возраст пациента (персональный коэффициент – 0,414), передняя локализация ИМ (0,212), вЧСРП (0,246). 2-я госпитализация: по шкале GRACE 2,0 – 166 баллов (риск высокий, госпитальная летальность – 16%, годовая смертность – 38%). По калькулятору прогноза годовичных исходов с персональными коэффициентами – прогноз неблагоприятный, коэффициент вероятности неблагоприятного исхода – 0,73. Наибольший вклад в прогноз внесли возраст пациента (персональный коэффициент – 0,441), передняя локализация ИМ (0,21), вЧСРП (0,264).

Через 12 месяцев на контрольном визите: вторичных сердечно-сосудистых событий не было, пациент не курит в течение полугода, комплаентность по приему медикаментов высокая, ФВЛЖ – 51%, АД 110/70, ЧСС – 79 в минуту, вЧСРП – 1,1 нг/мл, глюкоза сыворотки – 5,8 ммоль/л, охс – 3,8 ммоль/л, хс-ЛПНП – 1,9 ммоль/л. По калькулятору: прогноз неблагоприятный, но коэффициент вероятности неблагоприятного исхода снизился до 0,38 (при пороговом 0,35). Учитывая низкий риск кровотечения и сохраняющийся неблагоприятный прогноз, принято решение

о продлении ДАТ со снижением дозы тикагре-ла до 60 мг 2 раза в сутки.

Резюме по данному клиническому случаю: оценка персональных коэффициентов ФР по авторскому калькулятору помогла правильно ориентировать основную лечебную тактику, повысить приверженность к лечению и снизить риск неблагоприятного исхода.

Заключение

В данном исследовании продемонстрирована роль авторского калькулятора годовичного прогноза риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с персональными коэффициентами факторов риска у пациентов после перенесенного ОИМпСТ. Авторский калькулятор разработан на основе данных российских пациентов, учитывает годовой период, а не только первые шесть месяцев, как при использовании шкалы GRACE, поскольку высокий риск сердечно-сосудистых событий у пациентов после ОИМпСТ сохраняется в течение года. Калькулятор учитывает суммарный сердечно-сосудистый риск: сердечно-сосудистую смерть, острый инфаркт миокарда, инсульт, госпитализации по поводу ишемии, внеплановой коронарной и некоронарной реваскуляризации. Предлагаемый способ позволяет персонализированно моделировать исход в условиях реального времени у каждого больного, что, в конечном итоге, повлияет на качество жизни у больных, перенесших инфаркт миокарда.

Литература / References:

1. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, Caforio ALP, Crea F, Goudevenos JA, Halvorsen S, Hindricks G, Kastrati A, Lenzen MJ, Prescott E, Roffi M, Valgimigli M, Varenhorst C, Vranckx P, Widimský P; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>
2. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D.; Исполнительная группа от имени объединенной Рабочей группы по Универсальному определению инфаркта миокарда Европейского общества кардиологов (ЕОК, ESC)/Американского кардиологического колледжа (ACC)/Американской ассоциации сердца (АНА)/Всемирной федерации сердца (WHF). Четвертое универсальное определение инфаркта миокарда (2018). *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(3):107-138 [Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; the Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Russian Journal of Cardiology* 2019;24(3):107-138. (In Russ.).]. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-3-107-138>
3. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: основные составляющие смертности и направления профилактики. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;5:12-18 [Bojcov SA, Provatorov SI. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: the main components of mortality and directions of prevention. *Vestnik Roszdravnadzora*. 2018;5:12-18. (In Russ.).]
4. Ложкина Н.Г., Хасанова М.Х., Толмачева А.А., Найдена Е.А., Стафеева Е.А., Козик В.А., Барбарич В.Б., Куинов А.Д., Максимов В.Н., Воевода М.И. Факторы пятилетнего прогноза у больных, перенесших острый коро-

- нарный синдром. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(10):18-21 [Lozhkina NG, Khasanova MK, Tolmacheva AA, Najdena EA, Stafieva EA, Kozik VA, Barbarich VB, Kuimov AD, Maksimov VN, Voevoda MI. The influence of factors on five-year outcomes after acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(10):18-21. (In Russ.)] . <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-10-18-21>
5. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Быкова И.С., Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным российского регистра острого коронарного синдрома "РЕКОРД-3"). *Российский кардиологический журнал*. 2017;22(6):122-131 [Barbarash OL, Kashtalap VV, Bykova IS, Erlich AD, Gratsiansky NA. Gender specifics of clinical course and in-patient stage of management in ST elevation acute coronary syndrome patients (by the russian registry of acute coronary syndrome "RECORD-3"). *Russian Journal of Cardiology*. 2017;22(6):122-131. (In Russ.)] . <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-122-131>
 6. Desta L, Jernberg T, Löfman I, Hofman-Bang C, Hagerman I, Spaak J, Persson H. Incidence, temporal trends, and prognostic impact of heart failure complicating acute myocardial infarction. The SWEDEHEART Registry (Swedish Web-System for Enhancement and Development of Evidence-Based Care in Heart Disease Evaluated According to Recommended Therapies): a study of 199,851 patients admitted with index acute myocardial infarctions, 1996 to 2008. *JACC Heart Fail*. 2015;3(3):234-42. . <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2014.10.007>
 7. Rahmani R, Majidi B, Ariannejad H, Shafiee A. The value of the GRACE score for predicting the SYNTAX score in patients with unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med*. 2019. pii: S1553-8389(19)30435-X. . <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2019.07.023>
 8. Gong IY, Goodman SG, Brieger D, Gale CP, Chew DP, Welsh RC, Huynh T, DeYoung JP, Baer C, Gyenes GT, Udell JA, Fox KAA, Yan AT; Canadian GRACE/GRACE-2 and CAN-RACE Investigators. GRACE risk score: Sex-based validity in-hospital mortality in Canadian patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2017;1(244):24-29. . <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.06.055>
 9. Reklou A, Doulmas M, Imprialos K, Stavropoulos K, Patoulis D, Athyros VG. Reduction of Vascular Inflammation, LDL-C, or Both for the Protection from Cardiovascular Events? *Open Cardiovasc Med J*. 2018;12:29-40. . <https://doi.org/10.2174/1874192401812010029>
 10. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Каган Е.С., Глинчиков К.Е., Барбараш Л.С. Модель персонализированного выбора стратегии реваскуляризации у пациентов с симультанным поражением каротидных и коронарных артерий: прогнозирование госпитальных исходов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;6(4):60-70 [Tarasov RS, Kazantsev AN, Kagan ES, Glinchikov KE, Barbarash LS. Personalized model for selecting optimal revascularization strategy in patients with simultaneous carotid and coronary artery disease: prognosis of in-hospital outcomes. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevaniy*. 2017;6(4):60-70. (In Russ.)] . <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-60-70>
 11. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407-477. . <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
 12. Воскобойников Ю.Е. *Эконометрика в Excel: парные и множественные регрессионные модели*. СПб.: Лань, 2016 [Voskoboynikov YuE. *Ekonometrika v Excel: parnye i mnozhestvennye regressionnye modeli*. Saint Peterburg: Lan', 2016 (In Russ.)]
 13. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppson A, Jüni P, Kastrati A, Kolh P, Mauri L, Montalescot G, Neumann FJ, Petricevic M, Roffi M, Steg PG, Windecker S, Zamorano JL, Levine GN; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-260. . <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx419>
 14. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, Chapman MJ, De Backer GG, Delgado V, Ference BA, Graham IM, Halliday A, Landmesser U, Mihaylova B, Pedersen TR, Riccardi G, Richter DJ, Sabatine MS, Taskinen MR, Tokgozoglu L, Wiklund O; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41(1):111-188. . <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
 15. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323. . <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>

Сведения об авторах

Барбараш Владимир Борисович, заведующий региональным сосудистым центром №1 ГБУЗ «Городская клиническая больница №1» (630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, написание текста.

ORCID: 0000-0001-9987-8574

Ложкина Наталья Геннадьевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО

Authors

Dr. Vladimir B. Barbarash, MD, Head of the Regional Vascular Center # 1, City Clinical Hospital # 1 (Zalessky Street, 6, Novosibirsk, 630047, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-9987-8574

Dr. Natalia G. Lozhkina, MD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University (52 Krasny Prospekt,

«Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52), кардиолог и куратор отделения для лечения больных с острым коронарным синдромом регионального сосудистого центра №1 (630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, написание текста.

ORCID: 0000-0002-4832-3197

Толмачева Анастасия Александровна, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52).

Вклад в статью: сбор и обработка данных.

ORCID: 0000-0003-1687-4100.

Хасанова Мадина Хасановна, ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52).

Вклад в статью: сбор и обработка данных.

ORCID: 0000-0003-1610-4069

Стафеева Елена Александровна, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52).

Вклад в статью: сбор и обработка данных.

ORCID: 0000-0003-3684-5526

Мукарамов Изатилло, аспирант кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52).

Вклад в статью: сбор данных.

ORCID: 0000-0002-2172-6797

Пархоменко Ольга Михайловна, заместитель главного врача по терапии ГБУЗ «Городская клиническая больница №1» (630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6).

Вклад в статью: обзор литературы.

ORCID: 0000-0003-4736-6491

Куимов Андрей Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, д. 52).

Вклад в статью: участие в разработке концепции и дизайну исследования.

ORCID: 0000-0002-2998-2322

Воскобойников Юрий Евгеньевич, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий кафедрой прикладной математики ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный архитектурно-строительный университет (Сибстрин)» (630008, Россия, г. Новосибирск, ул. Ленинградская, д. 113).

Вклад в статью: статистическая обработка данных.

ORCID: 0000-0002-5282-6002

Novosibirsk, 630091, Russian Federation); Cardiologist and Advisor, Acute Coronary Syndrome Unit, Regional Vascular Center # 1 (Zalessky Street, 6, Novosibirsk, 630047, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-4832-3197

Dr. Anastasia A. Tolmacheva, MD, PhD Student, Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University (52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-1687-4100

Dr. Madina K. Khasanova, MD, Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University (52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-1610-4069

Dr. Elena A. Stafееva, MD, PhD Student, Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University (52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-3684-5526

Dr. Izatillo Mukaramov, MD, PhD Student, Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University (52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data.

ORCID: 0000-0002-2172-6797

Dr. Olga M. Parkhomenko, Deputy Chief Physician for Therapy, City Clinical Hospital # 1 (Zalessky Street, 6, Novosibirsk, 630047, Russian Federation).

Contribution: performed the literature review.

ORCID: 0000-0003-4736-6491

Prof. Andrei D. Kuimov, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, Novosibirsk State Medical University (52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0002-2998-2322

Yuriy E. Voskoboinikov, Head of the Department of Applied Mathematics, Novosibirsk State University of Architecture and Civil Engineering (113 Leningradskaya Street, Novosibirsk, 630008, Russian Federation).

Contribution: performed the statistical analysis.

ORCID: 0000-0002-5282-6002

Статья поступила: 08.05.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 08.05.2020

Accepted: 29.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-60-66>

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОЗРАСТНОГО ГИПОГОНАДИЗМА С РИСКОМ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ЛЕБЕДЕВА Н.Б.,¹ * ГОФМАН В.В.²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия

²ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Кемеровской области», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучение связи возрастного дефицита андрогенов с уровнем сердечно-сосудистого риска у здоровых мужчин среднего возраста.

Материалы и методы. В исследование включали мужчин в возрасте 44–55 лет, проходивших плановую диспансеризацию в поликлинике. Всего было включено 200 мужчин, медиана возраста составила 48,44 (45,02;52,5) лет. Помимо комплексного стандартного клинико-инструментального обследования проводились исследования, направленные на выявление возрастного андрогенодефицита.

Результаты. Снижение общего тестостерона менее 12,1 нмоль/л выявлено у 98 (49%) мужчин, которые после консультации эндокринолога и исключения других причин андрогенодефицита составили группу возрастного гипогонадизма. Средний уровень общего тестостерона в этой группе составил $8,9 \pm 2,4$ нмоль/л и был существенно ниже, чем в группе мужчин без возрастного гипогонадизма, – $22,5 \pm 2,8$ нмоль/л ($p=0,000$). В группе возрастного гипогонадизма у 42 (42,8%) мужчин снижение общего тестостерона сопровождалось клиническими признаками в виде снижения либидо и эректильной дисфункции разной степени выраженности, у остальных андрогенодефицит был бессимптомным. Выявлена достаточно высокая распространенность факторов риска с преобладанием нарушений липидного обмена и наличие маркеров субкли-

нического поражения у части мужчин без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний. Анализ распределения исследуемых мужчин по уровням сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE показал преобладание пациентов умеренно повышенного риска, малое количество пациентов высокого риска и отсутствие пациентов очень высокого риска, что ожидаемо для данной когорты. Все случаи высокого риска были определены в группе возрастного гипогонадизма. В целом распределение мужчин по уровням сердечно-сосудистого риска в данной группе статистически значимо отличается от распределения группы мужчин с нормальным уровнем общего тестостерона.

Заключение. Высокая распространенность возрастного дефицита тестостерона среди здоровых мужчин среднего возраста. Наличие возрастного гипогонадизма у здоровых мужчин среднего возраста ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: возрастной гипогонадизм, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, уровень тестостерона, липидный обмен.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Лебедева Н.Б., Гофман В.В. Взаимосвязь возрастного гипогонадизма с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2) 60-66: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-60-66>

*Корреспонденцию адресовать:

Лебедева Наталья Борисовна, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, e-mail: lebenb@mail.ru;
© Лебедева Н.Б. и др.

ORIGINAL RESEARCH

AGE-RELATED HYPOGONADISM AND CARDIOVASCULAR DISEASE RISK

NATALIA B. LEBEDEVA¹ **, VLADIMIR V. GOFMAN²¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation²Medical Department, Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Kemerovo Region, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the relationship between age-related androgen deficiency and the level of cardiovascular risk in healthy middle-aged men.

Materials and Methods. We enrolled 200 men of 44-55 (median 48.44, interquartile range 45.02-52.50) years who underwent a routine medical examination, having additionally measured age-related androgen deficiency.

Results. A decrease in total testosterone of < 12.1 nmol/L indicative of age-related hypogonadism was detected in 98 (49.0%) men. In 42 (42.8%) men, a decrease in total testosterone was accompanied by loss of libido and erectile dysfunction. Relatively high prevalence of lipid metabolism disorders and subclinical atherosclerosis was diagnosed in men without established cardiovascular disease. Analysis according to the SCORE scale showed

a predominance of patients with moderately increased risk, with only a small number of high-risk patients. Notably, all high-risk cases were identified in the age-related hypogonadism group. The distribution of cardiovascular risk score significantly differed in groups with and without age-related androgen deficiency.

Conclusion. We demonstrate a relatively high prevalence of age-related testosterone deficiency, which is also associated with increased cardiovascular risk, among healthy middle-aged men.

Keywords: age-related hypogonadism, cardiovascular risk factors, testosterone level, lipid metabolism.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

◀ English

For citation:

Natalia B. Lebedeva, Vladimir V. Gofman. Age-related hypogonadism and cardiovascular disease risk. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(2): 60-66. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-60-66>

****Corresponding author:**

Dr. Natalia B. Lebedeva, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, e-mail: lebenb@mail.ru;

© Natalia B. Lebedeva et al.

Введение

Давно доказано, что в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) существуют определенные и существенные гендерные различия, которые в первую очередь обусловлены уровнем половых гормонов. Так, известно, что возрастное снижение эстрогенов у женщин связано с повышенным риском развития ССЗ [1]. В последние годы появляется все больше данных в пользу того, что возрастной андрогенный дефицит у мужчин также связан с повышенным сердечно-сосудистым риском [2, 3]. Понятие возрастного дефицита андрогенов у мужчин прочно вошло в современную клиническую практику и рассматривается во многих рекомендациях и публи-

кациях [4, 5]. Проблема диагностики и лечения дефицита тестостерона у мужчин в настоящее время находится на пике актуальности в связи с тем, что существуют существенные расхождения в вопросах классификации, диагностики и установления референсных возрастных значений уровня тестостерона [5, 6]. Возрастное снижение тестостерона очень вариабельно и не всегда коррелирует с наличием симптоматики. С другой стороны, симптомы снижения тестостерона, в частности эректильная дисфункция, не являются строго специфичными и могут быть связаны с другими проблемами, в частности, ранним атеросклерозом [2, 7]. Вопрос о целесообразности коррекции возрастного дефицита андрогенов также остается нерешенным.

Вместе с тем, определенно доказано, что низкий уровень тестостерона, менее 10 нмоль/л, у возрастных мужчин ассоциирован с высоким риском смерти, а поддержание его уровня выше 12 нмоль/л может снизить риск смерти и улучшить общее качество жизни [3]. Для мужчин более молодого возраста существенное значение может иметь известная связь низкого уровня тестостерона с развитием таких заболеваний, как депрессия, артериальная гипертензия, ожирение, нарушения обмена липидов, инсулинорезистентность и сахарный диабет, что в конечном итоге может способствовать раннему развитию мультифокального атеросклероза и связанного с ним риска атеротромботических событий [2, 8-11]. Тестостерон оказывает непосредственное влияние на сердечно-сосудистую систему, которое в настоящее время активно изучается, участвует в обмене липидов, углеводов и белков [12-14].

Цель исследования

Изучение связи возрастного дефицита андрогенов с уровнем сердечно-сосудистого риска у здоровых мужчин среднего возраста.

Материал и методы

Настоящее исследование проводили в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования и форма информированного согласия, которую подписывали все пациенты при включении в исследование, были одобрены локальным этическим комитетом.

В исследование включали мужчин в возрасте 44–55 лет, проходивших плановую диспансеризацию в поликлинике. Всего было включено 200 мужчин в возрасте 44–60 лет, медиана возраста 48,44 (45,02;52,5) лет. Исключали пациентов с психическими, хроническими соматическими, эндокринными заболеваниями, в том числе заболеваниями яичек, гипоталамо-гипофизарной системы. Помимо комплексного стандартного клинико-инструментального обследования, проводились: оценка международного индекса эректильной функции (МИЭФ-5), исследование уровней общего ТС (ТС) методом иммуноферментного анализа. Фиксировались антропометрические данные: рост, вес, окружность талии, индекс массы тела (ИМТ) по формуле – вес (кг)/рост (м²) с последующей оценкой по классификации ВОЗ и проведена стратификация риска ССЗ по шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation). Лабораторными критериями возрастного гипогонадизма, согласно Российским рекомендациям, считали стойкое снижение ОТС ниже 12,1 нмоль/мл или СТС ниже 0,243 нмоль/л [4, 5]. Диагноз подтверждался после консультации эндокринолога.

Результаты

Снижение общего ТС менее 12,1 нмоль/л выявлено у 98 (49%) мужчин, которые после консультации эндокринолога и исключения других причин андрогенодефицита составили группу с возрастным гипогонадизмом (ВГ) (**рисунок 1**). Средний уровень общего ТС в группе с ВГ составил $8,9 \pm 2,4$ нмоль/л и был существенно ниже, чем в группе мужчин без ВГ – $22,5 \pm 2,8$ нмоль/л ($p=0,000$).

В группе с ВГ у 42 (42,8%) мужчин снижение общего ТС сопровождалось клиническими признаками в виде снижения либидо и эректильной дисфункции разной степени выраженности, у остальных андрогенодефицит был бессимптомным (**рисунок 2**).

Клинические признаки ВГ ассоциировались с более низкими уровнями общего ТС: $7,78 \pm 2,49$ и $10,15 \pm 1,32$ в группах с наличием и отсутствием симптомов ВГ соответственно ($p=0,004$).

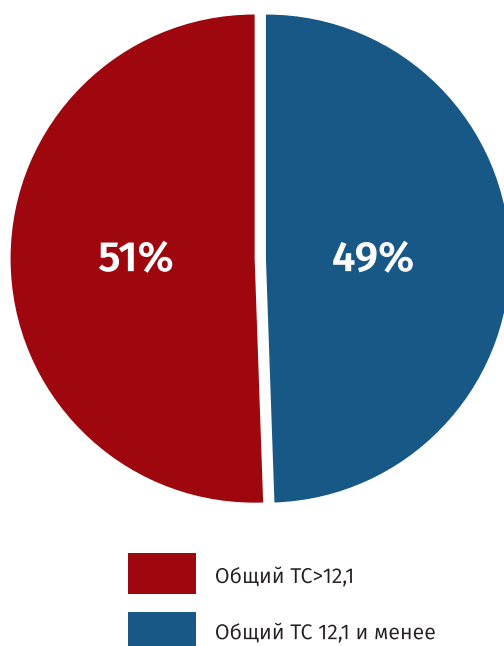
Результаты анкетирования по опроснику МИЭФ-5, оценивающему выраженность эректильной дисфункции (ЭД), показали, что признаки ЭД выявлялись в обеих группах. Вместе с тем, при наличии низкого общего ТС, ЭД выявлялась существенно чаще и была более вы-

Рисунок 1.

Распределение обследованных мужчин по уровням общего тестостерона

Figure 1.

Distribution of examined men by total testosterone levels



раженной. Так, в группе с ВГ средний балл по опроснику МИЭФ-5 составил $19,8 \pm 2,4$, а в группе с нормальным уровнем общего ТС – $21,5 \pm 1,9$ ($p=0,012$).

Далее представлена характеристика исследуемой когорты по распространенности факторов сердечно-сосудистого риска (таблица 1).

Выявлена достаточно высокая распространенность факторов риска с преобладанием нарушений липидного обмена и наличие маркеров субклинического поражения у части мужчин без диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний.

Анализ распределения мужчин исследуемой группы по уровням сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE показал преобладание пациентов умеренно повышенного риска, малое количество пациентов высокого риска и отсутствие пациентов очень высокого риска, что ожидаемо для данной когорты (таблица 2).

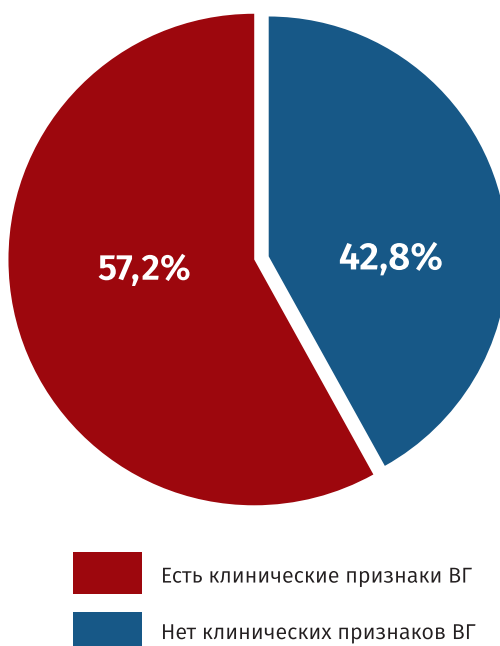


Рисунок 2.

Распределение мужчин с возрастным гипогонадизмом по наличию клинических признаков андрогенного дефицита

Figure 2.

Distribution of men with age-related hypogonadism by the clinical signs of androgen deficiency

Факторы сердечно-сосудистого риска <i>Risk factors</i>	n = 200 (100%)
Курение <i>Smoking</i>	65 (32,5%)
Абдоминальное ожирение <i>Abdominal obesity</i>	87 (43,5%)
Гиперхолестеринемия <i>Hypercholesterolemia</i>	153 (76,5%)
Дислипидемия <i>Dyslipidemia</i>	165 (82,5%)
Гипертриглицеридемия <i>Hypertriglyceridemia</i>	75 (37,5%)
НТГ <i>Glucose intolerance</i>	51 (25,5%)
Артериальная гипертензия, впервые выявленная <i>Arterial hypertension</i>	113 (56,5%)
Метаболический синдром <i>Metabolic syndrome</i>	77 (38,5%)
СКФ менее 60 мл/мин (MDRD) <i>Glomerular filtration rate < 60 mL/min/1.73 m² (MDRD formula)</i>	3 (1,5%)
Наличие атеросклеротических бляшек <i>Atherosclerosis</i>	2 (1,5%)
КИМ > 0,9 <i>Intima-media thickness > 0.9</i>	20 (10,0%)
ЛПИ < 0,9 <i>Ankle-brachial index < 0.9</i>	23 (11,5)
МАУ <i>Microalbuminuria</i>	76 (38,0)
ГЛЖ <i>Left ventricular hypertrophy</i>	31 (15,5%)

Примечание:

НТГ – нарушение толерантности к углеводам

КИМ – комплекс интима-медиа по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий

ЛПИ – лодыжечно-плечевой индекс

МАУ – микроальбуминурия

ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка

Таблица 1.

Распространенность факторов сердечно-сосудистого риска и маркеров субклинических органных поражений в общей группе

Table 1.

The prevalence of cardiovascular risk factors and markers of subclinical organ damage in the study sample

Таблица 2.

Анализ распределения исследуемой когорты по уровням риска SCORE

Table 2.

SCORE risk distribution in the study cohort

Риск SCORE SCORE risk	n = 200 (100%)
Риск SCORE до 1% SCORE risk < 1%	61(30,5%)
Риск SCORE 1-4% SCORE risk 1-4%	134 (67,0%)
Риск SCORE 5-9% SCORE risk 5-9%	5 (2,5%)
Риск SCORE 10% и более SCORE risk ≥10%	0 (0,00%)

Таблица 3.

Анализ распределения по уровням риска с учетом дополнительных факторов риска в исследуемой когорте

Table 3.

Analysis of risk distribution taking into account additional risk factors in the study cohort

Риск Risk	n = 200 (100%)
Низкий Low	21 (10,5%)
Умеренный Middle	37 (18,5%)
Высокий High	142 (71,0%)
Очень высокий Very high	0 (0,00%)

Вместе с тем известно, что шкала SCORE не в полной мере отражает существующий сердечно-сосудистый риск, который при наличии определенных факторов может быть значительно выше. К таким факторам действующие рекомендации относят высокий уровень холестерина, высокое артериальное давление, наличие ожирения, метаболического синдрома, субклинических органических поражений (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ), микроальбуминурию (МАУ), утолще-

ние комплекса интима-медиа (КИМ) или визуализацию атеросклеротической бляшки) [15].

При учете дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска распределение по уровням риска изменилось в сторону преобладания мужчин с высоким риском – 71,0% (таблица 3).

Для уточнения наличия ассоциаций между снижением уровня общего ТС и суммарным сердечно-сосудистым риском проанализировано распределение по уровням риска в группах ВГ и без ВГ согласно шкале SCORE и с учетом дополнительных факторов риска (таблица 4).

Таблица 4.

Распределение по уровням суммарного сердечно-сосудистого риска в сравниваемых группах согласно шкале SCORE

Table 4.

Distribution by total cardiovascular risk in the compared groups according to the SCORE scale

Риск SCORE SCORE risk	With age-related hypogonadism n = 98 (100 %)	Without age-related hypogonadism n = 102 (100 %)	p
Риск SCORE до 1% SCORE risk < 1%	27 (27,5%)	32 (31,4%)	0,03
Риск SCORE 1-4% SCORE risk 1-4%	61 (62,2%)	70 (68,6%)	
Риск SCORE 5-9% SCORE risk 5-9%	10 (10,2%)	0 (0,0%)	
Риск SCORE 10% и более SCORE risk ≥ 10%	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Таблица 5.

Распределение по уровням суммарного сердечно-сосудистого риска в сравниваемых группах с учетом дополнительных факторов риска

Table 5.

Distribution of total cardiovascular risk taking into account additional risk factors in the compared groups

Риск Risk	With age-related hypogonadism n = 98 (100 %)	Without age-related hypogonadism n = 102 (100 %)	p
Низкий Low	5 (5,1%)	13 (12,7%)	0,001
Умеренный Middle	0 (0,0%)	28 (27,5%)	
Высокий High	93 (94,9%)	45 (59,8%)	
Очень высокий Very high	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

Согласно шкале SCORE, только среди мужчин с ВГ выявлялась категория высокого риска, различия между группами достигали статистической значимости (таблица 5).

При учете дополнительных факторов риска выявленные различия усилились – в группе с ВГ подавляющее большинство, 94,9%, составили мужчины с высоким сердечно-сосудистым риском, что свидетельствует о наличии взаимосвязи между уровнями ТС и сердечно-сосудистого риска.

Обсуждение

Результаты, полученные в настоящем исследовании, демонстрируют достаточно высокую распространенность возрастного дефицита тестостерона среди здоровых мужчин среднего возраста, что в целом согласуется с данными литературы. Так, известно, что распространенность ВГ у мужчин 40–70 лет составляет 30–40 %, а биохимического ВГ – 23%–38% [6, 16]. Из-за своей многофакторной этиологии клинические симптомы андрогенодефицита мало специфичны и могут выявляться у мужчин с нормальными показателями тестостерона [5, 7], как это было показано и в данном исследовании. Таким образом, для верификации ВГ необходимо опираться на лабораторные показатели уровня тестостерона, а также исключать другие возможные причины гипогонадизма [5, 17].

Известно, что у мужчин, страдающих различной соматической патологией, гораздо чаще выявляется дефицит андрогенов, примерно

в 80% случаев [6, 12]. В настоящее время накоплено много данных о связи низкого уровня ТС с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности, артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, что может быть обусловлено как непосредственным влиянием ТС на функции сердца и сосудов, так и связью уровня ТС с такими модифицируемыми сердечно-сосудистыми факторами риска, как нарушения липидного и углеводного обмена, ожирение, депрессия [2-4, 12, 14]. Однако для большинства состояний, связанных с низким уровнем тестостерона не известно, является ли низкий уровень тестостерона фактором или же маркером риска их развития [12-14]. Вместе с тем результаты, полученные в настоящем исследовании, подтверждают тот факт, что наличие ВГ у здоровых мужчин среднего возраста ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском. Таким образом, в данной когорте мужчин наличие ВГ может служить в качестве составляющей кардиологического скрининга [18] и требовать проведения диспансерного наблюдения при его выявлении и проведения особенно активных мер по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Заключение

Высокая распространенность возрастного дефицита тестостерона среди здоровых мужчин среднего возраста. Наличие возрастного гипогонадизма у здоровых мужчин среднего возраста ассоциируется с высоким сердечно-сосудистым риском.

Литература / References:

1. Стрюк Р.И., Гомова И.С., Брыткова Я.В., Татарина О.В. Эндотелий – орган-мишень терапевтического воздействия у женщин с артериальной гипертензией на фоне эстрогенового дефицита. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2015;3:61-67 [Stryuk RI, Gomova IS, Brytkova YV, Tatarinova OV. Endothelium – a target organ of therapeutic effect in women with arterial hypertension and estrogen deficiency. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2015;3:61-67. (In Russ.).]
2. Sieminska L, Wojciechowska C, Świętochowska E, Marek B, Kos-Kudła B, Kajdaniuk D, Nowalany-Kozielska E. Serum free testosterone in men with coronary artery atherosclerosis. *Med Sci Monit*. 2003;9(5):CR162-6.
3. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Guay A, Buvat J, Sforza A, Forti G, Mannucci E, Maggi M. Hypogonadism as a risk factor for cardiovascular mortality in men: a meta-analytic study. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):687-701. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0447>
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Роживанов Р.В., Курба-
тов Д.Г. Рекомендации по диагностике и лечению дефицита тестостерона (гипогонадизма) у мужчин. *Проблемы эндокринологии*. 2016;62(6):78-80 [Dedov II, Melnichenko GA, Rozhivanov RV, Kurbatov DG. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of testosterone deficiency (hypogonadism) in male patients. *Problemy endokrinologii*. 2016;62(6):78-80. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/probl201662678-80>
5. Шестаев А.Ю., Протошак В.В., Ашанина Е.Н., Игловиков Н.Ю., Кукушкин А.В., Кушниренко Н.П., Бабкин П.А., Гулько А.М., Матич А.И., Карпущенко Е.Г. Современное представление о возрастном андрогенном дефиците. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2016;4:80-85 [ShestaeV AYU, Protoshchak VV, Ashanina EN, Iglovikov NYu, Kukushkin AV, Kushnirenko NP, Babkin PA, Gulko AM, Matich AI, Karpuschenko EG. Modern concept of age-related androgen deficiency *Experimental and Clinical Urology*. 2016;4:80-85. (In Russ.).]
6. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, Finn JD, Pye SR, Lee DM, Bartfai G, Boonen S, Casanueva FF, Forti G, Giwercman A, Han

- TS, Kula K, Labrie F, Lean ME, Pendleton N, Punab M, Vanderschueren D, Wu FC; EMAS Group. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1508-1516. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2513>
7. Верткин А.Л., Пушкарь Д.Ю., Долаберидзе Д.З., Полупанова Ю.С. Современные представления об эректильной дисфункции и новые методы ее лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2005;4(3, ч.2):101-112 [Vertkin AL, Pushkar DY, Dolaberidze DZ, Polupanova YS. Modern views on erectile dysfunction and new methods for its treatment. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2005;4(3,Pt2):101-112. (In Russ.).]
 8. Svartberg J, Muhlenet D, Schirmer H, Barrett-Connor E, Sundfjord J, Jorde R. Association of endogenous testosterone with blood pressure and left ventricular mass in men. The Tromso Study. *Eur J Endocrinol*. 2004;150(1):65-71. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1500065>
 9. Lakshman KM, Bhasin S, Araujo AB. Sex hormone-binding globulin as an independent predictor of incident type 2 diabetes mellitus in men. *Eur J Endocrinol*. 2010;65(5):503-509. <https://doi.org/10.1093/gerona/gdq002>
 10. Brand JS, van der Tweel I, Grobbee DE, Emmelot-Vonk MH, van der Schouw YT. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Epidemiol*. 2011;40(1):189-207. <https://doi.org/10.1093/ije/dyq158>
 11. Мкртумян А.М., Егшатын Л.В. Влияние андрогенного дефицита на состояние углеводного обмена у мужчин. *Ожирение и метаболизм*. 2017;14(3):19-24 [Mkrtumyan AM, Egshatyan LV. Influence of androgen deficiency on carbohydrate metabolism in men. *Obesity and Metabolism*. 2017;14(3):19-24. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14341/omet2017319-24>
 12. Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Фролов Д.С. Возрастной андрогенный дефицит как фактор риска кардиоваскулярной патологии. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2013;1(2):67-74 [Khalimov YuSh, Shustov SB, Frolov DS. Age-related androgen deficiency as a cardiovascular risk factor. *Endocrinology: News, Opinions, Training*. 2013;1(2):67-74. (In Russ.).]
 13. Курбатов Д.Г. Роль коррекции дефицита тестостерона в лечении метаболического синдрома. *Эффективная фармакотерапия*. 2016;41:40-41 [Kurbatov D.G. Rol' korrektsii defitsita testosterona v lechenii metabolicheskogo sindroma. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;41:40-41. (In Russ.).]
 14. Herring MJ, Oskui PM, Hale SL, Kloner RA. Testosterone and the cardiovascular system: a comprehensive review of the basic science literature. *J Am Heart Assoc*. 2013;2(4):e000271. <https://doi.org/10.1161/JAHA.113.000271>
 15. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А., Калинина А.М., Карамнова Н.С., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Кухарчук В.В., Лукьянов М.М., Масленикова Г.Я., Марцевич С.Ю., Метельская В.А., Мешков А.Н., Оганов Р.Г., Попович М.В., Соколова О.Ю., Сухарева О.Ю., Ткачева О.Н., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Юферева Ю.М., Явелов И.С. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(6):7-122 [Boytsov SA, Pogosova NV, Bubnova MG, Drapkina OM, Gavrilova NE, Eganyan RA, Kalinina AM, Karamnova NS, Kobalava ZhD, Kontsevaya AV, Kukharchuk VV, Luk'yanov MM, Maslennikova GYa, Martsevich SYu, Metel'skaya VA, Meshkov AN, Oganov RG, Popovich MV, Sokolova OYu, Sukhareva OYu, Tkacheva ON, Shal'nova SA, Shestakova MV, Yufereva YuM, Yavelov IS. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russian journal of cardiology*. 2018;23(6):7-122 (In Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-7-122>
 16. Кучмин А.Н., Евсюков К. Б., Казаченко А. А., Пахомова И.Г., Милованова Г.А. Возрастной андрогенный дефицит в практике кардиолога. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017;3:218-222 [Kuchmin AN, Evsyukov KB, Kazachenko AA, Pahomova IG, Milovanova GA. Androgen deficiency in aging males in the practice of cardiologist. *Vestnik Rossiiskoi voenno-meditsinskoi akademii*. 2017;3:218-222. (In Russ.).]
 17. Кузнецова Е.А., Адамчик А.С., Гончаров Н.П., Кацья Г.В. Диагностическое значение суточных колебаний свободных форм тестостерона и кортизола при ожирении и метаболическом синдроме у мужчин до 50 лет. *Андрология и генитальная хирургия*. 2016;17(1):26-31. [Kuznecova EA, Adamchik AS, Goncharov NP, Katsiya GV. Diagnostic value of daily fluctuations in the free form of testosterone and cortisol in men with obesity and metabolic syndrome under the age of 50 years. *Andrology and Genital Surgery*. 2016;17(1):26-31. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17650/2070-9781-2016-17-1-28-33>
 18. Самородская И.В. Скрининг в кардиологии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2018;7(4):92-100 [Samorodskaya IV. Screening in cardiology. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2018;7(4):92-100. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2018-7-4-92-100>

Сведения об авторах

Лебедева Наталья Борисовна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории реабилитации отдела клинической кардиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-2769-3807

Гофман Владимир Викторович, заместитель начальника поликлиники ФКУЗ «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по Кемеровской области» (650992, Россия, г. Кемерово, ул. Кузбасская, 10а).

Вклад в статью: написание статьи.

ORCID: 0000-0003-3680-7415

Статья поступила: 02.03.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Natalia B. Lebedeva, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory for Rehabilitation, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2769-3807

Dr. Vladimir V. Gofman, Deputy Chief Executive Officer, Medical Department, Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in the Kemerovo Region (10a, Kuzbasskaya Street, Kemerovo, 650992, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3680-7415

Received: 02.03.2020

Accepted: 29.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-67-71>

СОЧЕТАНИЕ ПЕРФОРАТИВНОЙ ЯЗВЫ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ СО СТЕНОЗОМ И ЯЗВЕННЫМ КРОВОТЕЧЕНИЕМ

ПОДОЛУЖНЫЙ В.И.^{1*}, СТАРЦЕВ А.Б.², РАДИОНОВ И.А.¹

¹ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

²ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Оценка частоты сочетания язвенного кровотечения, формирующегося стеноза, необходимости выполнения пилоропластики и обоснованности ваготомии при перфоративной язве двенадцатиперстной кишки (ПЯДК).

Материалы и методы. За период 1999-2019 гг. выполнен анализ хирургического лечения 753 больных с ПЯДК, находившихся на лечении в ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово.

Результаты. Установлено, что в Кузбассе в 2018 году прооперировано больных с ПЯДК на 56,4% меньше по сравнению с 1998 годом. В 8,6% ПЯДК сочеталась со стенозом и в 2,1% с кровотечением, что требовало иссечения язвы на передней стенке по Джадду или гастродуоденотомии для прошивания кровоточащей язвы на задней стенке с последующей пилоропластикой по Гейнеке-Микуличу и ваготомией. Дистальная резекция желудка по Б-2 потребовалась в 2,8%. Наблюдаются повторные поступления пациентов с осложнениями дуоденальной язвы после изолированного ушивания ПЯДК.

Заключение. В динамике за 21 год число операций при перфоративной язве двенадцатиперстной кишки в Кузбассе значительно уменьшилось. При ПЯДК в 8,6% имеется формирующийся стеноз, что требует выполнения дренирующей желудок операции. Предметом выбора может быть пилоропластика по Гейнеке-Микуличу. В 2,1% ПЯДК сочетается с язвенным кровотечением, что требует иссечения язвы на передней стенке duodenum, прошивания язвы на задней стенке, возможна дистальная резекция желудка. Целесообразно ушивание или иссечение язвы с пилоропластикой дополнять ваготомией, нормализующей кислотно-протеолитическую активность желудочного сока.

Ключевые слова: перфоративная язва двенадцатиперстной кишки, пилоростеноз, осложнения язвенной болезни, хирургическое лечение, ваготомия, язвенное кровотечение.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Подолужный В.И., Старцев А.Б., Радионов И.А. Сочетание перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки со стенозом и язвенным кровотечением пациентов // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 67-71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-67-71>

*Корреспонденцию адресовать:

Подолужный Валерий Иванович, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, e-mail: pvi2011@mail.ru
© Подолужный В.И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT OF PERFORATED
DUODENAL ULCER IN KEMEROVO REGIONVALERIY I. PODOLUZHNYI¹ **, ANDREY B. STARTSEV², IGOR A. RADIONOV¹¹Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation²Podgorbunskiy Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To estimate the frequency of ulcerative bleeding, pyloric stenosis, need for pyloroplasty and the justification of vagotomy for perforated duodenal ulcer.

Materials and Methods. We analyzed the surgical treatment of patients with perforated duodenal ulcer admitted to Podgorbunskiy Regional Clinical Emergency Hospital during 1999-2019.

Results. In 2018, the number of surgical interventions due to perforated duodenal ulcer decreased by 56.4% in comparison with 1998. In 8.6% and 2.1% of patients, perforated duodenal ulcer was combined with pyloric stenosis and bleeding, respectively, requiring Judd pyloroplasty (diamond-shaped transverse excision) or gastroduodenotomy followed by Heineke-Mikulicz pyloroplasty (transversely closed longitudinal incision across the pylorus) and vagotomy. Distal gastric resection by Billroth's operation II was required in 2.8% of patients. Repeated admission of patients with duodenal ulcer complications has been ob-

served after isolated suturing of perforated duodenal ulcer.

Conclusion. Over the last 20 years, the amount of surgical interventions because of perforated duodenal ulcer in Kemerovo Region decreased more than twofold. In > 10% patients, pyloric stenosis and bleeding require a gastric drainage. In > 8% patients, perforated duodenal ulcer is combined with pyloric stenosis; in these cases, Heineke-Mikulicz pyloroplasty may be a treatment of choice. In > 2% patients, perforated duodenal ulcer is combined with ulcerative bleeding requiring excision of the ulcer and optional distal gastric resection. Pyloroplasty may be combined with vagotomy to normalise the proteolytic activity of gastric acid.

Keywords: perforated duodenal ulcer, pyloric stenosis, complications of peptic ulcer, surgical treatment, vagotomy, ulcerative bleeding.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Valeriy I. Podoluzhnyi, Andrey B. Startsev, Igor A. Radionov. Epidemiology and treatment of perforated duodenal ulcer in Kemerovo Region. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(2): 67-71. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-67-71>

****Corresponding author:**

Dr. Valeriy I. Podoluzhnyi, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: pvi2011@mail.ru

© Valeriy I. Podoluzhnyi et al

Введение

Язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки страдают 1,5–3% населения Земли, ежегодно диагностируется 4 миллиона случаев язвенной болезни [1, 2]. Язвы осложняются перфорацией в 5–14% случаев [3, 4]. За последние 25 лет количество операций при перфоративной язве двенадцатиперстной кишки (ПЯДК) уменьшилось незначительно [5, 6]. В Кемеровской области заболеваемость перфоративными язвами двенадцатиперстной кишки за последнее десятилетие около 5 на 100 тыс. населения [7]. Пилоропластика по Гейнеке-Микичу разрушает замыкательную функ-

цию привратника и работу клапана относительной барьерной функции, она является вынужденной операцией при стенозе или необходимости прошивания кровотокащей язвы на задней стенке двенадцатиперстной кишки при выполнении органосохраняющей операции.

Цель исследования

Оценка частоты сочетания язвенного кровотечения, формирующегося стеноза, необходимости выполнения пилоропластики и обоснованности ваготомии при перфоративной язве двенадцатиперстной кишки.

Материалы и методы

Пронализирован характер выполненных операций у 753 больных с перфоративными пилородуоденальными язвами, находившихся на лечении в ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово за двадцать один год (1999–2019г.г.).

В исследовании использованы методы описательной статистики: объем выборки (n), средняя (M), ошибка среднего (m). Для проверки гипотез о статистической достоверности различий средних значений в независимых выборках использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение

С 1999 по 2019 годы в хирургическом отделении №1 в ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» прооперировано 753 пациента с перфоративной пилородуоденальной язвой, мужчин – 598, женщин – 155, средний возраст $39,9 \pm 6,4$ лет. Ушивание с СПВ (селективной проксимальной ваготомией) выполнено у 585 пациентов, изолированное ушивание – у 77, иссечение язвы по Джадду или гастродуоденотомия с пилоропластикой по Гейнеке-Микulichу и ваготомией – у 70 человек (9,3%) и резекция желудка по Б-П – у 21 пациента (2,8%). Пилоропластика была необходима в связи с формирующимся стенозом или кровотечением из второй язвы, расположенной на задней стенке. Разрушение привратника пилоропластикой у 7 (0,9%) пациентов осуществлено при сочетании перфорации и язвенного кровотечения. Всего сочетание перфорации и язвенного кровотечения выявлено у 16 оперированных больных (2,1%). Мы всегда стремились сохранять привратник, его рассечение было вынужденным действием. Резекция желудка осуществлена при гигантском перфоративном отверстии в трёх случаях и на фоне сочетания перфорации и выраженной рубцовоязвенной деформации кишки с элементами нарушений дуоденальной проходимости (9 человек) и кровотечения из язв на передней и задней стенке кишки (9 человек). Изолированным ушиванием ограничивались у пациентов в крайне тяжелом состоянии, с выраженным многочасовым перитонитом или с тяжелой сопутствующей патологией у больных преклонного возраста.

С 1999-го по 2019 год в клинику поступили повторно с перфорацией дуоденальной язвы 4 человека и с кровотечением из язвы 12-перстной кишки – 5 больных, перенесших ранее изолированное ушивание ПЯДК. Все повторно поступившие были ранее оперированы в других лечебных учреждениях.

Последние 20 лет многие хирурги ограничиваются только ушиванием ПЯДК и не вмешиваются в механизм язвообразования. Это связано с доминированием инфекционной теории ulcerогенеза и эффективностью современной консервативной терапии пептических язв, а также с увеличением числа видеолaparоскопических операций. Изолированное ушивание язвы даёт довольно большой процент рецидивов заболевания [8, 9]. При этом более чем у 20% пациентов не обнаруживают инфекцию *Helicobacter pylori* [10, 11], а эрадикационная терапия в амбулаторных условиях после ушивания перфоративных язв не всегда приводит к эрадикации инфекции *Helicobacter pylori* [12]. Наслаиваются реинфекции, низкая комплаентность пациентов, неадекватные схемы лечения, низкое качество антибиотиков. Наши многолетние наблюдения за больными после ушивания перфоративных язв 12-перстной кишки в сочетании с СПВ выявило лишь 6,8% рецидивов заболевания. Больным после этих операций эрадикационная терапия не проводилась [12].

СПВ, по нашим данным, снижает переваривающую способность желудочного сока (кислотный протеолиз) и концентрацию соляной кислоты в области тела желудка до показателей здорового человека [12]. Ваготомия целесообразна в связи с огромной ролью психосоматических и психосоциальных механизмов ulcerогенеза в появлении ПЯДК. Ранее мы уже публиковали данные о снижении на 30,2 % заболеваемости ПЯДК в Кузбассе в 2007–2016г.г. по сравнению с 1993–2002 годами. В девяностые годы огромным стрессом для людей было массовое закрытие нерентабельных предприятий. В эти годы число пролеченных с ПЯДК в хирургическом отделении №1 ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» доходило до 60 человек в год. В спокойном и экономически благополучном 2019 году на фоне увеличения населения города эта цифра уменьшилась до 27 больных. По области в 2018 году было прооперировано на 56,4% меньше боль-

ных с ПЯДК по сравнению с 1998 годом, 462 против 1060 человек. Всё это говорит об огромной роли психогенного фактора ulcerогенеза, реализуемого через вагусные регуляторные механизмы.

Наши основные задачи при лечении ПЯДК – спасти жизнь больному при перитоните и избавить его от повторной операции. Селективная проксимальная ваготомия сегодня, к сожалению, редко сопровождается ушиванием перфоративной язвы. Операция удлиняется всего на 10–15 минут при использовании современных технологий (ультразвуковой скальпель, химионевролиз, радиоволновой излучатель) и СПВ выполняема видеолaparоскопически [12, 13]. Нами установлено, что после изолированного ушивания ПЯДК протеолитическая активность тела желудка колеблется от 525 до 550 г/м² 24⁻¹, а концентрация соляной кислоты – от 33 до 37 ммоль/л. Ваготомия снижает переваривающую активность желудочного сока до 377–428 г/м² 24⁻¹ и концентрацию соляной кислоты до 18–22 ммоль/л, т.е. приближает агрессивность сока к показателям здорового человека [12].

При повторной операции в отдалённые сроки после изолированного ушивания ПЯДК и развитии язвенных осложнений в двух случаях ограничились ушиванием с СПВ и у двух больных в связи с формирующимся стенозом операция закончилась пилоропластикой по Гейнеке-Микуличу со стволовой ваготомией. При кровотечении оперировано двое, в одном случае язва была иссечена, и операция завершена пилоропластикой со стволовой ваготомией, во втором – выполнена резекция желудка по Б-11.

За последние 25 лет кислоторедуктивные пособия, особенно дистальные резекции желудка, редко сопровождают операцию при ПЯДК [14, 15]. Авторы выполняют резекцию желудка только в 1,8% случаев [15], что согласуется с нашими данными. Ряд авторов последние годы предпочитают менее травматичное (lapароско-

пическое) хирургическое пособие, подкреплённое введением ингибиторов протонной помпы, отказавшись от вмешательства в механизмы язвообразования [14]. Однако они не изучают отдалённые результаты этих операций, а больные с осложнениями язвенной болезни продолжают поступать в хирургические стационары после изолированного ушивания ПЯДК с последующим медикаментозным лечением язвенной болезни. Пилоропластика входит в стандарт хирургической помощи при ПЯДК [15, 16, 17]. Есть мнение о наличии у 2/3 больных с ПЯДК второй кровоточащей язвы на задней стенке, что требует у всех оперируемых пилоропластики [18]. Мы не выявили такого большого процента сочетания ПЯДК и язвенного кровотечения, но в целом согласны с тем, что при ушивании ПЯДК необходимо диагностировать «целующуюся» язву на задней стенке кишки.

Заключение

1. В динамике за 20 последних лет число операций при ПЯДК в Кузбассе значительно уменьшилось.

2. При перфоративной язве двенадцатиперстной кишки в 8,6% имеется формирующийся стеноз, что требует выполнения дренирующей желудка операции. Операцией выбора является пилоропластика по Гейнеке-Микуличу.

3. В 2,1% случаев ПЯДК сочетается с язвенным кровотечением, что требует иссечения язвы на передней стенке, прошивания на задней с пилоропластикой по Гейнеке-Микуличу или выполнения дистальной резекции желудка.

3. Целесообразно дополнять ушивание или иссечение язвы ваготомией, снижающей кислотно-протеолитическую активность желудочного сока до показателей здорового человека.

4. За 21 год органосохраняющие операции при ПЯДК выполнены в 97,2% случаев, дистальная резекция желудка – в 2,8%.

Литература / References:

1. Chung KT, Shelat VG. Perforated peptic ulcer - an update. *World J Gastrointest Surg.* 2017;9(1):1-12. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v9.i1.1>
2. Zelickson MS, Bronder CM, Johnson BL, Camunas JA, Smith DE, Rawlinson D, Von S, Stone HH, Taylor SM. Helicobacter pylori is not the predominant etiology for peptic ulcers requiring operation. *Am Surg.* 2011;77(8):1054-1060.
3. Bertleff MJ, Lange JF. Perforated peptic ulcer disease: a review of history and treatment. *Dig Surg.* 2010;27(3):161-169. <https://doi.org/10.1159/000264653>
4. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion.* 2011;84(2):102-113. <https://doi.org/10.1159/000323958>
5. Grišin E, Mikalauskas S, Poškus T, Йотайтас V, Strupas K. Laparoscopicpyloroplasty for perforated peptic ulcer. *Wid-eochirurgiai Inne Tech Maloinwazyjne.* 2017;12(3):311-314. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2017.68537>

6. Lau JY, Sung J, Hill C, Henderson C, Howden CW, Metz DC. Systematic review of the epidemiology of complicated peptic ulcer disease: incidence, recurrence, risk factors and mortality. *Digestion*. 2011;84(2):102-113. <https://doi.org/10.1159/000323958>
7. Подолужный В.И. Современные представления о генезе, методах диагностики и хирургического лечения перфоративных язв двенадцатиперстной кишки. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(1):73-79 [Podoluzhnyi VI. Current concepts of etiology, diagnosis, and surgical treatment of perforated duodenal ulcer. *Fundamental and clinical medicine*. 2019;4(1):73-79. (In Russ.).] <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-1-73-79>
8. Bornman PC, Theodorou NA, Jeffery PC, Marks IN, Essel HP, Wright JP, Terblanche J. Simple closure of perforated duodenal ulcer: a prospective evaluation of a conservative management policy. *Br J Surg*. 1990;77(1):73-75. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800770126>
9. Афендулов С.А., Смирнов А.Д., Журавлёв Г.Ю. Реабилитация больных после ушивания перфоративной язвы двенадцатиперстной кишки. *Хирургия*. 2002;(4):48-51 [Afendulov SA, Smirnov AD, Zhuravlyov GYu. Rehabilitation of patients after the suturing of perforated gastroduodena ulcer. *Surgery*. 2002;(4):48-51. (In Russ.).]
10. Gisbert JP, Pajares JM. Helicobacter pylori infection and perforated peptic ulcer prevalence of the infection and role of antimicrobial treatment. *Helicobacter*. 2003;8(3):159-167. <https://doi.org/10.1046/j.1523-5378.2003.00139.x>
11. Yang YJ, Bang CS, Shin SP, Park TY, Suk KT, Baik GH, Kim DJ, et al. Clinical characteristics of peptic ulcer perforation in Korea. *World J Gastroenterol*. 2017;23(14):2566-2574. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i14.2566>
12. Подолужный В.И., Иванов С.В., Греков Д.Н., Ооржак О.В. Прободная пилородуоденальная язва. Кемерово; 2014 [Podoluzhnyy VI, Ivanov SV, Grekov DN, Oorzhak OV. Probodnaya piloroduodenal'naya yazva. Кемерово; 2014. (In Russ.).]
13. Краснов О.А., Греков Д.Н., Подолужный В.И. Экспериментальное и клиническое обоснование применения 30% раствора этилового спирта для химической денервации кислотопродуцирующей зоны желудка. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2007;166(5):39-43 [Krasnov OA, Grekov DN, Podoluzhny VI, Pavlenko VV, Oorzhak OV. Experimental and clinical grounds for using 30% solution of ethyl alcohol for chemical denervation of the gastric acid-producing zone. *Grekov's bulletin of surgery*. 2007;166(5):39-43 (In Russ.).]
14. Budzyński P, Pędziwiatr M, Grzesiak-Kuik A, Natkaniec M, Major P, Matłok M, Stanek M, Wierdak M, Migaczewski M, Pisarska M, Budzyński A. Changing patterns in the surgical treatment of perforated duodenal ulcer — single centre experience. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2015;10(3):430-436. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2015.54057>
15. Rigopoulos A, Ramboiu S, Georgescu I. A critical Evaluation of Surgical Treatment of Perforated Ulcer. *Curr Health Sci J*. 2011;37(2):75-8.
16. Kamani F, Moghimi M, Marashi SA, Peyrovi H, Sheikvatan M. Perforated peptic ulcer disease: mid-term outcome among Iranian population. *Turk J Gastroenterol*. 2010;21:125-128. <https://doi.org/10.4318/tjg.2010.0069>
17. Grišin E, Mikalauskas S, Poškus T, Jotautas V, Strupas K. Laparoscopic pyloroplasty for perforated peptic ulcer. *Videosurgery and Other Miniinvasive Techniques*. 2017;12(3):311-314. <https://doi.org/10.5114/wiitm.2017.68537>
18. Авакимян В.А., Карапиди Г.К., Авакимян С.В., Алуханян О.А., Дидигов М.Т., Бабенко Е.С. Сочетание перфорации и кровотечения при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Кубанский медицинский вестник*, 2017;6:7-11 [Avakimyan VA, Karapidi GK, Avakimyan SV, Alukhanyan OA, Didi-gov MT. Combination of perforation and hemorrhage accompanying gastroduodenal ulcer. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2017;6:7-11. (In Russ.).] Available at: <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-6-7-11>. Accessed: April 24, 2020.

Сведения об авторах

Подолужный Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

Вклад в статью: изучение литературных данных, идея написания статьи, её написание и оформление.

ORCID: 0000-0002-0559-8537

Старцев Андрей Борисович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением №1 ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» (650000, Россия, г. Кемерово, ул. Николая Островского, 22).

Вклад в статью: составление годовых отчётов, обобщение данных.

ORCID: 0000-0001-9774-2163

Радионон Игорь Александрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а).

Вклад в статью: обобщение материала и написание статьи.

ORCID: 0000-002-9221-588X

Статья поступила: 27.02.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Valeriy I. Podoluzhnyi, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review; performed a literature analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-0559-8537

Andrei B. Startsev, MD, PhD, Head of the Surgical Unit # 1, Podgorbunskiy Regional Clinical Emergency Hospital (22, Nikolaya Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650000, Russian Federation).

Contribution: compiled the annual reports; processed the data.

ORCID: 0000-0001-9774-2163

Igor A. Radionov, MD, DSc, Professor, Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: performed the data analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-002-9221-588X

Received: 27.02.2020

Accepted: 29.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-72-78>

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ У ЮНЫХ ЖЕНЩИН

ЕЛГИНА С.И.,* КОНДРАТОВА Л.А.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучить особенности течения беременности, исходы родов для матери и плода у юных женщин.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ историй родов 400 женщин в ГАУЗ КО Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, «Областной перинатальный центр», г. Кемерово, за период с 2015 по 2018 гг. Основная группа включала 200 девушек младше 18 лет, контрольная – 200 девушек в возрасте 20–25 лет. Оценивались экстрагенитальная патология, течение беременности, осложнения родов, состояние новорожденных детей.

Результаты. У юных беременных отмечен более ранний возраст первой менструации ($p=0,034$), более раннее начало половой жизни ($p=0,042$), отсутствие методов контрацепции ($p=0,034$) в сравнении с женщинами более старшей возрастной группы. Курящих среди юных беременных было в 10 раз больше, чем среди женщин 20–25 лет ($p=0,024$). Женщины 2-ой группы в 86,0% случаев состояли в официальном браке, в то время как подростки – только в 13,0 % случаев ($p=0,026$). Абсолютное большинство в 1-й группе были первобеременные (96,0 %), в то время как во 2-й группе первобеременными оказались лишь 64,0 % ($p=0,037$). Срок первой явки по беременности у юных составил 23 недели, во 2-й группе этот показатель в среднем был 7 недель ($p=0,017$). У девушек из 1-й группы значительно реже встречалась экстрагенитальная патология – в 9,0 % случаев ($p=0,025$). Значимых различий в осложнении беременности (гестационная артериальная гипертензия ($p=0,123$), преэклампсия ($p=0,233$))

у женщин двух групп не выявлено, как и в развитии плацентарной недостаточности ($p=0,204$). У большинства пациенток в обеих группах роды произошли в доношенном сроке. Однако преждевременные роды достоверно чаще встречались в группе юных (15,0 % и 8,0 % соответственно, ($p=0,046$)). Операция кесарева сечения так же чаще выполнялась у юных ($p=0,033$). Значимых различий между весом ($p=0,264$), ростом ($p=0,237$), оценкой по Апгар ($p=0,283$) среди новорожденных, рожденных матерями разного возраста, не выявлено.

Заключение. Беременные подростки имеют более ранний возраст менархе, более раннее начало половой жизни, никотиновую зависимость, отсутствие методов контрацепции, большинство из них не состоит в браке в сравнении с возрастной группой женщин 20–25 лет. Течение беременности у юных не отличалось от более старших женщин. Однако преждевременные и оперативные роды преобладали у юных. Антропометрические показатели и оценка по Апгар при рождении у новорожденных – одинаковые.

Ключевые слова: беременность; роды; состояние здоровья новорожденных; юные женщины.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа за счет средств обязательного медицинского страхования ГАУЗ КО Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, «Областной перинатальный центр».

Для цитирования:

Елгина С.И., Кондратова Л.А. Особенности течения беременности и исходы родов у юных женщин. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 72-78. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-72-78>

*Корреспонденцию адресовать:

Елгина Светлана Ивановна, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д.22а, e-mail: elginas.i@mail.ru
© Елгина С.И. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PREGNANCY COURSE AND BIRTH OUTCOMES
IN YOUNG WOMEN

SVETLANA I. YELGINA, ** LYUBOV A. KONDRATOVA

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Aim. To study the features of pregnancy and birth outcomes in young women.

Materials and Methods. We retrospectively analyzed birth histories of 400 women admitted to Regional Perinatal Center of Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital during 2015-2018. All patients were stratified according to their age (< 18 years and 20-25 years of age, n = 200 per group).

Results. Pregnant women < 18 years of age had earlier menarche and sexual intercourse as well as less frequent use of contraceptives as compared with those 20-25 years of age; the proportion of married pregnant women was 13.0% and 86.0% in the former and latter group, respectively. The vast majority (96.0%) of women < 18 years of age were primiparous, in comparison with 64.0% in those aged 20-25. First visit to the prenatal care center was registered at 23 and 7 weeks in younger and older age group, respectively. The prevalence of extragenital pathology in patients < 18 years of age was 9.0%. No significant differences in pregnancy

complications (gestational hypertension or preeclampsia) and placental insufficiency were found. Most of the patients in both groups had full-term labor, yet premature births and caesarean section were significantly more common in those < 18 years of age. There were no significant differences in weight, height, and Apgar scores among the newborns in regards to maternal age.

Conclusion. Despite pregnant adolescents are characterised by an earlier menarche, sexual intercourse, less frequent use of contraceptives and higher need in assisted delivery in comparison with parturient women of 20-25 years; however, age does not impact pregnancy course and birth outcomes.

Keywords: pregnancy, childbirth, newborn health, young women.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was funded by Regional Compulsory Medical Insurance Foundation.

◀ English

For citation:

Svetlana I. Yelgina, Lyubov A. Kondratova. Pregnancy course and birth outcomes in young women. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(2): 72-78. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-72-78>

****Corresponding author:**

Dr. Svetlana I. Yelgina, 22A, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: elginas.i@mail.ru
© Svetlana I. Elgina et al.

Введение

В последнее время репродуктивное здоровье молодежи стало особенно актуально в связи с вновь наметившейся неблагоприятной демографической ситуацией, снижением воспроизводства населения, ухудшением состояния здоровья детей и матерей [1-5]. Всемирная организация здравоохранения считает: оптимальный детородный возраст – промежуток от двадцати до тридцати лет. В 2018 году в России женщины рожали первенца в среднем возрасте 28,7 года. На состояние здоровья матери и ребенка могут оказать неблагоприятное влияние как ро-

ды до 18 лет, которые считаются ранними, так поздние – старше 35 лет [6-10].

В последние годы проблема беременности и родов у юных женщин остается актуальной. Первородящую женщину моложе 18 лет, не достигшую брачного возраста, называют юной.

Несмотря на множество работ, посвященных беременности у юных, единой точки зрения на течение ювенильной беременности и исходы родов в современной литературе нет [11-15]. Беременность у юных протекает в функционально незрелом организме, при неадекватных адаптационных механизмах, с высоким риском

осложнений для матери и плода, отличается особенностями от женщин более старшего репродуктивного возраста [16-20].

Цель исследования

Изучить особенности течения беременности, исходы родов для матери и плода у юных женщин.

Материалы и методы

Ретроспективно проанализированы истории родов 400 женщин в ГАУЗ КО Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, «Областной перинатальный центр», г. Кемерово, за период с 2015 по 2018 гг. Основная группа включала 200 девушек младше 18 лет, контрольная – 200 девушек в возрасте 20–25 лет. Оценивались экстрагенитальная патология, течение беременности, осложнения родов, состояние новорожденных детей.

Полученные данные были обработаны с помощью программы Statistica 6.0. Для антропометрических данных и оценке по Апгар рассчитывались среднеарифметические значения количественных показателей. Во всех процедурах статистического анализа критическим уровнем значимости различий принимали p равным и более 0,05.

Результаты

Возраст обследованных 1-й группы находился в пределах от 14 лет до 18 лет и составлял в среднем $17,1 \pm 0,79$ лет. Средний возраст женщин 2-й группы составил – $23,3 \pm 1,44$ лет. Женщины 2-й группы в 86,0 % случаев состо-

яли в официальном браке, в то время как подростки – только в 13,0 % случаев, 87,0 % – были не замужем ($p=0,026$). У девочек 1-й группы отмечен более ранний возраст первой менструации. Средний возраст менархе составил в группах $12 \pm 0,69$ и $15 \pm 0,44$ лет, соответственно ($p=0,034$). Для юных женщин характерно более раннее начало половой жизни (средний показатель 14,2 года), для 2-й группы – данный показатель оказался значительно выше (17,5 лет) ($p=0,042$). Девушки-подростки в 98,5 % случаев не использовали методы контрацепции, в то время как во 2-й группе не предохранялись лишь 22,0 % ($p=0,034$). Курящих среди юных беременных было в 10 раз больше, чем среди женщин 20–25 лет ($p=0,024$). Абсолютное большинство в 1-й группе были первобеременные (96,0 %), в то время как во 2-й группе первобеременными оказались лишь 64,0 % ($p=0,037$). Медицинские абортыв имели 2,0 % юных беременных, 2,0 % – предшествующие роды, женщины 20–25 лет имели абортыв в 18,0 % случаев, 7,0 % – выкидыши в анамнезе, 11,0 % – предшествующие роды. Юные беременные позднее обращались к акушеру-гинекологу в связи с беременностью, средний срок первой явки – 23 недели, во 2-й группе этот показатель в среднем – 7 недель ($p=0,017$). У девушек из 1-й группы значительно реже встречалась экстрагенитальная патология – в 9,0 % случаев против 34,0 % ($p=0,025$) (таблица 1).

Беременность у юных чаще осложнялась гестационным пиелонефритом и анемией. Такие осложнения беременности, как рвота беременных, угроза прерывания, редко встреча-

Таблица 1.

Экстрагенитальная патология у юных и женщин 20-25 лет

Table 1.

Extragenital pathology in women < 18 and 20-25 years of age

Экстрагенитальная патология <i>Extragenital pathology</i>	женщины <i>Women</i>				p-значение <i>p value</i>
	Группа 1 юные до 18 лет <i>< 18 years of age</i> (<i>n = 200</i>)		Группа 2 20–25 лет <i>20–25 years of age</i> (<i>n = 200</i>)		
	п	%	п	%	
Хронический пиелонефрит <i>Chronic pyelonephritis</i>	5	2,5	17	8,5	0,023
Сахарный диабет 1 тип <i>Type 1 diabetes mellitus</i>	1	0,5	3	6,0	0,042
Миопия <i>Myopia</i>	7	3,5	16	8,0	0,033
Гипотиреоз <i>Hypothyroidism</i>	5	2,5	15	7,5	0,025
Артериальная гипертензия <i>Arterial hypertension</i>	0	0	17	8,5	0,000

Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий между экстрагенитальной патологией у женщин в зависимости от возраста

лись у юных. Гестационный сахарный диабет в 15 раз чаще встречался в группе контроля. Значимых различий в осложнении беременности (гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, плацентарная недостаточность) у женщин двух групп не выявлено (таблица 2).

У большинства пациенток в обеих группах роды произошли в доношенном сроке. Однако преждевременные роды достоверно чаще встречались в группе юных (15,0 % и 8,0 % случаев соответственно). При оценке продолжительности родов между женщинами 1-й и 2-й групп значимых различий не выявлено ($p=0,246$). У юных роды чаще осложнялись аномалией родовой деятельности ($p=0,037$), однако травматизм (разрыв промежности, влагалища, шейки матки) встречался значительно реже ($p=0,018$). Патологическая кровопотеря чаще наблюдалась у подростков ($p=0,023$) (таблица 3).

Операция кесарева сечения так же чаще выполнялась у юных ($p<0,05$). Показания для оперативного родоразрешения отличались, у юных –

основными показаниями были аномалии родовой деятельности, тяжелая преэклампсия, в старшей возрастной группе – тяжелая преэклампсия и экстрагенитальная патология. Значимых различий между антропометрическими показателями, оценкой по Апгар среди новорожденных, рожденных матерями разного возраста, не выявлено (таблица 4).

Обсуждение

70,0 % ювенильных беременностей, как правило, заканчиваются медицинскими абортами (часто – после 12 недель беременности), 15,0 % – самопроизвольными выкидышами, 15,0 % – родами, как срочными, так и преждевременными [16-20]. Беременность у юной женщины, как правило, случайная (незапланированная) [21-24]. В 2018 году в России, число аборт у женщин до 17 лет составило 5300: 0,1 на 1000 женщин [25].

Число юных мам в мире составляет более 16 млн. человек, что соответствует 11,0 % от общего количества всех родов. У несовершеннолетних на частоту беременности приходится от

Осложнения беременности <i>Pregnancy complications</i>	женщины Women				р-значение <i>p value</i>
	Группа 1 юные до 18 лет < 18 years of age (n = 200)		Группа 2 20–25 лет 20–25 years of age (n = 200)		
	n	%	n	%	
Гестационная анемия Gestational anemia	124	62,0	78	39,0	0,041
Гестационный пиелонефрит Gestational pyelonephritis	34	17,0	15	7,5	0,043
Токсикоз беременных Toxicosis of pregnancy	27	13,5	66	33,0	0,027
Угроза прерывания беременности Threatened miscarriage	12	6,0	48	24,0	0,029
Гестационный сахарный диабет Gestational diabetes	1	0,5	15	7,5	0,015
Гестационная артериальная гипертензия Gestational hypertension	26	13,0	29	14,5	0,123
Преэклампсия Pre-eclampsia	24	12,0	28	14,0	0,233
Плацентарная недостаточность Placental insufficiency	180	90	185	92,5	0,204

Таблица 2.

Осложнения беременности у юных и женщин 20–25 лет

Table 2.

Pregnancy complications in women < 18 and 20–25 years of age

Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий между осложнениями беременности у женщин в зависимости от возраста

Таблица 3.

Осложнения родов
у юных и женщин
20–25 лет

Table 3.

Labour complications
in women < 18 and
20–25 years of age

Осложнения родов <i>Labour complications</i>	женщины <i>Women</i>				р-значение <i>p value</i>
	Группа 1 юные до 18 лет <i>< 18 years of age</i> (<i>n = 200</i>)		Группа 2 20-25 лет <i>20-25 years of age</i> (<i>n = 200</i>)		
	п	%	п	%	
Срочные роды <i>Emergency childbirth</i>	170	85,0	184	92,0	0,042
Преждевременные роды <i>Preterm birth</i>	30	15,0	16	8,0	0,046
Кесарево сечение <i>Caesarean section</i>	68	34,0	45	22,5	0,033
Оперативные пособия при родоразрешении <i>Assisted delivery</i>	11	5,5	9	4,5	0,041
Аномалии родовой деятельности <i>Abnormal labour</i>	64	32,0	28	14,0	0,037
Материнский травматизм <i>Maternal birth injuries</i>	31	15,5	57	28,5	0,018

Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий между осложнениями беременности у женщин в зависимости от возраста

Таблица 4.

Осложнения родов
у юных и женщин
20–25 лет

Table 4.

Labour complications
in women < 18 and
20–25 years of age

Состояние новорожденных <i>Newborn health status</i>	Новорожденные <i>Newborns</i>		p-значение <i>p value</i>
	Группа 1 юные до 18 лет < 18 years of age (n = 200)	Группа 2 20–25 лет 20–25 years of age (n = 200)	
	M ± m	M ± m	
Масса тела при рождении, г <i>Body weight at birth, g</i>	3112 ± 445	3243 ± 474	0,264
Рост при рождении, см <i>Height at birth, cm</i>	48,9 ± 2,28	49,6 ± 2,64	0,237
Оценка по Апгар <i>Apgar score</i>			
На первой минуте 1 st minute	7,9 ± 0,59	8,1 ± 0,51	0,278
Через пять минут 5 th minute	8,6 ± 0,91	8,4 ± 0,73	0,283

Примечание: p – достигнутый уровень значимости различий между антропометрическими показателями и оценкой по Апгар новорожденных у женщин в зависимости от возраста

143 случаев в странах Африки, до 2,9 на 1000 женщин – в Японии и Южной Корее. В Российской Федерации, наряду с общим снижением рождаемости, в 2018 году среди женщин моложе 17 лет коэффициент рождаемости составил 5,4 на 1000. Роды у женщин 15–17 лет из общего числа родов составили 0,71%: 11361 случаев из 1604 344 случаев. Вне брака родили 7563 женщины моложе 17 лет из 340364 несостоявших в браке [21].

Беременность у юных представляет медицинскую, психологическую, социальную и экономическую проблему. На поддержку несовершеннолетних матерей расходуются колоссальные средства.

По результатам нашего исследования медико-социальные особенности современных несовершеннолетних беременных женщин характеризуются высокой частотой хронической никотиновой зависимости, статусом незамужней,

ранним началом сексуальных отношений. При беременности у юных чаще встречаются анемия и инфекция мочевых путей. Однако в целом экстрагенитальная патология встречается реже. Реже встречаются такие осложнения беременности, как рвота беременных, угроза прерывания, гестационный сахарный диабет. Значимых различий в осложнениях беременности (гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, плацентарная недостаточность) у женщин двух групп не выявлено. Однако имеются различия течения родов у юных. У юных женщин чаще роды были преждевременными и

оперативными, больше патологическая кровопотеря. Несмотря на отсутствие различий средней продолжительности родов, родовой травматизм у юных был ниже.

Заключение

Течение беременности и исходы родов для состояния новорожденных у юных не отличались от более старших женщин. Однако преждевременные роды, осложненное течение родов в виде аномалий родовой деятельности, патологической кровопотери, оперативного родоразрешения, у юных были чаще.

Литература / References:

1. Romero L, Pazol K, Warner L, Cox S, Kroelinger C, Besera G, Brittain A, Fuller TR, Koumans E, Barfield W. Reduced disparities in birth rates among teens aged 15-19 years - United States, 2006-2007 and 2013-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;65(16):409-414. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6516a1>
2. Abebe AM, Fitie GW, Jember DA, Reda MM, Wake GE. Teenage Pregnancy and Its Adverse Obstetric and Perinatal Outcomes at Lemlem Karl Hospital, Tigray, Ethiopia, 2018. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:3124847. <https://doi.org/10.1155/2020/3124847>
3. Пестрикова Т.Ю., Пруд В.А. Современные особенности репродуктивного поведения молодежи Сахалинской области. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014;1:100-102 [Pestrikova TYu, Prud VA. Modern features of reproductive behavior among young people of sakhalin region. *Far East Medical Journal*. 2014;(1):100-102. (In Russ.)].
4. Турдалиева Б.С. Аибеметова Г.Е., Рамазанова М.А., Алтынбекова У.А., Досмаилова И. Проблема ранней беременности и аборт среди подростков и молодежи. *Вестник КазНМУ*. 2014;(2(4)):1-5. Ссылка активна на 14.04.2020 [Turdaliev BS, Aibemetova GE, Ramazanov MA, Altynbekova UA, Dosmailova I. The Problem of early pregnancy and abortion among adolescents and youth. *Vestnik KazNMU*. 2014;(2(4)):1-5. (In Russ.)] Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-ranney-beremennosti-i-abortov-sredi-podrostkov-i-molodezhi/viewer>. Accessed April 14, 2020.
5. Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Савицкий А.Г. Сравнительная характеристика течения беременности и родов у подростков и женщин среднего репродуктивного возраста. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2014;63(4):47-53 [Mikhailin ES, Ivanova LA, Savitsky AG. Comparative characteristics of pregnancy and childbirth in adolescents and women of middle reproductive age. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2014;63(4):47-53. (In Russ.)].
6. Кулавский В.А., Зиганшин А.М., Кулавский Е.В., Зиганшина Э.А. Медико-социальные проблемы преждевременных родов у девочек подростков. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2014;(3(58)):47-50 [Kulavskiy VA, Ziganshin AM, Kulavskiy EV, Ziganshina EA. The problem of premature births in the current population of adolescent girls. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2014;(3(58)):47-50. (In Russ.)].
7. Полтава Н.В. Репродуктивные установки и репродуктивное здоровье девочек-подростков Кыргызской Республики. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015;23(1):142-148 [Poltava NV. Reproductive behavior and reproductive health of adolescent girls of the Kyrgyz republic. *IP Pavlov russian medical biological herald*. 2015;23(1):142-148. (In Russ.)].
8. Daniels JP. Tackling teenage pregnancy in Colombia. *Lancet*. 2015;385(9977):1495-1496. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60738-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60738-3)
9. Jahromi LB, Umaña-Taylor AJ, Updegraff KA, Zeiders KH. Trajectories of developmental functioning among children of adolescent mothers: factors associated with risk for delay. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2016;121(4):346-363. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-121.4.346>
10. Akoh CC, Pressman EK, Cooper E, Queenan RA, Pillittere J, O'Brien KO. Prevalence and risk factors for infections in a pregnant adolescent population. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2017;30(1):71-75. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2016.08.001>
11. Ezegwui HU, Ikeako LC, Ogbuefi F. Obstetric outcome of teenage pregnancies at a tertiary hospital in Enugu, Nigeria. *Niger J Clin Pract*. 2012;15(2):147-50. <https://doi.org/10.4103/1119-3077.97289>
12. Wu WY, Li CR, Kuo CP, Chiang YC, Lee MC. The growth and development of children born to adolescent mothers in Taiwan. *Ital J Pediatr*. 2016;42(1):80. <https://doi.org/10.1186/s13052-016-0280-5>
13. Елгина С.И., Ушакова Г.А., Никулина Е.Н. Оценка репродуктивной системы и состояния овариального резерва у доношенных и недоношенных новорожденных девочек. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2016;1(3):39-45 [Yelgina Svetlana I, Ushakova Galina A, Nikulina Elena N. Reproductive system in full-term and preterm newborn girls. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016;1(3):39-45. (In Russ.)].
14. González-Andrade F, Saeteros-Cordero X. Pregnancy in adolescence and adverse neonatal outcomes in Ecuadorian mestizo newborns. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(2):216-223. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.11.004>
15. Fouelifack FY, Tameh TY, Mbong EN, Nana PN, Fouedjio JH, Fouogue JT, Mbu RE. Outcome of deliveries among adolescent girls at the Yaoundé central hospital. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:102. <https://doi.org/10.1186/1471-2393-14-102>
16. Debras E, Revaux A, Bricou A, Laas E, Tigaizin A, Benbara A, Carbillon L. [Obstetric and neonatal outcomes of adolescent pregnancies: a cohort study in a hospital in Seine-Saint-Denis France]. *Gynecol Obstet Fertil*. 2014;42(9):579-84. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2014.04.012>

17. Ganchimeg T, Ota E, Morisaki N, Laopaiboon M, Lumbiganon P, Zhang J, Yamdamsuren B, Temmerman M, Say L, Tunçalp Ö, Vogel JP, Souza JP, Mori R; WHO Multicountry Survey on Maternal Newborn Health Research Network. Pregnancy and childbirth outcomes among adolescent mothers: World Health Organization multicountry study. *BJOG*. 2014;121 Suppl 1:40-8. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12630>
18. Kirbas A, Gulerman HC, Daglar K. Pregnancy in adolescence: is it an obstetrical risk? *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29(4):367-71. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2015.12.010>
19. Sana Zahiruddin, Pushpa Chetandas, Sheikh Irfan Ahmed, Raheela Baloch. Obstetric and perinatal outcomes of teenage pregnant women attending a secondary hospital in Hyderabad. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;7(5):503-510. <https://doi.org/10.4236/ojog.2017.75052>
20. Sulaiman S, Othman S, Razali N, Hassan J. Obstetric and Perinatal Outcome in Teenage Pregnancies. *South African Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2013;19:74-77. Available at: <https://doi.org/10.7196/sajog.679>. Accessed: April 27, 2020.
21. Российский статистический ежегодник. 2018: стат. сб. Росстат. М., 2018. Ссылка активна на 24.04.2020 [Russian Statistical Yearbook 2018: Stat book. RosStat. Moscow; 2018. (In Russ.).] Available at: <https://www.gks.ru/storage/mediabank/year18.pdf>. Accessed: April 27, 2020.
22. Баринов С.В., Писклаков А.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Дудкова Г.В., Островская О.В., Фрикель Е.А., Дворецкая В.В., Дарбинян А.Э. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у женщин подросткового возраста Омского региона. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2018;14(4):23-31 [Barinov SV, Pisklakov AV, Shamina IV, Tirskeya YuI, Dudkova GV, Ostrovskaya OV, Frickel EA, Dvoretzskaya VV, Darbinyan AE. Features of pregnancy, labor, delivery and perinatal outcomes in female adolescents of the Omsk Region. *Pediatric and Adolescent Reproductive Health*. 2018;14(4): 23-31. (In Russ.).] <https://doi.org/10.24411/1816-2134-2018-14002>
23. Михайлин Е.С., Деменцов И.Б. Психологический аспект подростковой беременности. *Фундаментальные исследования*. 2015;(1-1):199-203 [Mikhaylin ES, Dementsov IB. Psychological aspects of teenage pregnancy. *Fundamental research*. 2015;(1-1):199-203. (In Russ.).]
24. Елгина С.И., Ушакова Г.А. Функциональное состояние репродуктивной системы новорожденных девочек при доношенной и недоношенной беременности. В сб.: *Клинические и фундаментальные аспекты репродуктивных проблем и здоровья женщины*. Материалы XV международной научно-практической конференции, 21-22 апреля 2011 г. Кемерово: Медицина и Просвещение; 2011. Ссылка активна на 24.04.2020 [Yelgina SI, Ushakova GA. THE Functioning (hormone indexes) of the Newborn girls' reproductive system in full-term (physiological) and preterm pregnancy. [Abstract]. In: *Klinicheskie i fundamental'nye aspekty reproduktivnykh problem i zdorov'ya zhenshchiny*. Materialy XV mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii. 21-22 aprelya 2011 g. Kemerovo: Meditsina i Prosveshchenie; 2011. (In Russ.).] Available at: [file:///C:/Users/79236/Desktop/130-130-PB%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/79236/Desktop/130-130-PB%20(1).pdf). Accessed: April 27, 2020.
25. Shah N, Rohra DK, Shuja S, Liaqat NF, Solangi NA, Kumar K, Kumar K, Ahuja KL, Azam SI, Khan N. Comparison of obstetric outcome among teenage and non-teenage mothers from three tertiary care hospitals of Sindh, Pakistan. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(10):963-7.

Сведения об авторах

Елгина Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: концепция, дизайн исследования, написание статьи.
ORCID: 0000-0002-6966-2681

Кондратова Любовь Андреевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии им. профессора Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).
Вклад в статью: сбор и обработка материала, анализ литературы.
ORCID: 0000-0002-2452-0049

Статья поступила: 01.04.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Svetlana I. Yelgina, MD, DSc, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6966-2081

Dr. Lyubov A. Kondratova, MD, Resident, Department of Obstetrics and Gynecology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed a literature analysis.

ORCID: 0000-0002-2452-0049

Received: 01.04.2020г.

Accepted: 29.05.2020г.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-79-86>

ИНЦИДЕНТНОСТЬ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ТЕРРИТОРИЯХ ОМСКОЙ И ОРЕНБУРГСКОЙ ОБЛАСТЕЙ – ОПИСАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

ШИРЛИНА Н.Г.¹ *, ВЯЛЬЦИН А.С.¹, СТАСЕНКО В.Л.¹, КЛИМУШКИН А.В.^{2,3}

¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Омск, Россия

²ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Оренбург, Россия

³ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», г. Оренбург, Россия

Резюме

Цель. Оценка инцидентности злокачественных новообразований на территориях Оренбургской и Омской областей.

Материалы и методы. Проанализированы данные статистических отчетов (форма 7) органов здравоохранения Омской и Оренбургской областей по заболеваемости населения злокачественными новообразованиями за период с 2009 по 2018 гг.

Результаты. Среднегодовое значение стандартизованного показателя инцидентности злокачественных новообразований на территории Оренбургской области за изученный период составило 273,0 ‰_{0000} . Аналогичный показатель был выявлен и на территории Омской области – 276,5 ‰_{0000} . На территории изучаемых регионов превалировала инцидентность злокачественных новообразований у мужского населения – как в «грубых», так и в стандартизованных показателях. Из общего числа случаев злокачественных новообразований на территории Оренбургской области за изучаемый период 46,8 % приходилось на долю мужского населения, в Омской области – 46,0%.

Заключение. Среднегодовое значение инцидентности злокачественных новообразований в Оренбургской и Омской областях не различалась как в грубых, так и в стандартизованных цифрах. Инцидентность злокачественных новообразований в Оренбургской и Омской областях имела умеренно выраженную тенденцию к росту (Тпр.1,4 и 1,6: % соответственно). Инцидентность злокачественных новообразований у городского населения Оренбургской области была выше, чем у сельского, при обратном соотношении в Омском регионе. Выявлены различия в темпах прироста инцидентности злокачественных новообразований среди мужского сельского населения Оренбургской и Омской областей за изучаемый 10-летний период.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, инцидентность, Омская область, Оренбургская область.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Ширлина Н.Г., Вяльцин А.С., Стасенко В.Л., Климушкин А.В. Инцидентность злокачественных новообразований на территориях Омской и Оренбургской областей – описательное исследование. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 79-86. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-79-86>

*Корреспонденцию адресовать:

Ширлина Наталья Геннадьевна, 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, 12, e-mail: shirlina.n@yandex.ru
© Ширлина Н.Г. и др.

ORIGINAL RESEARCH

CANCER INCIDENCE OVER THE LAST DECADE IN OMSK AND ORENBURG REGIONS: A DESCRIPTIVE STUDY

NATALIA G. SHIRLINA¹ **, ALEXEY S. VYALTSIN¹, VLADIMIR L. STASENKO¹, ALEXEY V. KLIMUSHKIN^{2,3}¹Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation²Orenburg State Medical University, Orenburg, Russian Federation³Orenburg Regional Clinical Oncological Dispensary, Orenburg, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To assess the incidence of malignancies in Omsk and Orenburg Regions.

Materials and Methods. We analyzed statistical reports (form # 7) from health authorities of Omsk and Orenburg Regions which contain the data on cancer incidence in the population during the last decade (2009-2018).

Results. The incidence of malignancies in Omsk and Orenburg Regions had a moderate upward trend. Cancer incidence in the urban population of Orenburg region was higher than in the corresponding rural population, with the opposite ratio in the Omsk region. Average long-term standardized incidence rate of malignancies in Omsk and Orenburg regions was 276,5 ‰ and 273,0

‰, respectively. Cancer incidence prevailed among the male population regardless of the indicator type. The prevalence of males across all patients was 46.0% and 46.8% in Omsk and Orenburg Region, respectively.

Conclusion. Average long-term indicators of cancer incidence in Orenburg and Omsk Regions do not differ; however, different incidence pattern was detected in urban and rural populations in these regions over the decade.

Keywords: malignant neoplasms, incidence, Omsk region, Orenburg region.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Dr. Natalia G. Shirlina., Alexey S. Vyaltzin, Vladimir L. Stasenko, Alexey V. Klimushkin. Cancer incidence over the last decade in Omsk and Orenburg regions: a descriptive study. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(2): 79-86. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-79-86>

**Corresponding author:

Dr. Natalia G. Shirlina, 12, Lenina Street., Omsk, 644099, Russian Federation, e-mail: shirlina.n@yandex.ru

© Natalia G. Shirlina et al.

Введение

Вследствие неинфекционных заболеваний (НИЗ) ежегодно преждевременно умирает более 16 млн человек. Такие данные приводятся в докладе специалистов Всемирной организации здравоохранения, призвавших международное сообщество принять необходимые меры для снижения бремени НИЗ [1].

Рак является второй из основных причин смерти в мире. В 2018 г. от этого заболевания умерли 9,6 млн человек. Злокачественные новообразования (ЗНО) становятся причиной практически каждой шестой смерти в мире. Около 70% случаев смерти от рака происходит в странах с низким и средним уровнем дохода.

Злокачественные новообразования занимают второе место в структуре заболеваемости населения Российской Федерации. Инцидентность этой патологии варьирует по территориям России.

В пятерку ведущих ЗНО в 2018 году у мужского населения Российской Федерации входят рак трахеи, бронхов, легких (16,9%), предстательной железы (14,9%), кожи (кроме меланомы) (10,2%), желудка (7,4%), ободочной кишки (6,6%) [2].

У женщин в число ведущих ЗНО в 2018 году в Российской Федерации входят рак молочной железы (20,9%), кожи (кроме меланомы) (14,6%), тела матки (8,0%), ободочной кишки (7,2%), шейки матки (5,2%) [2].

Показатели инцидентности характеризуют особенности распространенности среди населения факторов, ассоциированных с риском развития ЗНО.

Сравниваемые административные территории схожи по численности и плотности населения. Население Оренбургской области по данным Росстата, на 2020 год составляет 1 956 835 человек, плотность населения – 15,82 чел./км², городское население – 60,64 %. В Омской области по данным Росстата проживает 1 926 665 человек, плотность населения – 13,65 чел./км², городское население – 72,92 %.

Цель исследования

Оценка инцидентности злокачественных новообразований на территориях Оренбургской и Омской областей.

Материалы и методы

Проанализированы данные статистических отчетов (форма 7) органов здравоохранения Омской и Оренбургской областей по заболеваемости населения злокачественными новообразованиями за период с 2009 по 2018 гг.

Приводился расчет показателей инцидентности (на 100 тыс. населения), в том числе стандартизованных относительно «мирового» стандарта, 95 % доверительных интервалов, темпа прироста (снижения) за период.

Анализ данных осуществлялся с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

За период с 2009 по 2018 гг. на территории Оренбургской области было зарегистрировано 88990 случаев ЗНО, в Омской области – 87093 [2-12].

Среднегодовое значение инцидентности ЗНО в «грубых» показателях на территории Оренбургской области составил 439,6 ‰ (ДИ 95% 436,5÷442,7; Тпр.= +1,4%). В Омской области наблюдалась схожая тенденция при среднегодовом показателе в 439,7 ‰ (ДИ 95% 436,5÷442,9; Тпр. = +1,6%) (рисунок 1).

Среднегодовое стандартизованное значение инцидентности ЗНО на территории Оренбургской области за изученный период составило 273,0 ‰ (ДИ 95% 269,9÷276,1; Тпр.= + 0,7%). Аналогичный показатель на территории Омской области – 276,5 ‰ (ДИ 95% 273,3÷279,7; Тпр.= +1,0%) (рисунок 2).

Из всех зарегистрированных случаев злокачественных новообразований за период 2009–2018 гг. у населения Оренбургской области в городских поселениях было выявлено 61,5% случаев, у городского населения Омской области – 65,5%, в сельских районах – 38,5% и 34,5% случаев, соответственно. Следует отметить, что инцидентность ЗНО у городского населения Оренбургской области была выше, чем у сельского. В Омской области наблюдалась обратная ситуация (таблица 1).

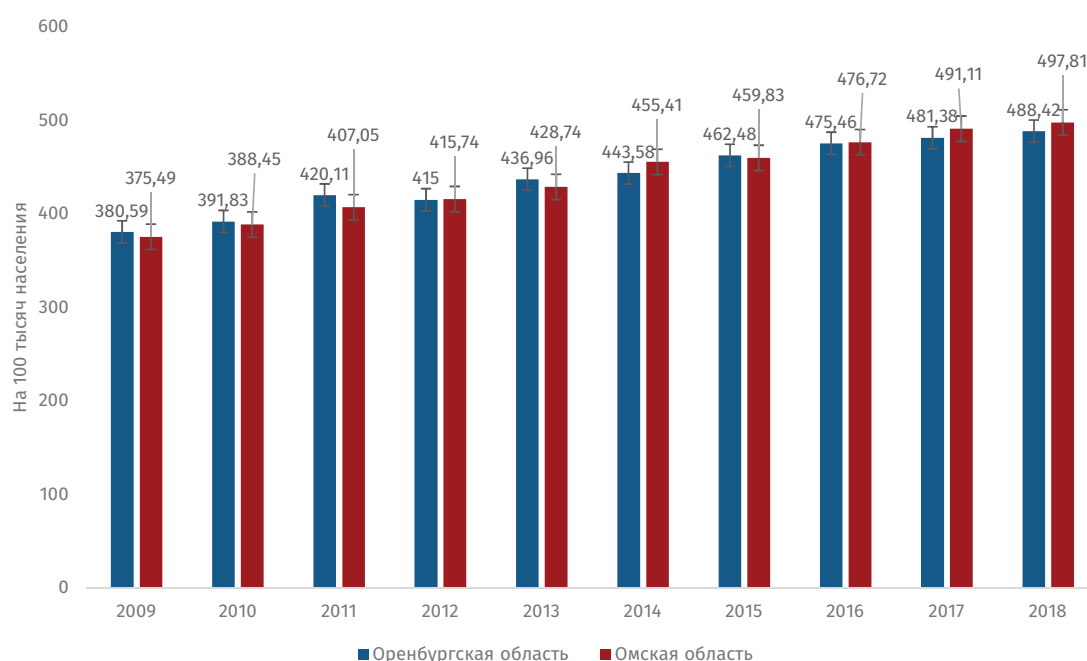


Рисунок 1.

Динамика инцидентности ЗНО на территориях Оренбургской и Омской областей за 2009–2018 гг. (на 100 тыс., «грубые» показатели)

Figure 1.

Dynamics of cancer incidence in Omsk and Orenburg Regions in 2009–2018 (per 100,000, crude incidence)

Рисунок 2.

Динамика стандартизованных показателей инцидентности ЗНО на территориях Оренбургской и Омской областей за 2009–2018 гг. (на 100 тыс., стандартизованные показатели)

Figure 2.

Dynamics of cancer incidence in Omsk and Orenburg Regions in 2009–2018 (per 100,000, standardised incidence)

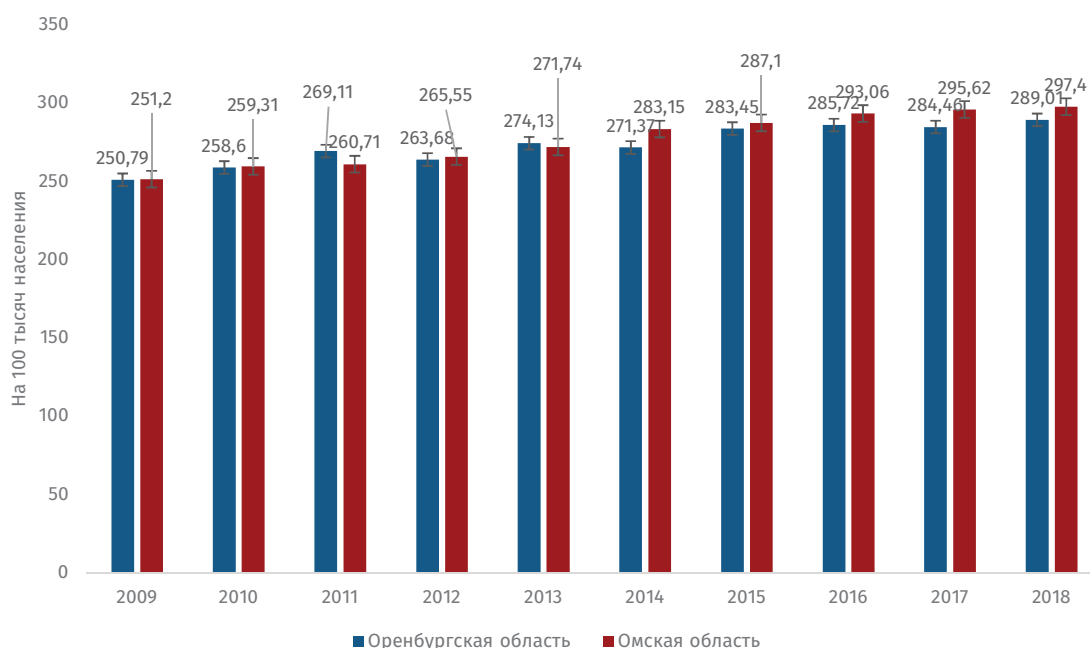


Таблица 1.

Динамика инцидентности ЗНО среди городского и сельского населения Оренбургской и Омской областей за 2009–2018 гг. (на 100 тыс., «грубые» показатели, оба пола)

Table 1.

Dynamics of cancer incidence for urban and rural population in Omsk and Orenburg Regions in 2009–2018 (per 100,000, crude incidence)

Годы Years	Городское население Urban population		Сельское население Rural population	
	Оренбургская область Orenburg region	Омская область Omsk region	Оренбургская область Orenburg region	Омская область Omsk region
2009	319,5	347,6	462,9	438,4
2010	485,6	349,9	265,6	475,5
2011	450,7	359,3	374,8	527,2
2012	423,9	380,6	401,9	503,9
2013	438,5	400,8	434,6	500,0
2014	472,6	433,7	400,2	511,3
2015	441,8	431,9	493,4	532,7
2016	507,4	440,7	427,6	571,6
2017	508,6	440,1	440,4	626,2
2018	510,5	442,5	444,8	628,8
Среднемноголетний показатель (95% ДИ) Average (95% confidence interval)	455,9 (433,1÷478,7)	402,7 (382,6÷422,8)	414,6 (393,9÷435,3)	531,6 (505,0÷558,2)
Тпр/сн.(%) Increment during the period (%)	1,5%	1,6%	1,1%	1,8%
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

На территории изучаемых регионов превалировала инцидентность ЗНО у мужского населения как в «грубых», так и в стандартизованных показателях (таблица 2, 3).

Из общего числа случаев ЗНО на территории Оренбургской области за изучаемый период 46,8 % приходилось на долю мужского населения, в Омской области – 46,0%.

Темпы прироста инцидентности ЗНО среди мужского городского населения Оренбург-

ской и Омской областей за 2009–2018 гг. (на 100 тыс., «грубые» показатели) составили 1,4% и 1,5% соответственно. Среднемноголетние показатели при этом составили по регионам соответственно 450,7 ‰ (ДИ 95% 428,2÷473,2) и 393,3 ‰ (ДИ 95% 373,6÷413,0), $p < 0,001$.

Динамика инцидентности ЗНО среди женского городского населения за изученный период также имела сходные тенденции: Оренбургская область, Тпр. = 1,5%, Омская область, Тпр.

Годы Years	Мужское население Male population		Женское население Female population	
	Оренбургская область Orenburg region	Омская область Omsk region	Оренбургская область Orenburg region	Омская область Omsk region
2009	391,8	377,36	370,8	373,89
2010	404,18	388,69	381,03	388,25
2011	414,75	414,4	424,76	400,74
2012	420,56	430,44	410,16	403,11
2013	438,63	417,16	435,5	438,69
2014	448,92	464,08	438,93	447,95
2015	467,3	460,03	458,28	459,66
2016	477,36	477,96	473,81	475,66
2017	477,74	494,21	484,56	488,43
2018	478,2	496,34	487,84	492,3
Среднемноголетний показатель (95% ДИ) Average (95% confidence interval)	441,9 (419,8÷464,0)	442,1 (420,0÷464,2)	436,6 (414,8÷458,4)	436,9 (415,1÷458,7)
Тпр/сн.(%) Increment during the period (%)	1,2%	1,6%	1,5%	1,8%
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 2.

Динамика инцидентности ЗНО среди мужского и женского населения Оренбургской и Омской областей за 2009–2018 гг. (на 100 тыс., «грубые» показатели)

Table 2.

Dynamics of cancer incidence for males and females in Omsk and Orenburg Regions in 2009–2018 (per 100,000, crude incidence)

Годы Years	Мужское население Male population		Женское население Female population	
	Оренбургская область Orenburg region	Омская область Omsk region	Оренбургская область Orenburg region	Омская область Omsk region
2009	315,82	306,3	219,57	228,01
2010	327,06	312,99	226,58	234,85
2011	323,67	323,01	244,83	232,59
2012	320,19	332,12	237,5	233,92
2013	328,91	318,83	247,27	252,87
2014	329,01	348,5	244,83	253,45
2015	340,37	343,02	258,09	262,93
2016	340,38	348,01	261,35	268,62
2017	334,99	354,04	262,88	269,89
2018	336,28	353,87	263,28	272,3
Среднемноголетний показатель (95% ДИ) Average (95% confidence interval)	329,7 (313,2÷346,2)	334,1 (317,4÷350,8)	246,6 (234,3÷258,9)	250,9 (238,4÷263,4)
Тпр/сн.(%) Increment during the period (%)	0,4%	0,8%	1,0%	1,1%
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Таблица 3.

Динамика инцидентности ЗНО среди мужского и женского населения Оренбургской и Омской областей за 2009–2018 гг. (на 100 тыс., «стандартизованные» показатели)

Table 3.

Dynamics of cancer incidence for males and females in Omsk and Orenburg Regions in 2009–2018 (per 100,000, standardized incidence)

= 1,6%, при среднемноголетних показателях 460,0 ‰ (ДИ 95% 437÷483) и 410,4 ‰ (ДИ 95% 389,9÷430,9) соответственно (p<0,001).

Обращает внимание различие в темпах прироста инцидентности ЗНО среди мужского сельского населения Оренбургской и Омской областей за изученный 10-летний пери-

од. Так, темп прироста в Оренбуржье составил 0,9%, тогда как в Прииртышье – в 2 раза больше (1,8%), при среднемноголетних показателях - 430,2 ‰ (ДИ 95% 408,7÷451,7) и 558,9 ‰ (ДИ 95% 531,0÷586,8; p<0,001).

Темп прироста инцидентности ЗНО среди женского сельского населения Оренбургской

областей за 2009–2018 гг. составил 1,4% при среднемноголетнем показателе 339,8 (ДИ 95% 339,8÷356,8), в то время как в Омской области Тпр. = 1,7% при среднемноголетнем показателе 506,3 (ДИ 95% 481,0÷531,6) ($p < 0,001$).

Структура инцидентности ЗНО сравниваемых регионов практически одинакова за исключением пятого места (рисунок 3, 4).

Рисунок 3.

Структура злокачественных новообразований населения Омской области за период 2009–2018 гг. (%)

Figure 3.

Structure of cancer incidence in the Omsk region during 2009–2018 (%)



Рисунок 4.

Структура злокачественных новообразований населения Оренбургской области за период 2009–2018 гг. (%)

Figure 4.

Structure of cancer incidence in the Orenburg region during 2009–2018 (%)

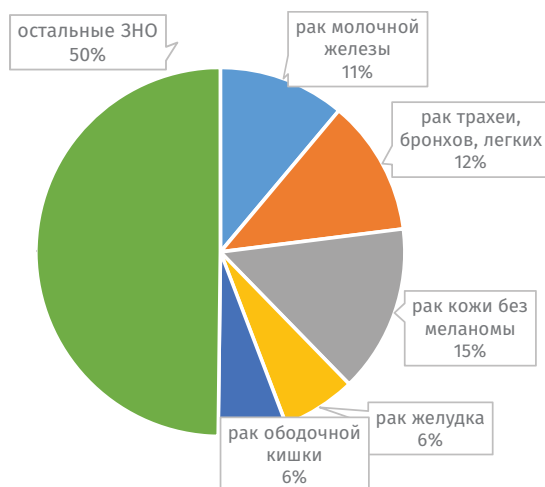
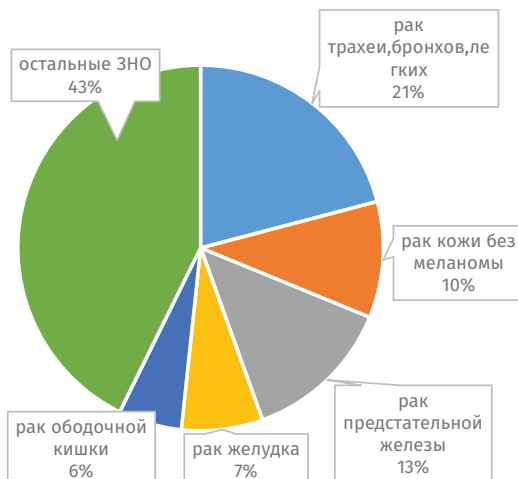


Рисунок 5.

Структура онкозаболеваемости мужского населения Омской области за период 2009–2018 гг. (%)

Figure 5.

Structure of cancer incidence in the male population of the Omsk region during 2009–2018 (%)



Структура онкозаболеваемости мужского населения Оренбургской и Омской областей одинакова по ведущим патологиям (рисунок 5, 6).

Структура заболеваемости ЗНО мужского и женского населения Оренбургской и Омской областей была одинакова по ведущим патологиям (рисунки 5–8).

Распределение случаев ЗНО по возрастам на территориях сравниваемых областей не различалось. Группами риска возникновения ЗНО являлись лица от 55 до 79 лет (рисунок 9).

Заключение

1. Среднемноголетние показатели инцидентности ЗНО в Оренбургской и Омской областях не различались как в грубых, так и в стандартизованных цифрах.

2. Инцидентность ЗНО в Оренбургской и Омской областях имела умеренно выраженную тенденцию к росту (Тпр.1,4 и 1,6: % соответственно).

3. Инцидентность ЗНО у городского населения Оренбургской области была выше, чем у сельского, при обратном соотношении в Омском регионе.

4. Выявлены различия в темпах прироста инцидентности ЗНО среди мужского сельского населения Оренбургской и Омской областей за изучаемый 10-летний период. Так, темп прироста в Оренбуржье составил 0,9%, тогда как в Омской области – 1,8%.



Рисунок 6.

Структура онкозаболеваемости мужского населения Оренбургской области за период 2009–2018 гг. (%)

Figure 6.

Structure of cancer incidence in the male population of the Orenburg region during 2009–2018 (%)

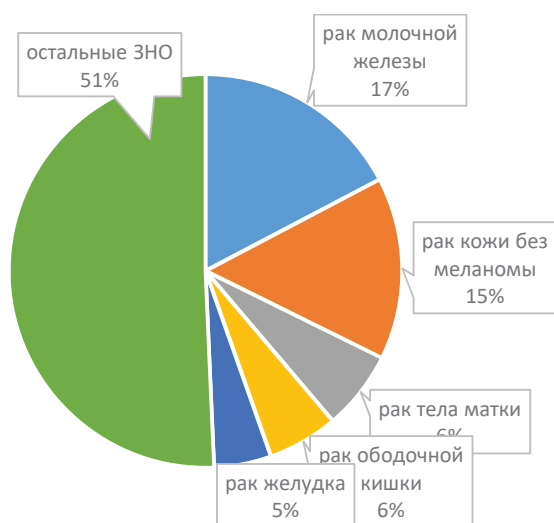


Рисунок 8.

Структура онкозаболеваемости женского населения Оренбургской области за период 2009-2018 гг. (%)

Figure 8.

Structure of cancer incidence in the female population of the Orenburg region during 2009-2018 (%)

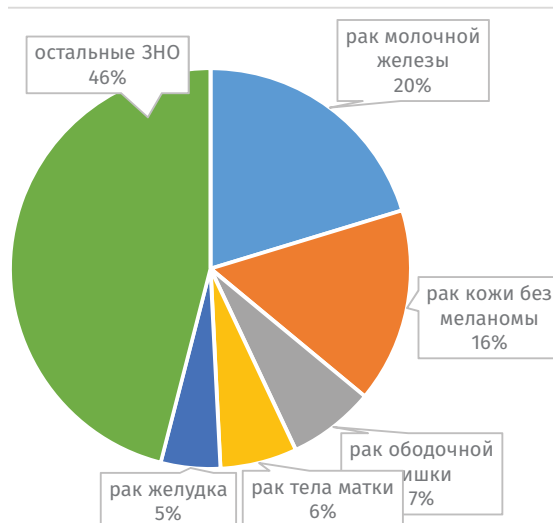


Рисунок 7.

Структура онкозаболеваемости женского населения Омской области за период 2009-2018 гг. (%)

Figure 7.

Structure of cancer incidence in the female population of the Omsk region during 2009-2018 (%)

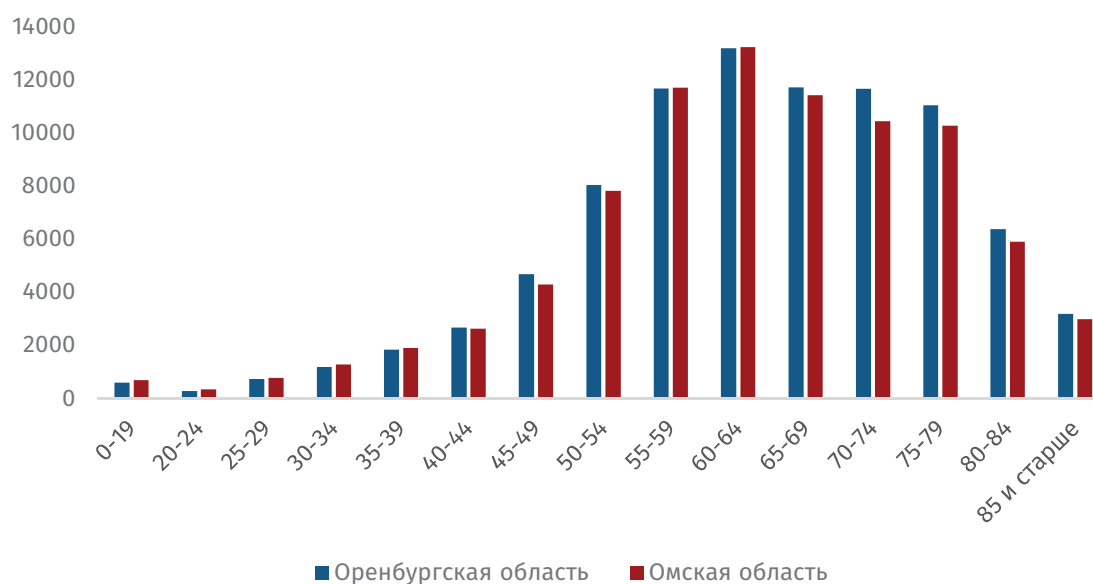


Рисунок 9.

Повозрастное распределение случаев ЗНО на территориях Оренбургской и Омской областей за 2009-2018 гг., оба пола (абс.)

Figure 9.

Age distribution of malignancies in Orenburg and Omsk regions during 2009-2018

5. Инцидентность ЗНО у мужского так и женского населения была значимо выше в Омской области.

6. Различий в структуре инцидентности ЗНО

на изученных территориях не выявлено.

7. Повозрастная инцидентность ЗНО была одинаковой в сравниваемых регионах.

Литература / References:

1. WHO. *World Cancer Report, 2014*. Bernard W. Stewart, Christopher P. Wild, editors. Lyon; 2014. Available at: <file:///C:/Users/toropova.ov/Downloads/World%20Cancer%20Report%20978928304435.pdf>. Accessed: 13/05/2020.
2. *Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019 [Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena - filial FGBU "NMIt's radiologii" Minzdrava Rossii, 2019. (In Russ.).]
3. *Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2017 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena - filial FGBU "NMIt's radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. (In Russ.).]
4. *Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность)*. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2017. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena - filial FGBU "NMIt's radiologii" Minzdrava Rossii, 2017. (In Russ.).]

- tors. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena - filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2017. (In Russ.).]
5. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2016 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena - filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2016. (In Russ.).]
 6. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2015 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena - filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2015. (In Russ.).]
 7. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2014 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena - filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2014. (In Russ.).]
 8. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2013 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena - filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2013. (In Russ.).]
 9. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2012 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena - filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2012. (In Russ.).]
 10. Злокачественные новообразования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2011 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2010 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena - filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2011. (In Russ.).]
 11. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2010 [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2009 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena - filial FGBU "NMITs radiologii" Minzdrava Rossii, 2010. (In Russ.).]
 12. Ширлина Н.Г., Стасенко В.Л., Ширинский В.А. Эпидемиологические проявления рака молочной железы на территории Омской области. Медицинский альманах. 2011;5(18):201-204 [Shirlina NG, Stasenko VL, Shirinskiy VA. The epidemiological signs of breast cancer on the territory of Omsk region. Meditsinskiy al'manakh. 2011;5(18):201-204. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Ширлина Наталья Геннадьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д.12).

Вклад в статью: сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

ORCID: 0000-0003-3523-9997

Вяльцин Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры топографической анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д.12).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала.

ORCID: 0000-0003-2569-438X

Стасенко Владимир Леонидович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д.12).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования, редактирование.

ORCID: 0000-0003-3164-8734

Климушкин Алексей Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры лучевой диагностики, лучевой терапии, онкологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (460000, Россия, г. Оренбург, ул. Советская, д. 6); главный врач ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер» (460021, Россия, г. Оренбург, пр. Гагарина, д. 11).

Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.

ORCID: 0000-0001-8601-9789

Статья поступила: 10.05.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Natalia G. Shirlina, MD, PhD, Associate Professor, Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: collected and processed the data; performed the statistical analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-3523-9997

Dr. Alexey S. Vyaltzin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; collected and processed the data.

ORCID: 0000-0003-2569-438X

Prof. Vladimir L. Stasenko, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology, Omsk State Medical University (12, Lenina Street, Omsk, 644099, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; manuscript editing.

ORCID: 0000-0003-3164-8734

Dr. Alexey V. Klimushkin, MD, PhD, Associate Professor, Department of Radiology, Radiation Therapy and Oncology, Orenburg State Medical University (6, Sovetskaya Street, Orenburg, 460000, Russian Federation); Chief Physician, Orenburg Regional Clinical Oncology Dispensary (11, Gagarin Avenue, Orenburg, 460021, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study.

ORCID: 0000-0001-8601-9789

Received: 10.05.2020

Accepted: 29.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-87-92>

РАК ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

СМИРНОВ А.В.*, МАГАРИЛЛ Ю.А., ШТЕРНИС Т.А.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

Цель. Изучить современные тенденции заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Кемеровской области.

Материалы и методы. Проведено описательное ретроспективное эпидемиологическое исследование на основе баз данных популяционного ракового регистра ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер» за 2010–2018 годы. Оценка статистической значимости различий проводилась с использованием критерия "Хи-квадрат" при уровне доверительных значений $p < 0,05$.

Результаты. С 2010 по 2018 гг. в Кемеровской области было зарегистрировано 4965 случаев рака предстательной железы, среднемноголетний стандартизованный показатель заболеваемости составил $50,08^{0}_{0000}$ (95% ДИ = 46,01; 54,43). На территории области выявлена тенденция к росту стандартизованной заболеваемости с $32,41^{0}_{0000}$ в 2010 году (95% ДИ = 28,76; 36,05) до $73,00^{0}_{0000}$ в 2018 году (95% ДИ = 67,86; 78,15) со среднегодовым темпом прироста 10,22% ($\chi^2 = 229,515$, $df = 1$, $p < 0,0001$). Большая доля заболевших приходится на старшую возрастную группу (70 лет и старше) – 48,17% в 2018 году. Обнаружена выраженная

неравномерность заболеваемости в разных регионах Кемеровской области. Стандартизованные показатели смертности увеличились с $9,24^{0}_{0000}$ в 2010 году (95% ДИ = 7,29; 11,19) до $28,83^{0}_{0000}$ в 2018 году (95% ДИ = 25,51; 32,15), среднегодовой темп прироста 13,99% ($\chi^2 = 9,180$, $df = 1$, $p = 0,002$). Компонентный анализ показал, что прирост случаев заболевания на 155,81% в первую очередь связан с действующими факторами риска (128,19%), чем с «постарением» населения (16,71%) или их совместным действием (10,91%).

Заключение. На всей территории Кемеровской области выявлена выраженная тенденция к росту заболеваемости и смертности от рака предстательной железы, обусловленная действующими факторами риска. Полученные данные могут быть использованы для разработки системы профилактических мероприятий.

Ключевые слова: эпидемиология, рак предстательной железы, заболеваемость, смертность.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования:

Смирнов А.В., Магарилл Ю.А., Штернис Т.А. Рак предстательной железы: динамика заболеваемости и смертности в Кемеровской области. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 87-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-87-92>

*Корреспонденцию адресовать:

Смирнов Алексей Валерьевич, 650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а, e-mail: alsmirnov_95@mail.ru
© Смирнов А.В. и др.

ORIGINAL RESEARCH

PROSTATE CANCER: MORBIDITY AND MORTALITY TRENDS IN KEMEROVO REGION

ALEXEY V. SMIRNOV**, YURIY A. MAGARILL, TATIANA A. SHTERNIS

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

Aim. To study current trends in the incidence and mortality of prostate cancer in Kemerovo Region.

Materials and Methods. We conducted a descriptive retrospective study by investigating cancer registry of Regional Clinical Oncology Dispensary collected in 2010-2018.

Results. During the study period, 4965 cases of prostate cancer have been documented. The average standardised incidence rate was 50,08⁰/₀₀₀₀ (95% CI = 46.01; 54.43). We detected a trend towards an increase in standardized incidence from 32.41⁰/₀₀₀₀ in 2010 (95% CI = 28.76; 36.05) to 73.00⁰/₀₀₀₀ in 2018 (95% CI = 67.86 – 78.15) with the average annual increment of 10.22% ($p < 0.0001$). A significant proportion of cases (48.17% in 2018) occurred in elderly (≥ 70 years). Standardized mor-

tality rates increased from 9.24⁰/₀₀₀₀ in 2010 (95% CI = 7.29; 11.19) to 28,83⁰/₀₀₀₀ in 2018 (95% CI = 25.51; 32.15), average annual increment 13.99% ($p = 0.002$). Component analysis showed that an incidence increase by 155.81% is primarily associated with existing risk factors (128.19%) rather than with population aging (16.71%) or their combined effect (10.91%).

Conclusion. Currently, there is a clear trend to increasing incidence and mortality from prostate cancer in Kemerovo Region, mainly due to existing risk factors.

Keywords: epidemiology, prostate cancer, morbidity, mortality.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

For citation:

Alexey V. Smirnov, Yuriy A. Magarill, Tatiana A. Shternis. Prostate cancer: morbidity and mortality trends in Kemerovo Region. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(2): 87-92. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-87-92>

****Corresponding author:**

Dr. Alexey V. Smirnov, 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: alsmirnov_95@mail.ru
© Alexey V. Smirnov et al.

Введение

Для современного здравоохранения урологические злокачественные новообразования (ЗНО) являются значительной проблемой. Большую долю среди них занимает рак предстательной железы (РПЖ): он стоит на втором месте по частоте встречаемости (1276106 новых случаев в 2018 году), а в структуре смертности от рака среди всего мужского населения он переместился с пятого места в 2012 году на третье в 2018 году, уступив раку легкого и раку желудка (358989 смертей от рака простаты в 2018 году) [1].

Рак предстательной железы выявляется у некоторых молодых мужчин, но риск заболевания значительно увеличивается с возрастом [2]. Наибольшее распространение рака простаты отмечено у людей старше 65 лет, средний возраст больных – 72 года [3].

Рак предстательной железы чаще всего регистрируется в социально развитых странах с высоким уровнем дохода и большой продолжительностью жизни населения: США, Канаде и в некоторых странах Европы, где он выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний [4]. В 2018 году стандартизированные показатели заболеваемости в таких странах составили

37,5⁰/₀₀₀₀ у развитых стран и 11,4⁰/₀₀₀₀ в странах со средним и низким качеством жизни [5].

В странах Северной Америки РПЖ занимает первое место (28,3%) в структуре заболеваемости от всех онкологических заболеваний мужского населения [6], стандартизованный показатель заболеваемости составляет 73,75⁰/₀₀₀₀ [7]. В структуре смертности мужчин от злокачественных новообразований он находится на втором месте – 9,4%, уступая раку лёгкого [8].

В Европе рак предстательной железы в настоящее время является наиболее распространенным видом рака у мужского населения: на его долю приходится 23% всех случаев рака – 62,1⁰/₀₀₀₀ [7] и 10% случаев смерти от него [9, 10].

В странах Центральной и Восточной Азии отмечается постоянный рост заболеваемости РПЖ. Однако уровень заболеваемости по сравнению с другими странами остаётся низким: он находится на 6-м месте после рака лёгких, желудка, печени, колоректального рака и рака пищевода [6]. Наибольшие уровни отмечены в Турции – 40,6⁰/₀₀₀₀, а самые низкие в Бангладеш и Непале – 1,5⁰/₀₀₀₀ [11].

В районе Океании рак предстательной железы в структуре мужской заболеваемости злока-

качественными новообразованиями находится на втором месте после немеланомного рака кожи [1]. Там, как и в США, подъем заболеваемости начался после распространения исследования на простат-специфический антиген (ПСА) в 1990-х годах. В Австралии в 2018 году уровень заболеваемости достиг $172,3^{0}_{0000}$ в Новой Зеландии – $92,2^{0}_{0000}$. Одновременно в этих странах отмечается высокая смертность от рака простаты, который по этому показателю уступает только раку лёгкого [12].

На территории Южной и Центральной Америки рак предстательной железы лидирует по заболеваемости, опережая даже рак лёгкого. Наибольшие уровни отмечены во Французской Гвиане – $147,1^{0}_{0000}$ и Бразилии – $91,4^{0}_{0000}$ [13]. В структуре смертности в Южной Америке он находится на втором месте после рака лёгкого и на первом месте в Центральной Америке [1].

В самом бедном регионе мира, в странах Африки, рак простаты по-прежнему встречается чаще, чем другие онкологические заболевания. В этом плане самым неблагополучным районом является Южная Африка, где он занимает ведущее место и в структуре онкологической смертности мужского населения [1]. Стандартизованные уровни заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Африке составляют $23,2^{0}_{0000}$ и $17,0^{0}_{0000}$ соответственно [14].

В 2018 году в России заболеваемость раком предстательной железы составила 41,45 на 100 тыс. человек и имеет тенденцию к росту. В структуре мужской заболеваемости злокачественными новообразованиями он стоит на втором месте (14,9%), уступая только раку лёгкого (16,9%). Начиная с 2004 года отмечено, что его темп прироста был наибольшим среди всех опухолей лиц мужского пола, а стандартизованный показатель заболеваемости с 2008 по 2018 годы вырос на 59,2% со среднегодовым темпом прироста 5,7%. Средний возраст больных, у которых впервые в жизни был установлен диагноз рака простаты, составил 69,5 лет. В структуре смертности рак предстательной железы занимает третье место (8,2%) после рака легкого (25,9%) и рака желудка (10,4%). Стандартизованный показатель смертности мужского населения составил $12,11^{0}_{0000}$ и за 10 лет вырос на 9,34% на фоне значительного снижения стандартизованного показателя смертности от остальных злокачественных новообразований (- 15,4%) [15].

Цель исследования

Изучить динамику заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Кемеровской области.

Материалы и методы

Выполнено описательное ретроспективное (2010–2018 гг.) эпидемиологическое исследование заболеваемости и смертности от рака предстательной железы в Кемеровской области. Данные были получены из базы популяционного ракового регистра ГБУЗ КО «Областной клинический онкологический диспансер» за 2010–2018 г.г. Для исключения влияния возрастной структуры населения на уровни заболеваемости и смертности были рассчитаны стандартизованные показатели методом прямой стандартизации. Оценка статистической значимости различий показателей проводилась с использованием критерия "Хи-квадрат" при уровне доверительных значений $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

С 2010 по 2018 гг. было зарегистрировано 4965 случаев заболеваний раком предстательной железы. «Грубый» показатель заболеваемости РПЖ за изучаемый период в Кемеровской области составил $44,25^{0}_{0000}$ (95% ДИ = 40,62; 48,05). Средний стандартизованный показатель заболеваемости РПЖ в Кемеровской области за 9 лет составил $50,08^{0}_{0000}$ (95% ДИ = 46,01; 54,43).

Многолетняя динамика заболеваемости мужского населения Кемеровской области от рака предстательной железы за период с 2010 по 2018 годы имела тенденцию к росту (**рисунк 1**). Стандартизованный показатель заболеваемости вырос с $32,41^{0}_{0000}$ (95% ДИ = 28,76; 36,05) в 2010 году до $73,00^{0}_{0000}$ (95% ДИ = 67,86; 78,15) в 2018 году со среднегодовым темпом прироста 10,22% ($\chi^2 = 229,515$, $df = 1$, $p < 0,0001$). Уравнение тренда многолетней динамики заболеваемости имеет вид $y = 5,1197x + 24,518$.

В 2010 году в Кемеровской области было зарегистрировано 340 новых случаев рака предстательной железы ($26,86^{0}_{0000}$).

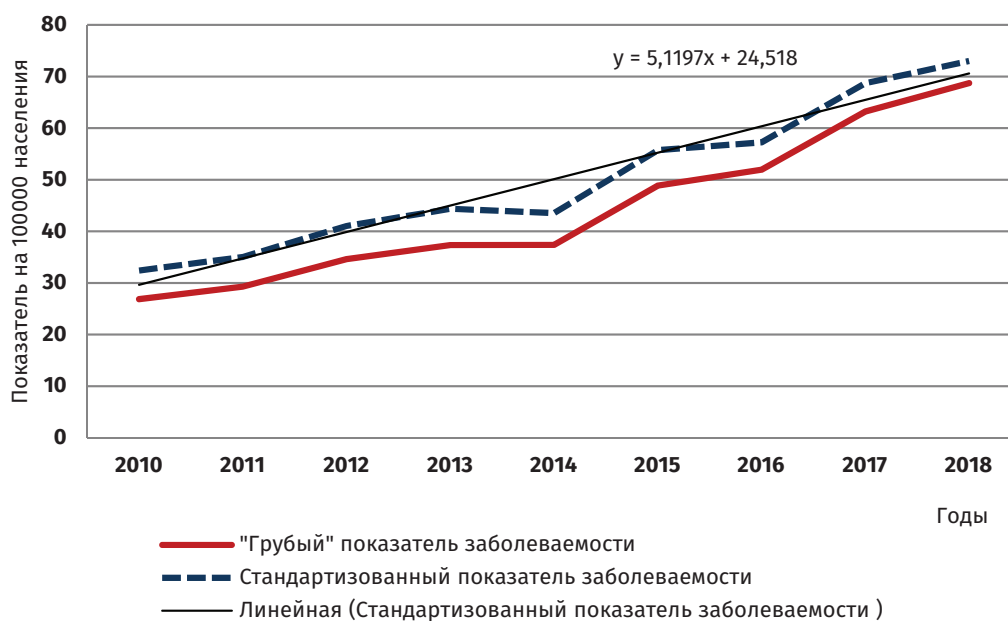
Анализ возрастной структуры заболеваемости раком предстательной железы в Кемеровской области показал связь частоты его возникновения со старением человека. Так, в 2018 году в Кемеровской области не было зарегистрировано случаев рака простаты у лиц моложе 40 лет. В остальных возрастных группах имеется выраженный рост удельного веса случаев по

Рисунок 1.

Многолетняя динамика заболеваемости раком предстательной железы в Кемеровской области с 2010 по 2018 гг. ($^0/_{0000}$)

Figure 1.

The long-term dynamics of the incidence of prostate cancer in the Kemerovo region from 2010 to 2018 ($^0/_{0000}$)



мере увеличения продолжительности жизни. Максимальную долю случаев составляют люди старше 70 лет – 48,17%. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом не отличался от такового по Российской Федерации и составлял 69,5 лет.

В структуре мужской заболеваемости злокачественными новообразованиями по Кемеровской области в 2010 году он занимал четвертое место (26,86 $^0/_{0000}$, 7,53% из 4154 больных раком) после рака трахеи, бронхов и лёгкого (78,67 $^0/_{0000}$, 22,66%), рака желудка (31,91 $^0/_{0000}$, 9,19%) и рака кожи без меланомы (30,91 $^0/_{0000}$, 8,9%, с меланомой – 34,37 $^0/_{0000}$, 9,9%). В 2018 году было зарегистрировано 847 новых случаев рака предстательной железы (68,71 $^0/_{0000}$).

Он поднялся на 2-е ранговое место (17,31% из 4894 больных раком) в структуре заболеваемости всеми злокачественными новообразованиями мужского населения, по-прежнему уступая раку трахеи, бронхов и лёгкого (77,79 $^0/_{0000}$, 19,59%), критерий $\chi^2 = 203,499$, $df = 1$, $p < 0,0001$. На 3-м месте был рак кожи без меланомы (31,64 $^0/_{0000}$, 7,97%, с меланомой – 35,94 $^0/_{0000}$, 9,05%). Рак желудка занял 4-е ранговое место (27,42 $^0/_{0000}$, 6,9%),

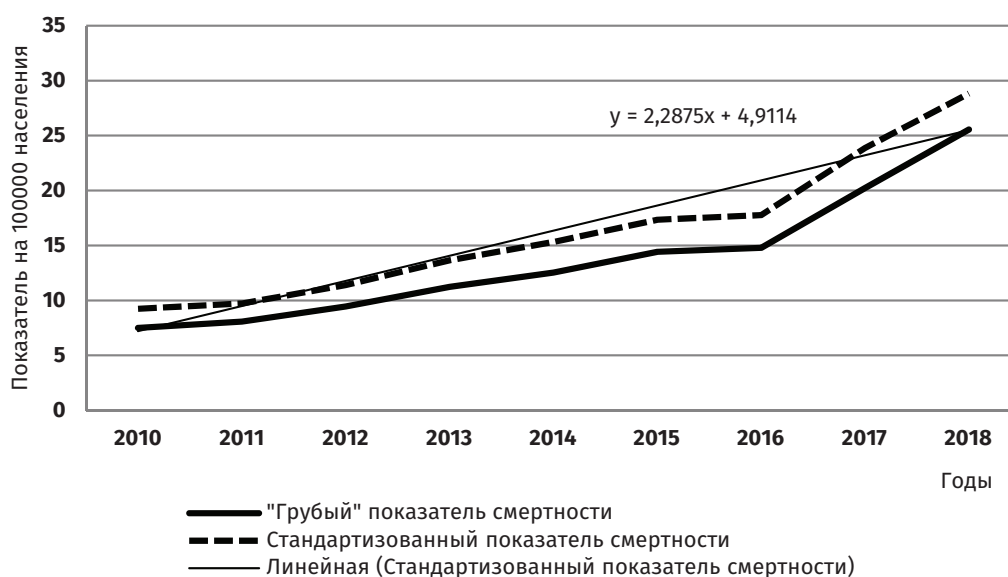
С 2010 по 2018 гг. в Кемеровской области от рака предстательной железы умерли 1544 человека. Годичная летальность в 2018 году составила 37,19% и по сравнению с 2010 годом увеличилась на 9,25% (2010 г. – 27,94%), критерий $\chi^2 = 9,180$, $df = 1$, $p = 0,002$.

Рисунок 2.

Многолетняя динамика смертности от рака предстательной железы в Кемеровской области с 2010 по 2018 гг. ($^0/_{0000}$)

Figure 2.

The long-term dynamics of mortality from prostate cancer in the Kemerovo region from 2010 to 2018 ($^0/_{0000}$)



Многолетняя динамика смертности от рака предстательной железы в Кемеровской области была аналогична динамике заболеваемости (рисунки 2). За анализируемые 9 лет в Кемеровской области наблюдался рост стандартизованного показателя смертности мужского населения с $9,24^{0/0000}$ (95% ДИ = 7,29; 11,19) в 2010 году до $28,83^{0/0000}$ (95% ДИ = 25,51; 32,15). Среднегодовой рост показателя составил $2,29^{0/0000}$, темп прироста – 13,99%. Линия тренда смертности описывается уравнением $y = 2,2875x + 4,9114$.

Наблюдалась выраженная территориальная неоднородность по заболеваемости раком предстательной железы. Во всех 18 районах области прослеживается тенденция к росту заболеваемости раком предстательной железы, в 11 из них темп прироста превышал среднеобластной. В целом по Кемеровской области темп прироста составил 10,22% со среднегодовым ростом показателя $5,11^{0/0000}$. В 2010 году в 8 райо-

нах области среднегодовой стандартизованный показатель заболеваемости превышал среднеобластной уровень ($32,41^{0/0000}$). В 2018 году количество районов, в которых среднегодовая заболеваемость превышала уровень по области ($73,00^{0/0000}$), увеличилось до 11.

Компонентный анализ заболеваемости показал, что общий прирост числа заболевших составил 155,81%. Из них 128,19% были связаны с действующими факторами риска, 16,71% приходится на изменение в возрастной структуре населения и 10,91% – на их аддитивное действие.

Заключение

В Кемеровской области наблюдается рост заболеваемости и смертности от рака предстательной железы. Рост заболеваемости и смертности связан с действующими факторами риска, которые требуют дальнейшего изучения для разработки системы профилактических мероприятий.

Литература / References:

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941-1953. <https://doi.org/10.1002/ijc.31937>
2. Bell KJ, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749–1757. <https://doi.org/10.1002/ijc.29538>
3. Daniyal M, Siddiqui ZA, Akram M, Asif HM, Sultana S, Khan A. Epidemiology, etiology, diagnosis and treatment of prostate cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(22):9575-9578. DOI:10.7314/apjcp.2014.15.22.9575
4. Teoh JYC, Hirai HW, Ho JMW, Chan FCH, Tsoi KKF, Ng CF. Global incidence of prostate cancer in developing and developed countries with changing age structures. *PLoS One*. 2019;14(10):e0221775. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221775>
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
6. Оспанов Е.А., Адылханов Т.А., Токанова Ш.Е., Семенова Ю.М., Даулетьярова М.А., Мур М.А., Кабыкенов А.А., Сабеков Е.О., Раисов Д.Т. Эпидемиология рака предстательной железы в Семейском регионе Восточно-Казахстанской области. *Наука и здравоохранение*. 2018. 20(3):32-44 [Osmanov EA, Adylkhanov TA, Tokanova ShE, Dauletyarova MA, Moore MA, Kabikenov AA, Sabekov EO, Raisov DT. Epidemiology of prostate cancer in Semey region of East Kazakhstan region. *Science & Healthcare*. 2018;20(3):32-44. (In Russ.).]
7. Prashanth R. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63-89. <https://doi.org/10.14740/wjon1191>
8. Rebecca LS, Kimberly DM, Ahmedin J. Cancer statistics, 2019. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2019;69(1):7-34. <https://doi.org/10.3322/caac.21551>
9. Smith-Palmer J, Takizawa C, Valentine W. Literature review of the burden of prostate cancer in Germany, France, the United Kingdom and Canada. *BMC Urol*. 2019;19(1):19. <https://doi.org/10.1186/s12894-019-0448-6>
10. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018;103:356-387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
11. Kimura T, Egawa S. Epidemiology of prostate cancer in Asian countries. *Int J Urol*. 2018;25(6):524-531. <https://doi.org/10.1111/iju.13593>
12. Earnest A, Evans SM, Sampurno F, Millar J. Forecasting annual incidence and mortality rate for prostate cancer in Australia until 2022 using autoregressive integrated moving average (ARIMA) models. *BMJ Open*. 2019;9(8):e031331. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031331>
13. Sierra MS, Soerjomataram I, Forman D. Prostate cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44(1):131-140. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.06.010>
14. Adedoye D, David RA, Aderemi AV, Iseolorunkanmi A, Oyedokun A, Iweala EE J, Omeregbe N, Ayo CK. An Estimate of the Incidence of Prostate Cancer in Africa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153496>
15. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019:4-142 [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV, editors. M: MNIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2019:4-142. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Смирнов Алексей Валерьевич, аспирант кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д.22а).
Вклад в статью: сбор и обработка материала, написание текста.
ORCID: 0000-0003-3897-2326

Магарилл Юрий Абрамович, кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д.22а).
Вклад в статью: концепция и дизайн исследования.
ORCID: 0000-0003-2388-6986

Штернис Татьяна Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения и медицинской информатики, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д.22а).
Вклад в статью: статистическая обработка данных.
ORCID: 0000-0002-6045-2151

Статья поступила: 19.05.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Alexey V. Smirnov, MD, PhD Student, Department of Epidemiology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: collected and processed the data; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0003-3897-2326

Dr. Yuriy A. Magarill, MD, PhD, Head of the Department of Diagnostic Radiology, Radiotherapy and Oncology, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: conceived and designed the study.
ORCID: 0000-0003-2388-6986

Dr. Tatiana A. Shternis, MD, PhD, Associate Professor, Department of Public Health and Medical Informatics, Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056, Russian Federation).
Contribution: performed the statistical analysis.
ORCID: 0000-0002-6045-2151

Received: 19.05.2020

Accepted: 29.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-93-100>

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С РЕФРАКТЕРНОЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

ЦУКАНОВ В.В.*, ВАСЮТИН А.В., ТОНКИХ Ю.Л.

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» (ФИЦ КНЦ СО РАН), обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (НИИ МПС), г. Красноярск, Россия

Резюме

Выполнен обзор литературы, посвященный современным представлениям о диагностике и лечении рефрактерной к ингибиторам протонной помпы (ИПП) гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). К рефрактерной ГЭРБ относят недостаточный ответ на назначение два раза в сутки ИПП в течение 8 недель терапии при наличии патологического гастроэзофагеального рефлюкса. У лиц с рефрактерной ГЭРБ часто наблюдается некий рефлюкс в пищевод и отсутствие связи симптомов с эпизодами рефлюкса. В развитых странах частота рефрактерной ГЭРБ составляет 30-40% от общего количества пациентов, получающих ИПП. Для диагностики рефрактерной ГЭРБ применяют внимательный анализ симптомов, эзофагогастроскопию с морфологическим исследованием и рН-импедансометрию, позволяющую установить связь симптомов с эпизодами рефлюкса. Важным вопросом является дифференциальная диагностика функциональной изжоги, гиперчувствительности пищевода к рефлюксу и неэрозивной рефлюксной болезни. По результатам рН-импедансометрии для функциональной изжоги характерно нормальное время с рН ниже 4 в пищеводе и отсутствие

связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ. Гиперчувствительность пищевода к рефлюксу диагностируется при нормальной кислотной экспозиции в пищеводе и наличии связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ. Для верификации диагноза неэрозивной рефлюксной болезни достаточно регистрации патологической кислотной экспозиции в пищеводе (общее время с рН в пищеводе ниже 4 больше 6%). Лечение включает модификацию диеты и образа жизни для снижения веса у больных с ожирением, оптимизацию назначения ИПП, при необходимости применение альгината, прокинетиков, баклофена и других препаратов. Хирургические методы лечения при наличии показаний и квалифицированного обследования широко применяются и дают хорошие результаты.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, диагностика, лечение, ингибиторы протонной помпы.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Собственные средства.

Для цитирования:

Цуканов В.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Современные аспекты ведения пациентов с рефрактерной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 93-100. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-93-100>

*Корреспонденцию адресовать:

Цуканов Владислав Владимирович, 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3-2, e-mail: gastro@imprn.ru
© Цуканов В.В. и др.

REVIEW ARTICLE

CURRENT MANAGEMENT OF PROTON PUMP INHIBITOR-REFRACTORY GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

VLADISLAV V. TSUKANOV**, ALEXANDER V. VASYUTIN, YULIA L. TONKIKH

Research Institute for Medical Problems in the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation

English ►

Abstract

Here we review current concepts in diagnosis and treatment of proton pump inhibitor (PPI)-refractory gastroesophageal reflux disease (PPI-GERD) which includes an insufficient response to daily PPI 8-week therapy in combination with pathological gastroesophageal reflux. Patients with PPI-GERD frequently suffer from non-acidic and asymptomatic gastroesophageal reflux. In developed countries, PPI-GERD accounts for 30-40% of all patients receiving PPIs. Diagnosis of PPI-GERD is performed by means of clinical anamnesis, esophagogastrosopy and impedance-pH monitoring. PPI-GERD needs to be differentiated with functional heartburn, reflux hypersensitivity and nonerosive reflux disease. Functional heartburn is characterised by reference time with a esophageal pH < 4 and the absence of a link between reflux

episodes and GERD symptoms. Reflux hypersensitivity is diagnosed with normal esophageal acid exposure and association of reflux episodes with symptoms of GERD. Nonerosive reflux disease can be diagnosed solely by evaluating pathological acid exposure (pH < 4 for > 6% of the time). Treatment of PPI-GERD includes diet and lifestyle modification to reduce weight in obese patients, optimization of PPI use, and administration of alginate, prokinetics, baclofen and other drugs. Surgical treatment is also widely used and provide good results.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, diagnosis, treatment, proton pump inhibitors.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project

For citation:

Vladislav V. Tsukanov, Alexander V. Vasyutin, Yulia L. Tonkikh. Current management of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(2): 93-100. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-93-100>

****Corresponding author:**

Dr. Vladislav V. Tsukanov, 3G, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, e-mail: gastro@impr.ru
© Vladislav V. Tsukanov et al.

Введение

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) проявляется классическими симптомами в виде изжоги и/или регургитации [1]. Типичными клиническими формами ГЭРБ являются эзофагит, неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) и пищевод Барретта [2]. ГЭРБ характеризуется высокой распространенностью, которая колеблется в развитых странах от 18% до 28% [3], и значительным снижением качества жизни пациентов [4]. Расходы на лечение пациентов с этой патологией в США ежегодно составляют 9–10 миллиардов долларов [5]. В последние годы установлено, что около 30% больных с заболеваниями пищевода не полно-

стью отвечают на терапию ингибиторами протонной помпы (ИПП) [6], которые являются самой эффективной группой препаратов для лечения ГЭРБ [7].

Определение ГЭРБ, рефрактерной к ингибиторам протонной помпы

Рефрактерная к ИПП ГЭРБ определяется наличием патологических симптомов, приносящих беспокойство пациенту, при назначении ИПП 2 раза в сутки в течение 8 недель в случае документированного патологического гастроэзофагеального рефлюкса [8]. Следует заметить, что предыдущее определение предусматривало неответ симптомов ГЭРБ на применение ИПП в течение 12 недель [9].

Распространенность рефрактерной ГЭРБ

Ряд исследований утверждает, что неполный ответ на ИПП регистрируется у одной трети пациентов с ГЭРБ [10, 11]. По данным наблюдения 71 812 человек установлено, что 30,9% лиц имели еженедельные симптомы ГЭРБ. Среди 3 229 больных, ежедневно принимавших ИПП, 54,1% лиц отмечали персистирующие симптомы ГЭРБ. С рефрактерной ГЭРБ были ассоциированы женский пол, латиноамериканское происхождение, наличие синдрома раздраженного кишечника или болезни Крона [12].

Патофизиология рефрактерной ГЭРБ

Развитие рефрактерной ГЭРБ может быть связано с недостаточным комплаенсом и ошибками в назначении ИПП, преобладанием слабокислого рефлюкса ($\text{pH} > 4,0$), персистирующей регургитацией значительных объемов некислого рефлюксата и гиперчувствительностью пищевода [13]. Дополнительными факторами, влияющими на развитие рефрактерной ГЭРБ, могут быть снижение функции нижнего пищеводного сфинктера, ухудшение клиренса пищевода, нарушение резистентности эпителия в пищеводе, ухудшение моторной функции желудка, образование «кислотного кармана» в гастро-эзофагальном соединении [14].

Явление кислотного кармана было впервые описано в 2001 г. J. Fletcher et al. В соответствии с определением этих авторов, кислотный карман является постпрандиальным феноменом и заключается в образовании слоя вновь секретированной кислоты в верхней части пи-

щечевого химуса в непосредственной близости от нижнего пищеводного сфинктера [15]. В более современных работах было показано, что образование кислотного кармана может быть ключевым фактором, определяющим границу между пациентами с ГЭРБ и здоровыми лицами [16]. Сейчас принято считать, что кислотный карман имеет важное клиническое значение как резервуар кислоты для гастроэзофагального рефлюкса, обуславливающего ацидификацию слизистой нижней трети пищевода в постпрандиальный период. Персистирование кислотного кармана может приводить к недостаточной эффективности ИПП [17].

Полиморфизм в системе CYP2C19 может влиять на метаболизм ИПП и обуславливать снижение их эффективности у быстрых метаболизаторов [18]. Следует подчеркнуть, что различные клинические варианты ГЭРБ имеют значительную амплитуду ответа на лечение. Наибольшая эффективность применения ИПП наблюдается у больных эзофагитом. Хороший ответ на кислотосупрессивные препараты отмечают только у 60% пациентов с НЭРБ и у 25% лиц с хроническим кашлем (**рисунок 1**) [19].

Следует учитывать, что патогенез ГЭРБ у лиц пожилого возраста имеет выраженные особенности, заключающиеся в преобладании нарушений моторики и в меньшем значении кислотного рефлюкса, что может детерминировать рефрактерность патологии пищевода к ИПП [7]. Основные причины развития рефрактерной ГЭРБ указаны на **рисунке 2** [20].



Рисунок 1.

Эффективность ИПП при лечении различных клинических вариантов ГЭРБ [19].

Figure 1.

The efficiency of PPIs in treatment of different clinical GERD variants [19].

Рисунок 2.

Причины рефрактерных симптомов ГЭРБ [20].

Figure 2.

Causes of PPI-GERD [20].



Диагностика рефрактерной ГЭРБ

Важное значение для диагностики имеет анализ симптомов. Определение изжоги является достаточно сложным. У многих пациентов требуется внимательная дифференциальная диагностика изжоги с эпигастральным жжением, болью в горле и ишемической болезнью сердца [21]. Пациенты с регургитацией отвечают на ИПП значительно реже, чем лица с изжогой. Лица с перекрестом ГЭРБ с диспепсией и синдромом раздраженного кишечника являются более резистентными к лечению ИПП в сравнении с лицами, у которых нет синдрома перекреста [22]. Следует привести определение функциональной изжоги, которое содержится в Римских критериях IV: это ощущение ретростерального жжения, которое рефрактерно к оптимальной антисекреторной терапии

при отсутствии доказательства патологического гастроэзофагеального рефлюкса, гистологических изменений в слизистой оболочке пищевода и значительных нарушений моторики [23]. Необходимо учитывать высокую частоту внепищеводных синдромов у пожилых больных ГЭРБ. Диагностика этих проявлений описана в одной из наших работ [24].

Ведущее значение для определения связи симптомов с рефлюксом в настоящее время имеет комбинация эндоскопии и рН-импедансометрии [25]. В Лионском консенсусе приводятся данные, позволяющие оценить наличие патологического гастроэзофагеального рефлюкса. К объективным показателям этой патологии относится диагностика выраженного эзофагита, длинного сегмента пищевода Барретта, пептическая стриктура пищевода и общее время рН в пищеводе ниже 4,0 более 6% (рисунок 3).

Во время рН-импедансометрии рекомендуется также определять индекс симптомов (symptom index – SI), который описывает долю симптомов, связанных с эпизодами рефлюкса. SI выше 50% обосновывает ассоциацию симптомов и рефлюкса. Другим важным показателем является вероятность ассоциации симптомов (symptom association probability – SAP), который обосновывает неслучайность связи между симптомом и эпизодами рефлюкса. SAP выше 95% указывает на объективность связи [26]. Британское общество гастроэнтерологов

Рисунок 3.

Интерпретация результатов исследований пищевода у больных ГЭРБ [26].

Figure 3.

Examination of the esophagus in patients with GERD [26].

	Эндоскопия	рН или рН-импеданс
Убедительные доказательства патологич. рефлюкса	Эзофагит C и D степени по LA Длинный сегмент киш. Барретта Пептическая стриктура пищевода	Время кислотной экспозиции (ВКЭ) >6%
Пограничные или неубедительные доказательства	Эзофагит A и B степени по LA	ВКЭ 4-6% 40-80 эпизодов рефлюкса
Добавочные или поддерживающие доказательства	Гистология (оценка) Электронная микроскопия (расшир. межкл. пространства) Низкий импеданс слизистой	Ассоциация рефлюкс-симптомов >80 эпизодов рефлюкса Низкий MNBI Низкий PSPWI
Доказательства против патологич. рефлюкса		ВКЭ <4% <40 эпизодов рефлюкса

Примечания: MNBI – средний ночной базовый импеданс; PSPWI – пострефлюксная перистальтическая волна, вызванная глотанием; LA – Лос-Анджелесская классификация.

MNBI – mean nocturnal baseline impedance; PSPWI – post-reflux swallow-induced peristaltic wave index; LA – Los Angeles Classification.

в рекомендациях, опубликованных в 2019 г., показало, что рН-импедансометрия необходима для определения связи рефлюкса с изжогой или регургитацией (раздел 2.9); для регистрации ассоциации грудной боли и респираторных синдромов с рефлюксом (раздел 2.10) у лиц, не отвечающих на прием ИПП 2 раза в сутки, или пациентов, готовящихся к антирефлюксной хирургии (раздел 2.12) [27]. Следует обратить особое внимание на необходимость выполнения этих рекомендаций для отечественных хирургов, которые в большинстве случаев принимают решение об оперативном лечении ГЭРБ без применения рН-импедансометрии. Российская гастроэнтерологическая ассоциация поддерживает вышеприведенный подход, заключающийся в применении изучения клинической симптоматики, эндоскопии и рН-импедансометрии для диагностики рефрактерной ГЭРБ [28].

Важным вопросом является дифференциальная диагностика функциональной изжоги, гиперчувствительности пищевода к рефлюксу и НЭРБ. Следует подчеркнуть, что во всех случаях пациентов беспокоят симптомы ГЭРБ (прежде всего изжога), а на эндоскопическом исследовании пищевода с биопсией не определяются патологические изменения (эрозии, язвы, метаплазия, стриктуры). По результатам рН-импедансометрии для функциональной изжоги характерно нормальное время с рН ниже 4 в пищеводе и отсутствие связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ. Гиперчувствительность пищевода к рефлюксу диагностируется при нормальной кислотной экспозиции в пищеводе и наличии связи эпизодов рефлюкса с симптомами ГЭРБ. Для верификации диагноза НЭРБ достаточно регистрации патологической кислотной экспозиции в пищеводе (общее время с рН в пищеводе ниже 4 больше 6%; **рисунок 4**) [23].

Лечение рефрактерной ГЭРБ

Больным с ГЭРБ показаны модификация диеты и образа жизни для снижения веса и подъем головного конца кровати [29]. Дыхательная гимнастика способствует тренировке диафрагмы и может улучшать клиническое течение ГЭРБ [30].

Первой ступенью ведения больных с рефрактерной ГЭРБ является оптимизация назначения ИПП, которая включает применение препарата 2 раза в день и подбор эффективного антисекреторного препарата [31]. Некоторые ис-



Рисунок 4.

Алгоритм дифференциальной диагностики функциональной изжоги, НЭРБ и гиперчувствительности к рефлюксу [23].

Figure 4.

Algorithm for the differential diagnosis of functional heartburn, nonerosive reflux disease and reflux hypersensitivity [23].

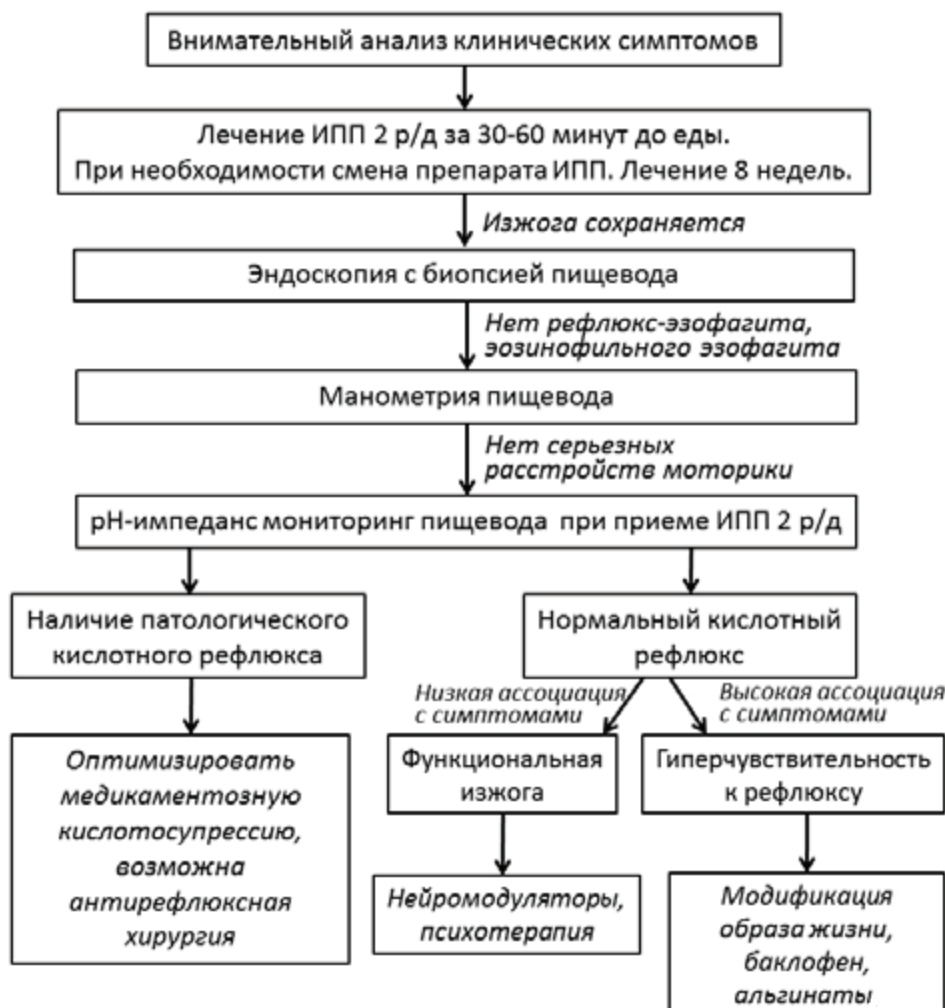
следования показывают, что дополнительные назначения альгината совместно с ИПП могут улучшать контроль над симптомами у больных с рефрактерной ГЭРБ [32]. Прокинетики рационально применять для лечения рефрактерной ГЭРБ с целью увеличения давления нижнего пищеводного сфинктера, повышения клиренса пищевода и стимулирования опорожнения желудка [33]. Высказывается мнение, что определенной активностью по уменьшению количества релаксаций нижнего пищеводного сфинктера у пациентов с рефрактерной ГЭРБ обладает баклофен [34]. В пятилетнем проспективном исследовании мы показали, что комбинация ИПП с препаратом урсодезоксихолевой кислоты обладает более высокой эффективностью, чем монотерапия ИПП для лечения эзофагита и пищевода Барретта [35]. Предположительно данный эффект достигается за счет протективного действия урсодезоксихолевой кислоты на эпителий пищевода от агрессивного действия дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Для этой же цели возможно применение альфазокса, препарата, содержащего гиалуроновую кислоту и хондроитина сульфат, эффективность которого была продемонстрирована в плацебо-контролируемых исследованиях у больных НЭРБ [36]. Для снижения гиперчувствительности пищевода рационально назна-

Рисунок 5.

Подход к ведению пациентов с изжогой, резистентной к терапии ИПП [25].

Figure 5.

Management of PPI-resistant heart-burn [25].



чать нейромодуляторы, среди которых выделяются трициклические антидепрессанты [37]. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации детально описывают этапность диагностических и лечебных процедур у больных с ГЭРБ и находятся в контексте вышеизложенных взглядов [28].

В настоящее время для лечения больных с рефрактерной ГЭРБ широко применяются хи-

рургические методы лечения. Нередко позволяет получить более высокие результаты в сравнении с терапевтическими методами лапароскопическая фундопликация [38, 39]. В последние годы в США активно применяется для лечения ГЭРБ магнитная сфинктерная аугментация [40]. На **рисунке 5** содержится современный алгоритм ведения пациентов с рефрактерной ГЭРБ [25].

Литература / References:

- Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1900-1920. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00630.x>
- Буторин Н.Н., Бичурина Т.Б., Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Куклин Д.В., Тимошенко В.О., Штыгашева О.В., Маады А.С., Васютин А.В. Распространенность и клинические аспекты пищевода Барретта у населения Восточной Сибири. *Терапевтический архив.* 2013;85(1):62-65 [Butorin NN, Bichurina TB, Tsukanov VV, Kasparov EV, Kuklin DV, Timoshenko VO, Shtygasheva OV, Maady AS, Vasiutin AV. The prevalence and clinical aspects of Barrett's esophagus in the population of Eastern Siberia. *Therapeutic Archive.* 2013;85(1):62-65. (In Russ.).]
- El-Serag HB, Sweet S, Winchester CC, Dent J. Update on the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut.* 2014;63(6):871-880. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2012-304269>
- Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, Jensen ET, Shaheen NJ, Barritt AS, Lieber SR, Kochar B, Barnes EL, Fan YC, Pate V, Galanko J, Baron TH, Sandler RS. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology.* 2019;156(1):254-272. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>
- Gyawali CP, Fass R. Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology.* 2018;154(2):302-318. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.049>
- El-Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: per-

- sistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(6):720-737. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2010.04406.x>
7. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Амелчугова О.С. Клинические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у лиц пожилого возраста: результаты 5-летнего проспективного исследования. *Терапевтический архив.* 2014;86(2):23-26 [Tsukanov VV, Onuchina EV, Vasyutin AV, Butorin NN, Amelchugova OS. Clinical aspects of gastroesophageal reflux disease in elderly patients: results of a 5-year prospective study. *Therapeutic Archive.* 2014;86(2):23-26. (In Russ.).]
 8. Yadlapati R, DeLay K. PPI Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Med Clin North Am.* 2019;103(1):15-27. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.08.002>
 9. Sifrim D, Zerbib F. Diagnosis and management of patients with reflux symptoms refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2012;61(9):1340-1354. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301897>
 10. Hershcovici T, Fass R. Step-by-step management of refractory gastroesophageal reflux disease. *Dis Esophagus.* 2013;26(1):27-36. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01322.x>
 11. Ates F, Francis DO, Vaezi MF. Refractory gastroesophageal reflux disease: advances and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(6):657-667. <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.910454>
 12. Delshad SD, Almario CV, Chey WD, Spiegel BMR. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. *Gastroenterology.* 2020;158(5):1250-1261. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.014>
 13. Gyawali CP, Roman S, Bredenoord AJ, Fox M, Keller J, Pandolfino JE, Sifrim D, Tatum R, Yadlapati R, Savarino E. Classification of esophageal motor findings in gastro-esophageal reflux disease: Conclusions from an international consensus group. *Neurogastroenterol Motil.* 2017;29(12):e13104. <https://doi.org/10.1111/nmo.13104>
 14. Scarpellini E, Ang D, Pauwels A, De Santis A, Vanuytsel T, Tack J. Management of refractory typical GERD symptoms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(5):281-294. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.50>
 15. Fletcher J, Wirz A, Young J, Vallance R, McColl KE. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology.* 2001;121(4):775-783. <https://doi.org/10.1053/gast.2001.27997>
 16. Beaumont H, Bennink RJ, de Jong J, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut.* 2010;59(4):441-451. <https://doi.org/10.1136/gut.2009.178061>
 17. Rohof WO, Bennink RJ, Boeckxstaens GE. Proton pump inhibitors reduce the size and acidity of the acid pocket in the stomach. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014;12(7):1101-1107. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.04.003>
 18. Naik RD, Evers L, Vaezi MF. Advances in the Diagnosis and Treatment of GERD: New Tricks for an Old Disease. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2019;17(1):1-17. <https://doi.org/10.1007/s11938-019-00213-w>
 19. Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut.* 2014;63(7):1185-1193. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306393>
 20. Ates F, Francis DO, Vaezi MF. Refractory gastroesophageal reflux disease: advances and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;8(6):657-667. <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.910454>
 21. Vaezi MF, Richter JE, Stasney CR, Spiegel JR, Iannuzzi RA, Crawley JA, Hwang C, Sostek MB, Shaker R. Treatment of chronic posterior laryngitis with esomeprazole. *Laryngoscope.* 2006;116(2):254-260. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000192173.00498.ba>
 22. Zerbib F, Belhocine K, Simon M, Capdepon M, Mion F, Bruley des Varannes S, Galmiche JP. Clinical, but not oesophageal pH-impedance, profiles predict response to proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2012;61(4):501-506. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300798>
 23. Aziz Q, Fass R, Gyawali CP, Miwa H, Pandolfino JE, Zerbib F. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1368-1379. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.02.012>
 24. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Онучина Е.В., Васютин А.В., Буторин Н.Н., Амелчугова О.С., Тонких Ю.Л. Частота и клинические аспекты внепищеводных синдромов у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью пожилого возраста. *Терапевтический архив.* 2016;88(2):28-32. [Tsukanov VV, Kasparov EV, Onuchina EV, Vasyutin AV, Butorin NN, Amelchugova OS, Tonkikh YuL. The frequency and clinical aspects of extraesophageal syndromes in elderly patients with gastroesophageal reflux disease. *Therapeutic Archive.* 2016;88(2):28-32. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/terarkh201688228-32>
 25. Spechler SJ. Refractory Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Heartburn. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2020;30(2):343-359. <https://doi.org/10.1016/j.giec.2019.12.003>
 26. Gyawali CP, Kahrilas PJ, Savarino E, Zerbib F, Mion F, Smout AJPM, Vaezi M, Sifrim D, Fox MR, Vela MF, Tutuian R, Tack J, Bredenoord AJ, Pandolfino J, Roman S. Modern diagnosis of GERD: the Lyon Consensus. *Gut.* 2018;67(7):1351-1362. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314722>
 27. Trudgill NJ, Sifrim D, Sweis R, Fullard M, Basu K, McCord M, Booth M, Hayman J, Boeckxstaens G, Johnston BT, Ager N, De Caestecker J. British Society of Gastroenterology guidelines for oesophageal manometry and oesophageal reflux monitoring. *Gut.* 2019;68(10):1731-1750. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-318115>
 28. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017;27(4):75-95 [Ivashkin VT, Mayev IV, Trukhmanov AS, Baranskaya YeK, Dronova OB, Zayrat'yants OV, Sayfutdinov RG, Sheptulin AA, Lapina TL, Pirogov SS, Kucheryavyy Y., Storonova OA, Andreyev DN. Diagnostics and treatment of gastroesophageal reflux disease: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2017;27(4):75-95. (In Russ.).] <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95>
 29. De Groot NL, Burgerhart JS, Van De Meeberg PC, de Vries DR, Smout AJ, Siersema PD. Systematic review: the effects of conservative and surgical treatment for obesity on gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30(11-12):1091-1102. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04146.x>
 30. Eherer AJ, Netolitzky F, Högenauer C, Puschnig G, Hinterleitner TA, Scheidl S, Kraxner W, Krejs GJ, Hoffmann KM. Positive effect of abdominal breathing exercise on gastroesophageal reflux disease: a randomized, controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(3):372-378. <https://doi.org/10.1038/ajg.2011.420>
 31. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J*

- Gastroenterol.* 2013;108(3):308-328. <https://doi.org/10.1038/ajg.2012.444>
32. Manabe N, Haruma K, Ito M, Takahashi N, Takasugi H, Wada Y, Nakata H, Katoh T, Miyamoto M, Tanaka S. Efficacy of adding sodium alginate to omeprazole in patients with non-erosive reflux disease: a randomized clinical trial. *Dis Esophagus.* 2012;25(5):373-380. <https://doi.org/10.1111/j.1442-2050.2011.01276.x>
 33. Tack J, Zaninotto G. Therapeutic options in oesophageal dysphagia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;12(6):332-341. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2015.45>
 34. Koek GH, Sifrim D, Lerut T, Janssens J, Tack J. Effect of the GABA(B) agonist baclofen in patients with symptoms and duodeno-gastro-oesophageal reflux refractory to proton pump inhibitors. *Gut.* 2003;52(10):1397-1402. <https://doi.org/10.1136/gut.52.10.1397>
 35. Цуканов В.В., Онучина Е.В., Каспаров Э.В., Васютин А.В., Тонких Ю.Л. Опыт длительной терапии пациентов с пищеводом Барретта. *Фарматека.* 2015;(2):62-65 [Tsukanov VV, Onuchina EV, Kasparov EV, Vasyutin AV, Tonkikh JL. Experience with long-term treatment of patients with Barrett's esophagus. *Farmateka.* 2015;(2):62-65. (In Russ.).]
 36. Эмбутниекс Ю.В., Валитова Э.Р., Бордин Д.С. Новый подход к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: защита слизистой оболочки пищевода. *Эффективная фармакотерапия.* 2019;15(18):16-22. [Embutniyeks YuV, Valitova ER, Bordin DS. The New Approach to the Treatment of Gastroesophageal Reflux Disease: the Protection of the Esophageal Mucosa. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2019;15(18):16-22. (In Russ.).] <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-18-16-22>
 37. Forcelini CM, Tomiozzo JC Jr, Farré R, Van Oudenhove L, Callegari-Jacques SM, Ribeiro M, Madalosso BH, Fornari F. Effect of nortriptyline on brain responses to painful esophageal acid infusion in patients with non-erosive reflux disease. *Neurogastroenterol Motil.* 2014;26(2):187-195. DOI: 10.1111/nmo.12251
 38. Moore M, Afaneh C, Benhuri D, Antonacci C, Abelson J, Zarnegar R. Gastroesophageal reflux disease: A review of surgical decision making. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(1):77-83. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v8.i1.77>
 39. Spechler SJ, Hunter JG, Jones KM, Lee R, Smith BR, Mashimo H, Sanchez VM, Dunbar KB, Pham TH, Murthy UK, Kim T, Jackson CS, Wallen JM, von Rosenvinge EC, Pearl JP, Laine L, Kim AW, Kaz AM, Tatum RP, Gellad ZF, Lagoo-Deenadayalan S, Rubenstein JH, Ghaferi AA, Lo WK, Fernando RS, Chan BS, Paski SC, Provenzale D, Castell DO, Lieberman D, Souza RF, Chey WD, Warren SR, Davis-Karim A, Melton SD, Genta RM, Serpi T, Biswas K, Huang GD. Randomized Trial of Medical versus Surgical Treatment for Refractory Heartburn. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1513-1523. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811424>
 40. Buckley FP, Bell RCW, Freeman K, Doggett S, Heidrick R. Favorable results from a prospective evaluation of 200 patients with large hiatal hernias undergoing LINX magnetic sphincter augmentation. *Surg Endosc.* 2018;32(4):1762-1768. <https://doi.org/10.1007/s00464-017-5859-4>

Сведения об авторах

Цуканов Владислав Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г).

Вклад в статью: разработка дизайна обзора, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации.
ORCID: 0000-0002-9980-2294.

Васютин Александр Викторович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г).

Вклад в статью: участие в написании статьи.
ORCID: 0000-0002-6481-3196.

Тонких Юлия Леонгардовна, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера» (660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г).

Вклад в статью: литературный поиск.
ORCID: 0000-0001-7518-1895

Статья поступила: 27.04.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Prof. Vladislav V. Tsukanov, MD, DSc, Professor, Head of the Unit for Digestive Diseases, Research Institute for Medical Problems in the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation (3G, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the review; wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-9980-2294.

Dr. Aleksander V. Vasyutin, MD, PhD, Senior Researcher, Unit for Digestive Diseases, Research Institute for Medical Problems in the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation (3G, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.
ORCID: 0000-0002-6481-3196.

Dr. Yulia L. Tonkikh, MD, PhD, Leading Researcher, Unit for Digestive Diseases, Research Institute for Medical Problems in the North, Krasnoyarsk Research Center, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, Russian Federation (3G, Partizana Zheleznyaka Street, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: performed the literature analysis.
ORCID: 0000-0001-7518-1895

Received: 27.04.2020

Accepted: 29.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-101-111>

НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ДВОЙНЫХ ЗАДАЧ В ВОССТАНОВЛЕНИИ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ

ТРУБНИКОВА О.А., * ТАРАСОВА И.В., БАРБАРАШ О.Л.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,
г. Кемерово, Россия

Резюме

В настоящем обзоре литературы сообщается о современных тенденциях относительно применения метода двойных задач в восстановлении когнитивных функций при различных формах мозговой патологии, в том числе, старении, травматическом и ишемическом повреждении головного мозга. Двойная задача представляет собой когнитивный реабилитационный подход, подразумевающий одновременное выполнение физической активности (ходьба, бег или поддержание устойчивой позы (постуральный тренинг)) и когнитивных задач (внутренний счет, задачи на кратковременную память и внимание, дивергентные задачи). Двойные задачи с одномоментным вовлечением моторных и когнитивных функций ассоциированы со специфическими характеристиками мозговой активности и позволяют оценить компенсаторные ресурсы мозга как в норме, так и при его повреждении или возрастных изменениях. В обзоре описаны также основные нейрофизиологические механизмы действия двойных задач на когнитивные функции, эффекты трансфера и интерференции. В настоящий момент установлено, что при выполнении сложных, двойных заданий происходит более эффективная координация когнитивных процессов, обеспечиваю-

щая расширенные возможности для успешного когнитивного функционирования. В работе акцентировано внимание на высокой распространенности когнитивных нарушений у пациентов после кардиохирургических вмешательств и обозначены перспективы восстановления нарушенных в послеоперационном периоде когнитивных функций данной когорты пациентов с помощью двойных задач. Предполагается, что применение реабилитационного подхода с использованием двойных задач при задействовании параллельно мозговых областей, обеспечивающих исполнительный контроль, функции рабочей памяти, внимания и моторных зон коры может оказать значимый восстановительный эффект при когнитивном дефиците у пациентов после кардиохирургических вмешательств.

Ключевые слова: когнитивная реабилитация, двойные задачи, нейрофизиологические механизмы, эффект трансфера, кардиохирургические вмешательства.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ и Кемеровской области в рамках научного проекта № 20-415-420005 p_a.

Для цитирования:

Трубникова О.А., Тарасова И.В., Барбараш О.Л. Нейрофизиологические механизмы и перспективы использования двойных задач в восстановлении когнитивных функций у кардиохирургических пациентов. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 101-111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-101-111>

*Корреспонденцию адресовать:

Трубникова Ольга Александровна, 650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6, E-mail: olgalet17@mail.ru
© Трубникова О.А. и др.

REVIEW ARTICLE

NEUROPHYSIOLOGICAL MECHANISMS AND PERSPECTIVE FOR THE USE OF DUAL TASKS IN RECOVERING COGNITIVE FUNCTION AFTER CARDIAC SURGERY

OLGA A. TRUBNIKOVA **, IRINA V. TARASOVA, OLGA L. BARBARASH

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

English ►

Abstract

This review encompasses current trends regarding the use of dual tasks in recovering of cognitive functions in patients with age-associated cognitive decline, traumatic brain injury and brain ischemia. The dual task represents a cognitive rehabilitation approach which implies the simultaneous execution of physical activity (walking, running or postural training) and cognitive tasks (internal counting, short-term memory and attention tasks, divergent tasks). Dual tasks with the simultaneous involvement of motor and cognitive functions are associated with specific features of brain activity and permit evaluation of the brain compensatory resources both in the normal state and in age-associated cognitive decline or ischemic/traumatic injury. The review also describes the basic neurophysiological mechanisms of the dual task-associated action on cognitive functions including transfer and interference. Performing of complex, multidirectional tasks provides a more

efficient coordination of cognitive processes and improves the opportunities for successful cognitive functioning. The work underlines the high prevalence of cognitive impairment in cardiac surgery patients and shows the prospects of using dual tasks for the postoperative cognitive recovery. We assume that the rehabilitation using dual tasks involving brain areas providing executive control, working memory, attention and motor control can result in a pronounced cognitive recovery in cardiac surgery patients with cognitive impairment.

Keywords: cognitive rehabilitation, dual tasks, neurophysiological mechanisms, transfer effect, cardiac surgery.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The study was financially supported by the Russian Foundation for Basic Research and the Kemerovo Region as part of a scientific project No. 20-415-420005 r_a.

For citation:

Olga A. Trubnikova, Irina V. Tarasova, Olga L. Barbarash. Neurophysiological mechanisms and perspective for the use of dual tasks in recovering cognitive function after cardiac surgery. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020;5(2): 101-111. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-101-111>

**Corresponding author:

Dr. Olga A. Trubnikova, 6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation, E-mail: olgalet17@mail.ru
© Olga A. Trubnikova et al.

Проблема когнитивных нарушений в кардиохирургии

Сегодня известно, что проведение кардиохирургических вмешательств в условиях искусственного кровообращения (ИК) сопровождается различными негативными последствиями, среди которых развитие системного воспалительного ответа с последующей дисфункцией органов, микроэмболия мозговых сосудов и нарушения церебральной перфузии. Помимо это-

го, системный воспалительный ответ приводит к повреждению гематоэнцефалического барьера во время и после операции [1, 2]. Все эти факторы создают условия для развития эпизодов ишемии головного мозга, приводящие к возникновению неврологических послеоперационных осложнений, среди которых послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) занимает особое место [3, 4]. Частота развития ПОКД после проведения кардиохи-

рургических вмешательств, по данным разных авторов, варьирует от 40 до 70% в течение года после операции [5]. При этом когнитивный дефицит развивается в раннем послеоперационном периоде и может быть преходящим, однако у довольно большого числа пациентов (30–50%) сохраняется на протяжении и отдаленного послеоперационного периода [6]. Между тем, важно понимать, что качество жизни пациентов после операции зависит не только от успешно выполненного оперативного вмешательства, но и от ряда факторов, среди которых особое значение имеет сохранность когнитивных функций в послеоперационном периоде. Ухудшение когнитивного здоровья способствует снижению приверженности пациента к лечению, что, в свою очередь, может привести к прогрессированию и ухудшению прогноза основного заболевания [4, 7]. В проведенных ранее исследованиях продемонстрирована связь между сохранностью когнитивного статуса у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и их приверженностью к лечению [8]. Показано, что пациенты, перенесшие коронарное шунтирование (КШ) и имеющие интактный когнитивный статус, в большем проценте случаев принимали кардиологические препараты, достигали целевых значений артериального давления, показателей липидного и углеводного обменов, снижали массу тела, отказывались от курения на протяжении 1 года после оперативного вмешательства. Доказано, что послеоперационный когнитивный дефицит может затруднять восстановительный процесс, снижать эффективность реабилитационных мероприятий, а зачастую и способность к возврату трудовой деятельности, что увеличивает финансовую нагрузку системы государственного здравоохранения [9, 10]. Таким образом, сохранение когнитивных функций у кардиохирургических пациентов является важной задачей современной медицины, что объясняет необходимость поиска новых подходов к восстановлению сниженных когнитивных функций и профилактике прогрессирования когнитивного дефицита.

Однако, несмотря на все усилия, предпринимаемые со стороны кардиохирургов и анестезиологов-реаниматологов по выработке превентивных стратегий в отношении снижения риска развития ПОКД у кардиохирургических пациентов, проблема развития послеоперационного когнитивного дефицита остается акту-

альной. Это дает основание для поиска новых стратегий, методов профилактики и реабилитации пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства с ПОКД. С этих позиций перспективным направлением представляется когнитивная реабилитация с помощью компьютеризированных программ. Данный вид реабилитации уже успешно применяется при лечении когнитивных нарушений при различных нозологиях, таких как черепно-мозговые травмы, болезнь Альцгеймера [11–13]. Цель данного метода состоит в восстановлении нарушенных когнитивных функций с помощью компьютерных упражнений или упражнений на бумаге. Компьютеризированные тренировочные программы имеют ряд преимуществ по сравнению с бумажными версиями, так как они могут повысить мотивацию пациента к лечению из-за прямой обратной связи [14, 15]. В последнее время в литературе появляются также сообщения об эффективности таких программ у пациентов после выполнения кардиохирургических вмешательств и, в частности, прямой реваскуляризации миокарда, выполненной в условиях ИК [16, 17]. Однако к подобного рода программам должны предъявляться особые требования. Они должны охватывать проблемные когнитивные функции, иметь приемлемую субъективную трудность выполнения, учитывать уровень владения компьютером, а также должны быть увлекательны для пациента.

Сегодня как наиболее перспективные с позиции реабилитационного потенциала рассматриваются комбинированные тренировки, состоящие из двух компонентов, которые представлены моторной и когнитивной задачей, так называемые «двойные задачи» [18–20]. Двойная задача представляет собой когнитивный реабилитационный подход, подразумевающий одновременное выполнение физической активности (ходьба, бег или поддержание устойчивой позы (постуральный тренинг)) и когнитивных задач (внутренний счет, задачи на кратковременную память и внимание, дивергентные задачи). Многочисленные исследования показали, что регулярные физические и когнитивные тренировки связаны с улучшением когнитивных функций [16, 19, 21–24]. Высказывается мнение, что сочетание когнитивной и физической активности в виде двойной задачи может быть эффективным инструментом для предотвращения снижения общей когнитивной функции при старении [25, 26]. Использование двойных за-

дач оказалось полезным в восстановлении нарушенных когнитивных функций у пациентов с болезнью Паркинсона, Альцгеймера, а также в профилактике риска падений пожилых людей [26-29]. Возможность использования двойных задач пациентами с различными формами поражения центральной нервной системы, в том числе ишемическими, активно обсуждается и требует проведения специальных исследований, так как нет однозначного мнения относительно их реабилитационного эффекта. Некоторые авторы указывают на положительный эффект их включения в реабилитационный курс [24], хотя довольно часто приводятся данные об ухудшении качества выполнения каждого из компонентов двойной задачи за счет преобладания процессов интерференции у лиц с повреждением головного мозга травматического или нейродегенеративного генеза [12, 25, 29]. Противоречивость результатов проведенных исследований может быть обусловлена выбором компонентов двойных задач, поэтому очень важен такой подбор вариантов, который учитывает особенности и тяжесть клинического статуса пациентов, а также форму церебральной патологии [30]. Следует отметить, что послеоперационный когнитивный дефицит в кардиохирургической когорте пациентов связан с диффузным, рассеянным поражением головного мозга, с преимущественным нарушением функций фронтальных и парието-окципитальных отделов коры [31]. Есть предположение, что применение реабилитационного подхода с использованием двойных задач при задействовании параллельно мозговых областей, обеспечивающих исполнительный контроль, функции рабочей памяти, внимания и моторных зон коры, может оказать значимый восстановительный эффект при таком типе когнитивного дефицита у пациентов после кардиохирургических вмешательств.

Нейрофизиологические аспекты использования двойных задач для когнитивной реабилитации (активация мозга при выполнении двойных задач по данным функциональной магнитно-резонансной томографии и электроэнцефалографии)

Двойные задачи с одномоментным вовлечением моторных и когнитивных функций ассоциированы со специфическими характеристиками мозговой активности и позволяют оценить компенсаторные ресурсы мозга как в норме, так и при его повреждении или возрастных изменениях.

G. Borghini и соавторы [32] проанализировали мощность биопотенциалов тета-ритма ЭЭГ как показателя степени рабочей нагрузки при выполнении двойной задачи здоровыми лицами. Ими получено увеличение мощности биопотенциалов тета-ритма в лобно-центральных областях коры с одновременным снижением альфа-активности в париетальных отделах мозга. Причем большую выраженность данного эффекта авторы получили при проведении эксперимента в ночные часы. Выдвинуто предположение, что естественное в рамках суточного цикла увеличение альфа-активности не происходило вследствие усиленного когнитивного контроля. Эти же авторы предлагают использовать мощность биопотенциалов ЭЭГ в тета-диапазоне для характеристики когнитивных процессов, связанных с многозадачностью [32, 33].

Л.А. Жаворонкова и соавторы в своих работах изучали успешность выполнения двойных задач у здоровых лиц и пациентов с травматическим поражением мозга, а также сопровождающие процесс выполнения двойных задач реактивные перестройки ЭЭГ [12, 30, 34]. Установлено, что моторные функции более устойчивы к воздействию травмы. Выполнение моторных упражнений в составе двойных задач сопровождалось гиперреактивными перестройками ЭЭГ за счет включения большего, чем у здоровых людей, числа ритмов, особенно высокочастотных (альфа-бета-диапазонов). Также перестройки ЭЭГ-паттернов были характерны для большего числа областей коры у пациентов с травматическим поражением головного мозга. Выявленная гиперреактивность ЭЭГ, предполагают авторы, отражает включение компенсаторных ресурсов мозга за счет усиления активации локальных нервных сетей в ранние сроки после травматического повреждения мозга [12]. В другом исследовании этой группы авторов выполнение двойных задач (поддержание вертикальной позы и серийный счет) здоровыми испытуемыми сопровождалось увеличением когерентности быстрых ритмов ЭЭГ преимущественно в центро-париетальных отделах правого полушария (по сравнению с состоянием покоя) и медленных ритмов ЭЭГ в фронто-темпоральных отделах левого полушария [34]. Высказано предположение, что такая специфика частотно-пространственной организации ЭЭГ способствует успешному выполнению двойной задачи. Было обнаружено, что успешность выполнения двойных задач

ассоциирована с высокими ресурсами памяти – кратковременной, рабочей и пространственной. Вместе с тем указывается, что у пожилых здоровых лиц большее количество мозговых ресурсов вовлекается в решение именно когнитивной, но не моторной задачи [30].

R.A. Ozdemir и соавторы [35], анализируя ЭЭГ-корреляты выполнения двойных задач молодыми и пожилыми лицами, продемонстрировали увеличение дельта-, тета- и гамма-активности во фронтальных, центральных и центрально-париетальных отделах коры. В исследовании обнаружено, что дельта-колебания более чувствительны к сложным постуральным задачам и предположительно отражают участие медленной корковой ритмической активности в контроле координированных движений всего тела. Было также показано, что тета-ритмы были более чувствительны к сложности не моторных, а когнитивных задач у молодых и пожилых людей, с более выраженным увеличением тета-активности у молодых лиц. Изменения тета-активности могут лежать в основе нейронных коррелятов рабочей памяти, включая процессы кодирования и поиск информации. Гамма-колебания возрастали в большей степени у пожилых людей при выполнении сложных моторных заданий. Локализация этих изменений была связана с центральными и центрально-париетальными областями коры, что указывает на повышенную нагрузку на сети внимания.

В других работах, изучавших особенности мозговой активации, ассоциированных с выполнением двойных задач, продемонстрировано, что у лиц пожилого возраста из-за более высокой когнитивной нагрузки наблюдается повышенная активация префронтальной коры (ПФК), которая ассоциируется с памятью и вниманием, исполнительными функциями [36-38]. При выполнении двойной задачи (шагание с подсчетом сделанных шагов и одномоментное выполнение задачи серийного вычитания) показано, что пожилые участники перераспределяют ресурсы внимания в пользу выполнения вычислительной задачи за счет шагания, в то время как молодые субъекты могут сохранять надлежащее внимание как для серийного счета, так и для шаговой ходьбы [36]. В исследовании, проведенном A. Mirelman и соавторами [37], было обнаружено, что у пожилых людей повышенная активность ПФК наблюдается даже во время простой задачи, такой, как обычная ходьба, и нейронная активация в ПФК уве-

личивается с увеличением сложности задачи. Было высказано предположение, что повышение активности ПФК может предотвратить или смягчить возрастные изменения в головном мозге [38, 39]. Известно, что активация нейронов влечет за собой увеличение регионарного мозгового кровотока и метаболизма [40, 41]. Однако ряд авторов показали, что возрастные, а также патологические изменения головного мозга, происходят раньше и прежде всего во фронтальных отделах коры [36, 42, 43]. Данные магниторезонансной томографии у пациентов с атеросклерозом мозговых сосудов позволили установить, что наиболее выраженные ишемические изменения характерны для так называемых зон «водораздела», это фронтальные и париетальные отделы коры [44-46]. Было обнаружено, что оксигенация фронтальной коры была выше у более молодых субъектов по сравнению с пожилыми, но только при выполнении двойной задачи [47]. В более простом задании пожилые люди показывали сопоставимый с молодыми уровень префронтальной активации и снижали его при осуществлении более сложного двойного задания. Таким образом, вопрос о возможности вовлечения дополнительных мозговых ресурсов для сохранения эффективной производительности двойных задач пациентами пожилого возраста при заболеваниях, ассоциированных с атеросклерозом, остается неразрешенным.

Потенциальные преимущества и недостатки метода двойных задач, эффекты трансфера и интерференции

Качество выполнения двойных задач зависит от сложности как моторной, так и когнитивной задачи, более простые задания выполняются здоровыми лицами и пациентами быстрее и с более высоким качеством, чем сложные [34]. Успешность выполнения конкурентных задач зависит также от возраста испытуемых: молодые испытуемые более успешно выполняют двойные задачи по сравнению с отдельными когнитивными и моторными заданиями, чего не наблюдается у пожилых людей [35, 36, 47]. Показано, что у пожилых людей выполнение когнитивных задач было хуже по сравнению с молодыми участниками даже при выполнении одиночных когнитивных заданий [35]. При этом нарушения рабочей памяти в группе пожилых наблюдались при комбинации сложных когнитивных задач и любых моторных задач, в то время как различия в показателях постураль-

ного контроля становились значительными только при сочетании со сложными когнитивными задачами. Авторы полагают, что пожилые люди могут принять неавтоматизированную стратегию поддержания позы только при низкой когнитивной нагрузке.

Может наблюдаться и синергетический эффект между двумя параллельно выполняющимися задачами, что было продемонстрировано рядом исследований. В частности, был выявлен «нулевой» эффект интерференции при одновременном выполнении задачи конструирования и генерации глаголов [48]. Авторы выдвинули предположение, что генерация глаголов связана с активацией левой лобной и лобно-теменной коры. Эти же регионы коры отвечают за планирование целенаправленных действий. В другом исследовании было также показано, что улучшение когнитивных функций посредством тренировки с двумя заданиями может быть обусловлено второстепенной задачей, требующей аналогичных навыков и задействования схожих когнитивных процессов, что и для выполнения задания, на котором акцентируется первичный фокус внимания [18]. Также и в повседневной жизни постуральный контроль используется в качестве инструмента достижения различных перцептивных или моторных задач, которые часто требуют определенной степени когнитивной обработки. Таким образом, приобретенные на протяжении всей жизни автоматизированные постуральные навыки могут быть интегрированы с когнитивными способностями.

Однако в большом числе работ, посвященных двойным задачам, акцентируется внимание на ухудшении качества осуществления каждого из компонентов двойных задач (по сравнению с их изолированным выполнением) и развитии процессов интерференции. Это происходит за счет включения одних и тех же областей мозга в обеспечении каждой из задач [19, 49]. Например, поддержание определенной позы опосредуется как более высокоуровневыми, сознательно контролируруемыми (кортикальные петли на уровне базальных ганглиев), так и более низкими «автоматизированными» уровнями (ствол мозга) работы мозга. Исследования показали, что ослабление сознательного постурального контроля и направление фокуса внимания на собственное движение увеличивает вероятность нарушения координации и стабильности [19]. Обнаружено участие рабочей памяти, внимания, способности к быстро-

му его переключению в осуществлении произвольного контроля вертикальной позы [49]. Эти когнитивные способности базируются на таком морфологическом субстрате, как ПФК, которая к тому же является высшим центром регуляции двигательных актов, в том числе и контроля вертикальной позы. Как уже упоминалось ранее, процессы старения и ишемия мозга способствуют в первую очередь нарушению деятельности префронтальных отделов мозга [44-46]. В связи с этим выполнение двойной задачи у пожилых людей вследствие имеющегося дефицита ресурсов ПФК ставит под угрозу постуральную стабильность как из-за ухудшения системы постурального контроля, так и способности распределять внимание, помимо этого, увеличение сложности моторной и/или когнитивной задачи также снижает постуральную стабильность [50].

И все же двойные задачи могут быть эффективной тренирующей процедурой для улучшения состояния когнитивных функций, так как обладают более выраженным эффектом трансфера по сравнению с изолированными когнитивными тренингами или физическими упражнениями [51-53]. Эффектом трансфера обычно называют улучшение производительности в других когнитивных задачах в посттренировочный период по сравнению с базовым уровнем [54]. Обнаружено, что эффект трансфера изменяется в зависимости от сложности и модальности выполняемого задания [52]. Предполагается, что при выполнении сложных, двойных заданий происходит более эффективная координация когнитивных процессов, обеспечивающая возможность сосредоточиться на обеих задачах.

Перспективы использования двойных задач у кардиохирургических пациентов

В исследованиях прошлых лет было продемонстрировано, что использование когнитивных тренингов у здоровых пожилых людей может быть полезным с позиции сохранения когнитивного здоровья [54, 55]. Однако вопрос об эффективности подобного рода тренингов у пожилых лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, ассоциированными с атеросклерозом, остается открытым. Одной из основных нерешенных проблем является вопрос о влиянии когнитивного тренинга на дегенеративные и патологические сосудистые процессы при этих состояниях или же в этом случае наблюдается активация независимых от заболе-

вания механизмов, которые кумулятивно поддерживают когнитивные функции. Высказывается мнение о том, что компьютеризированная когнитивная тренировка обычно эффективна у здоровых пожилых людей, но она не приводит к структурной пластичности гиппокампа. Скорее всего, начальный объем гиппокампа предопределяет улучшение памяти после когнитивной тренировки [21]. С. Suo и соавторы сообщили о результатах исследования SMART, в котором компьютерный тренинг, задействовавший многие когнитивные функции, в сочетании с физическими тренировками, проводимый в течение 6 месяцев, способствовал сохранению и даже увеличению толщины коры в задней поясной извилине [56]. Авторы предполагают, что это является пролонгированным защитным механизмом от дальнейшего снижения функций памяти у женщин в возрасте от 55 лет и старше, уже имеющих признаки умеренных когнитивных расстройств.

Восстановление нарушенных когнитивных функций у пожилых пациентов с послеоперационным когнитивным дефицитом представляется особенной проблемой, так как с каждым годом увеличивается число лиц старше 60 лет, подвергающихся кардиохирургическим и другим вмешательствам в условиях ИК и общей анестезии. Для когорты пожилых лиц, подвергающихся торакальной хирургии, был предложен метод когнитивной обучающей терапии, заключающийся в комбинации двух простых когнитивных задач (чтение вслух и решение простых арифметических задач) [16]. Авторы исследования показали ряд преимуществ такого подхода к когнитивной реабилитации постхирургических пациентов: тренировку можно проводить как у когнитивно интактных пожилых людей, так и у людей, страдающих когнитивными расстройствами, не требует специальных устройств, так как дается в бумажном варианте для самостоятельной работы в удобное для участников время и занимает 15-30 минут в день. Нейровизуализационные исследования показывают, что чтение предложений или слов вслух [57, 58] и простые арифметические операции [59, 60] активируют лобную кору, височную и теменную ассоциативную кору головного мозга. Таким образом, продемонстрированная К. Kulason и соавторами когнитивная обучающая терапия была специально разработана для стимуляции этих отделов коры посредством соответствующих когнитивных задач [16].

Исследования, посвященные изучению эффективности использования компьютерных когнитивных программ у пациентов после выполнения кардиохирургических вмешательств единичны. Данные исследования О.В. Ереминой и соавторов свидетельствуют о том, что на фоне ежедневного проведения тренинга с помощью программы продолжительностью 20 минут в течение 10 дней послеоперационного периода улучшились показатели внимания и памяти у пациентов после КШ. Также отмечено, что у пациентов, включенных в реабилитационную группу, значительно ниже процент ПОКД по сравнению с контрольной группой [22]. Однако в данном исследовании не изучалась продолжительность полученного эффекта.

Е. de Tournay-Jetté и соавторы показали многообещающие результаты у пожилых пациентов (65 лет и старше), перенесших КШ [61]. Пациенты были рандомизированы в контрольную группу, которая не проводила никаких тренировок, и две экспериментальных группы, одна из которых выполняла последовательно тренировку внимания, а затем тренировку памяти; а вторая экспериментальная группа выполняла тренировку памяти и внимания методом двойной задачи. Анализ результатов нейропсихологического тестирования показал улучшение в тех когнитивных доменах, которые подвергались тренировке.

Как уже было отмечено ранее, у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство в условиях ИК, когнитивное снижение в послеоперационном периоде может захватывать несколько когнитивных функций. Можно предполагать, что применение когнитивной реабилитации с использованием двойных задач, начиная с раннего послеоперационного периода при ишемическом повреждении головного мозга, будет способствовать повышенной активации ПФК и тем самым препятствовать развитию и прогрессированию снижения вышеуказанных когнитивных функций. Однако какова выраженность благотворного эффекта подобных тренингов, каким комбинациям двойных задач отдать предпочтение, какая их интенсивность и продолжительность будут оптимальны для данной категории пациентов, а также насколько их эффекты будут долгосрочны, – эти вопросы предстоит решить исследователям.

Интересным представляется включение дивергентной задачи, требующей нестандартных

решений, как компонента двойной задачи в процесс восстановления нарушенных когнитивных функций. Ранее в психологических исследованиях установлено, что творческая деятельность в пожилом возрасте оказывает нейропротекторный эффект [62], позволяет замедлить развитие деменции [63, 64], а также снижает риск возникновения депрессии пожилого возраста [65]. В нейрофизиологических исследованиях установлено, что сохранность нестандартности и оригинальности мыслительного процесса является важным компонентом успешного ментального старения и находит свое отражение в специфических временных паттернах изменений активности мозга [66]. Реорганизация нейронных систем в процессе успешного решения когнитивных задач в пожилом возрасте и при одномоментном выполнении конкурентных задач имеет определенное сходство: реализация этих процессов в мозге осуществляется за счет подключения более широко рас-

пределенных ресурсов полушарий мозга [30, 67]. Таким образом, выполнение двойной задачи с подключением процессов дивергентного мышления может способствовать расширенной активации функциональных систем мозга. Возможно, это окажет более значительный восстановительный эффект на когнитивные ресурсы пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство.

Заключение

Подводя итог вышесказанному, можно заключить, что изучение нейрофизиологических механизмов и эффективности двойной задачи как метода когнитивной реабилитации при ишемическом повреждении мозга представляется перспективным направлением как в разработке новых подходов к профилактике когнитивных нарушений, так и для расширения представлений о механизмах функционирования головного мозга в норме и при патологии.

Литература / References:

1. Chokron S, Helft G, Perez C. Effects of age and cardiovascular disease on selective attention. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2013;2013:185385. <https://doi.org/10.1155/2013/185385>
2. Kok WF, van Harten AE, Koene BM, Mariani MA, Koerts J, Tucha O, Absalom AR, Scheeren TW. A pilot study of cerebral tissue oxygenation and postoperative cognitive dysfunction among patients undergoing coronary artery bypass grafting randomised to surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia.* 2014;69(6):613-22. <https://doi.org/10.1111/anae.12634>
3. Indja B, Seco M, Seamark R, Kaplan J, Bannon PG, Grieve SM, Vallely MP. Neurocognitive and psychiatric issues post cardiac surgery. *Heart Lung Circ.* 2017;26(8):779-785. <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2016.12.010>
4. Трубникова О.А., Тарасова И.В., Малева О.В., Каган Е.С., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С. Факторы развития стойкой послеоперационной когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. *Терапевтический архив.* 2017;89(9):41-47 [Trubnikova OA, Tarasova IV, Maleva OV, Kagan EU, Barbarash OL, Barbarash LS. Factors for the development of persistent postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery under extracorporeal circulation. *Therapeutic Archive.* 2017;89(9):41-47. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/terarkh201789941-47>
5. Mathew JP, White WD, Schinderle DB, Podgoreanu MV, Berger M, Milano CA, Laskowitz DT, Stafford-Smith M, Blumenthal JA, Newman MF; Neurologic Outcome Research Group of The Duke Heart Center. Intraoperative magnesium administration does not improve neurocognitive function after cardiac surgery. *Stroke.* 2013;44(12):3407-3413. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.004025>
6. Evered LA, Silbert BS, Scott DA, Maruff P, Ames D. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology.* 2016;125(1):62-71. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001143>
7. Jessen F, Amariglio RE, van Boxtel M, Breteler M, Ceccaldi M, Chételat G, Dubois B, Dufouil C, Ellis KA, van der Flier WM, Glodzik L, van Harten AC, de Leon MJ, McHugh P, Mielke MM, Molinuevo JL, Mosconi L, Osorio RS, Perrotin A, Petersen RC, Rabin LA, Rami L, Reisberg B, Rentz DM, Sachdev PS, de la Sayette V, Saykin AJ, Scheltens P, Shulman MB, Slavin MJ, Sperling RA, Stewart R, Uspenskaya O, Vellas B, Visser PJ, Wagner M; Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. Subjective Cognitive Decline Initiative (SCD-I) Working Group. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2014;10(6):844-52. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.01.001>
8. Трубникова О.А., Каган Е.С., Куприянова Т.В., Малева О.В., Аргунова Ю.А., Кухарева И.Н. Нейропсихологический статус пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и факторы, на него влияющие. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017;6(1):112-121 [Trubnikova OA, Kagan ES, Kupriyanova TV, Maleva OV, Argunova YA, Kukhareva IN. Neuropsychological status of patients with stable coronary artery disease and factors affecting it. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2017;6(1):112-121. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-1-112-121>
9. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П., Галяутдинов Д.М., Власова Э.Е. Современные тенденции в коронарной хирургии. *Патология кровообращения и кардиохирургия.* 2017;21(3S):34-44 [Akchurin RS, Shiryayev AA, Vasiliev VP, Galyautdinov DM, Vlasova EE. Modern trends in coronary surgery. *Circulation Pathology and Cardiac Surgery.* 2017;21(3S):34-44. (In Russ.).] <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2017-3S-34-44>
10. Gorelick PB. Prevention of cognitive impairment: scientific guidance and windows of opportunity. *J Neurochem.* 2018;144(5):609-616. <https://doi.org/10.1111/jnc.14113>

11. Bhamidipati D, Goldhammer JE, Sperling MR, Torjman MC, McCarey MM, Whellan DJ. Cognitive outcomes after coronary artery bypass grafting. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2017;31(2):707-718. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2016.09.028>
12. Жаворонкова Л.А., Максакова О.А., Шевцова Т.П., Морареску С.И., Купцова С.В., Кушнир Е.М., Иксанова Е.М. Двойные задачи – индикатор особенностей когнитивного дефицита у пациентов после черепно-мозговой травмы. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(8):46-52 [Zhavoronkova LA, Maksakova OA, Shevtsova TP, Morarescu SI, Kuptsova SV, Kushnir EM, Iksanova EM. Dual-tasks is an indicator of cognitive deficit specificity in patients after traumatic brain injury. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(8):46-52. (In Russ.).] <https://doi.org/10.17116/jnevro201911908146>
13. Коберская Н.Н. Современные представления о факторах риска, диагностике и терапии болезни Альцгеймера (по материалам международной конференции ассоциации болезни Альцгеймера, Лондон, 2017). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(3):81-87 [Koberskaya NN. Current views of the risk factors, diagnosis, and therapy of Alzheimer's disease (according to the proceedings of the Alzheimer's Association International Conference, London, 2017). *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017;9(3):81-87. (In Russ.).] <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-81-87>
14. Politis AM, Norman RS. Computer-based cognitive rehabilitation for individuals with traumatic brain injury: a systematic review. *Perspectives of the ASHA Special Interest Groups.* 2016;1(2):18-46. <https://doi.org/10.1044/persp1.sig2.18>
15. Yoo C, Yong MH, Chung J, Yang Y. Effect of computerized cognitive rehabilitation program on cognitive function and activities of living in stroke patients. *J Phys Ther Sci.* 2015;27(8):2487-2489. <https://doi.org/10.1589/jpts.27.2487>
16. Kulason K, Nouchi R, Hoshikawa Y, Noda M, Okada Y, Kawashima R. The beneficial effects of cognitive training with simple calculation and reading aloud in an elderly postsurgical population: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2016;17:334. <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1476-0>
17. Ajtahed SS, Rezapour T, Etemadi S, Moradi H, Habibi Asgarabad M, Ekhtari H. Efficacy of neurocognitive rehabilitation after coronary artery bypass graft surgery in improving quality of life: an interventional trial. *Front Psychol.* 2019;10:1759. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01759>
18. Tait JL, Duckham RL, Milte CM, Main LC, Daly RM. Influence of sequential vs. simultaneous dual-task exercise training on cognitive function in older adults. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:368. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00368>
19. Ghai S, Ghai I, Effenberg AO. Effects of dual tasks and dual-task training on postural stability: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:557-577. <https://doi.org/10.2147/CIA.S125201>
20. Petrigna L, Thomas E, Gentile A, Paoli A, Pajaujiene S, Palma A, Bianco A. The evaluation of dual-task conditions on static postural control in the older adults: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev.* 2019;8(1):188. <https://doi.org/10.1186/s13643-019-1107-4>
21. Engvig A, Fjell AM, Westlye LT, Skaane NV, Sundseth O, Walhovd KB. Hippocampal subfield volumes correlate with memory training benefit in subjective memory impairment. *Neuroimage.* 2012;61(1):188-19. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.02.072>
22. Eryomina OV, Petrova MM, Prokopenko SV, Mozheyko EY, Kaskaeva DS, Gavriluk OA. The effectiveness of the correction of cognitive impairment using computer-based stimulation programs for patients with coronary heart disease after coronary bypass surgery. *J Neurol Sci.* 2015;358(1-2):188-192. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2015.08.1535>
23. Аргунова Ю.А., Трубникова О.А., Мамонтова А.С., Сырова И.Д., Кухарева И.Н., Малева О.В., Барбараш О.Л. Влияние трехнедельного курса аэробных физических тренировок на нейродинамические показатели пациентов, перенесших коронарное шунтирование. *Российский кардиологический журнал.* 2016;21(2):30-3 [Argunova YuA, Trubnikova OA, Mamontova AS, Syrova ID, Kuhareva IN, Maleva OV, Barbarash OL. The influence of three-week aerobic exercise program on neurodynamic parameters of patients underwent coronary bypass grafting. *Russian Journal of Cardiology.* 2016;21(2):30-36. (In Russ.).] <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-30-36>
24. Sobol NA, Hoffmann K, Frederiksen KS, Vogel A, Vestergaard K, Brændgaard H, Gottrup H, Lolk A, Wermuth L, Jakobsen S, Laugesen L, Gergelyffy R, Hogh P, Bjerregaard E, Siersma V, Andersen BB, Johannsen P, Waldemar G, Hasselbalch SG, Beyer N. Effect of aerobic exercise on physical performance in patients with Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2016;12(12):1207-1215. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2016.05.004>
25. Wajda DA, Mirelman A, Hausdorff JM, Sosnoff JJ. Intervention modalities for targeting cognitive-motor interference in individuals with neurodegenerative disease: a systematic review. *Expert Rev Neurother.* 2017;17(3):251-261. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1227704>
26. Commandeur D, Klimstra MD, MacDonald S, Inouye K, Cox M, Chan D, Hundza SR. Difference scores between single-task and dual-task gait measures are better than clinical measures for detection of fall-risk in community-dwelling older adults. *Gait Posture.* 2018;66:155-159. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2018.08.020>
27. Muir-Hunter SW, Wittwer JE. Dual-task testing to predict falls in community-dwelling older adults: a systematic review. *Physiotherapy.* 2016;102(1):29-40. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2015.04.011>
28. Ansai JH, Andrade LP, Rossi PG, Almeida ML, Carvalho Vale FA, Rebelatto JR. Association between gait and dual task with cognitive domains in older people with cognitive impairment. *J Mot Behav.* 2018;50(4):409-415. <https://doi.org/10.1080/00222895.2017.1363702>
29. Kleiner AFR, Souza Pagnussat A, Pinto C, Redivo Marchese R, Salazar AP, Galli M. Automated mechanical peripheral stimulation effects on gait variability in individuals with Parkinson disease and freezing of gait: a double-blind, randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99(12):2420-2429. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.05.009>
30. Жаворонкова Л.А., Кушнир Е.М., Жарикова А.В., Купцова С.В., Шевцова Т.П., Куликов М.А., Воронов В.Г. Электроэнцефалографические характеристики здоровых людей с разной успешностью выполнения двойных задач (позный контроль и счет). *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова.* 2015;65(5):597-606 [Zhavoronkova LA, Kushnir EM, Zharikova AV, Kupcova SV, Shevcova TP, Kulikov MA, Voronov VG. Electroencephalographic parameters of healthy persons with different successfulness of dual task performance (postural control and calculation). *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity.* 2015;65(5):597-606. (In Russ.).] <https://doi.org/10.7868/S0044467715050160>

31. Tarasova IV, Trubnikova OA, Barbarash OL, Barbarash LS. Mild cognitive impairment, postoperative cognitive dysfunction and MCI-related changes in cortical activity in patients after coronary artery bypass grafting. In: Virginia Phillips, eds. *Mild Cognitive Impairment (MCI): Diagnosis, Prevalence and Quality of Life*. New York: 2017:63-82.
32. Borghini G, Vecchiato G, Toppi J, Astolfi L, Maglione A, Isabella R, Caltagirone C, Kong W, Wei D, Zhou Z, Polidori L, Vitiello S, Babiloni F. Assessment of mental fatigue during car driving by using high resolution EEG activity and neurophysiologic indices. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2012;2012:6442-5. <https://doi.org/10.1109/EMBC.2012.6347469>
33. Borghini G, Astolfi L, Vecchiato G, Mattia D, Babiloni F. Measuring neurophysiological signals in aircraft pilots and car drivers for the assessment of mental workload, fatigue and drowsiness. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;44:58-75. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.10.003>
34. Жаворонкова Л.А., Жарикова А.В., Кушнир Е.М., Михалкова А.А., Купцова С.Б. Особенности реактивных перестроек ЭЭГ при выполнении двойных задач здоровыми испытуемыми (произвольный позный контроль и счет). *Физиология человека*. 2011;37(6):54-67 [Zhavoronkova LA, Zharikova AB, Kushnir EM, Mikhalkova AA, Kuptsova SB. Characteristics of EEG reactivity changes during the performance of dual tasks in healthy subjects (voluntary postural control and calculation). *Human Physiology*. 2011;37(6):54-67. (In Russ.).]
35. Ozdemir RA, Contreras-Vidal JL, Lee BC, Paloski W.H. Cortical activity modulations underlying age-related performance differences during posture-cognition dual tasking. *Exp Brain Res*. 2016;234(11):3321-3334. <https://doi.org/10.1007/s00221-016-4730-5>
36. Ohsugi H, Ohgi S, Shigemori K, Schneider EB. Differences in dual-task performance and prefrontal cortex activation between younger and older adults. *BMC Neurosci*. 2013;14:10. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-14-10>
37. Mirelman A, Maidan I, Bernad-Elazari H, Shustack S, Giladi N, Hausdorff JM. Effects of aging on prefrontal brain activation during challenging walking conditions. *Brain Cogn*. 2017;115:41-46. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2017.04.002>
38. Tseng CF, Lee SH, Hsieh TC, Lee RP. Smart restored by learning exercise alleviates the deterioration of cognitive function in older adults with dementia-a quasi-experimental research. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(7):1270. <https://doi.org/10.3390/ijerph16071270>
39. Uchida S, Kawashima R. Reading and solving arithmetic problems improves cognitive functions of normal aged people: a randomized controlled study. *Age (Dordr)*. 2008;30(1):21-9. <https://doi.org/10.1007/s11357-007-9044-x>
40. Shulman RG, Hyder F, Rothman DL. Biophysical basis of brain activity: implications for neuroimaging. *Q Rev Biophys*. 2002;35(3):287-325. <https://doi.org/10.1017/s0033583502003803>
41. Kida I, Hyder F. Physiology of functional magnetic resonance imaging: energetics and function. *Methods Mol Med*. 2006;124:175-95. <https://doi.org/10.1385/1-59745-010-3:175>
42. Hoffmann M. The human frontal lobes and frontal network systems: an evolutionary, clinical, and treatment perspective. *ISRN Neurol*. 2013;2013:892459. <https://doi.org/10.1155/2013/892459>
43. Toepper M, Markowitsch HJ, Gebhardt H, Beblo T, Bauer E, Woermann FG, Driessen M, Sammer G. The impact of age on prefrontal cortex integrity during spatial working memory retrieval. *Neuropsychologia*. 2014;59:157-168. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.04.020>
44. Suzuki H, Matsumoto Y, Ota H, Sugimura K, Takahashi J, Ito K, Miyata S, Furukawa K, Arai H, Fukumoto Y, Taki Y, Shimokawa H. Hippocampal blood flow abnormality associated with depressive symptoms and cognitive impairment in patients with chronic heart failure. *Circ J*. 2016;80(8):1773-80. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0367>
45. Dai W, Duan W, Alfaro FJ, Gavrieli A, Kourtellis F, Novak V. The resting perfusion pattern associates with functional decline in type 2 diabetes. *Neurobiol Aging*. 2017;60:192-202. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.004>
46. Wählin A, Nyberg L. At the Heart of Cognitive Functioning in Aging. *Trends Cogn Sci*. 2019;23(9):717-720. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.06.004>
47. Beurskens R, Helmich I, Rein R, Bock O. Age-related changes in prefrontal activity during walking in dual-task situations: a fNIRS study. *Int J Psychophysiol*. 2014;92(3):122-128. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2014.03.005>
48. van Rooreselaar N, Beke C, Gonzalez CLR. Dual-task performance of speech and motor skill: verb generation facilitates grasping behaviour. *Exp Brain Res*. 2020;238(2):453-463. <https://doi.org/10.1007/s00221-020-05725-x>
49. Жарикова А.В., Жаворонкова Л.А., Купцова С.Б., Кушнир Е.М., Куликов М.А., Михалкова А.А. Психологические и стабильнографические особенности здоровых людей с разным качеством выполнения двойных задач. *Физиология человека*. 2013;39(4):33-40 [Zharikova AV, Zhavoronkova LA, Kuptsova SB, Kushnir EM, Kulikov MA, Mikhalkova AA. Psychological and stabilographic features in healthy persons performing dual tasks with different quality. *Human Physiology*. 2013;39(4):33-40. (In Russ.).] <https://doi.org/10.7868/S0131164613030181>
50. Granacher U, Bridenbaugh SA, Muehlbauer T, Wehrle A, Kressig RW. Age-related effects on postural control under multi-task conditions. *Gerontology*. 2011;57(3):247-55. <https://doi.org/10.1159/000322196>
51. Salminen T, Kühn S, Frensch PA, Schubert T. Transfer after dual n-back training depends on striatal activation change. *J Neurosci*. 2016;36(39):10198-10213. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2305-15.2016>
52. Heinzel S, Rimpel J, Stelzel C, Rapp MA. Transfer effects to a multimodal dual-task after working memory training and associated neural correlates in older adults - a pilot study. *Front Hum Neurosci*. 2017;11:85. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00085>
53. Wang CH, Moreau D, Yang CT, Tsai YY, Lin JT, Liang WK, Tsai CL. Aerobic exercise modulates transfer and brain signal complexity following cognitive training. *Biol Psychol*. 2019;144:85-98. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2019.03.012>
54. Ballesteros S, Mayas J, Prieto A, Ruiz-Marquez E, Toril P, Reales JM. Effects of video game training on measures of selective attention and working memory in older adults: results from a randomized controlled trial. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:354. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00354>
55. Lampit A, Hallock H, Valenzuela MJ. Computerized cognitive training in healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med*. 2014;11(11):e1001756. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001756>
56. Suo C, Singh MF, Gates N, Wen W, Sachdev P, Brodaty H, Saigal N, Wilson GC, Meiklejohn J, Singh N, Baune BT, Baker M, Foroughi N, Wang Y, Mavros Y, Lampit A, Leung I,

- Valenzuela MJ. Therapeutically relevant structural and functional mechanisms triggered by physical and cognitive exercise. *Molecular psychiatry*. 2016;21(11):1633-1642. <https://doi.org/10.1038/mp.2016.19>
57. Timmer K, Schiller NO. Neural correlates reveal sub-lexical orthography and phonology during reading aloud: a review. *Front Psychol*. 2014;5:884. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00884>
 58. Berken JA, Gracco VL, Chen JK, Watkins KE, Baum S, Callahan M, Klein D. Neural activation in speech production and reading aloud in native and non-native languages. *Neuroimage*. 2015;112:208-217. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.03.016>
 59. Arsalidou M, Taylor MJ. Is 2+2=4? Meta-analyses of brain areas needed for numbers and calculations. *Neuroimage*. 2011;54(3):2382-93. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.009>
 60. Gullick MM, Wolford G. Brain systems involved in arithmetic with positive versus negative numbers. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(2):539-51. <https://doi.org/10.1002/hbm.22201>
 61. de Tournay-Jette E, Dupuis G, Denault A, Cartier R, Bherer L. The benefits of cognitive training after a coronary artery bypass graft surgery. *J Behav Med*. 2012;35(5):557-568. <https://doi.org/10.1007/s10865-011-9384-y>
 62. McFadden SH, Basting AD. Healthy aging persons and their brains: promoting resilience through creative engagement. *Clin Geriatr Med*. 2010;26(1):149-161. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2009.11.004>
 63. Johnson CM, Sullivan-Marx EM. Art therapy: Using the creative process for healing and hope among African American older adults. *Geriatr Nurs*. 2006;27(5):309-316. <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2006.08.010>
 64. Price KA, Tinker AM. Creativity in later life. *Maturitas*. 2014;78(4):281-286. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.05.025>
 65. Parisi JM, Xia J, Spira AP, Xue QL, Rieger ML, Rebok GW, Carlson MC. The association between lifestyle activities and late-life depressive symptoms. *Act Adapt Aging*. 2014;38(1):1-10. <https://doi.org/10.1080/01924788.2014.878871>
 66. Приводнова Е.Ю., Вольф Н.В. Топографические особенности тета-активности у молодых и пожилых испытуемых на начальном этапе решения креативной задачи: sLORETA анализ. *Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова*. 2018;68(3):304-312 [Privodnova EYu, Volf NV. Topographic features of theta activity in young and elderly subjects at the initial stage of creative problem solving: sLORETA analysis. *I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity*. 2018;68(3):304-312. <https://doi.org/10.7868/S0044467718030048>
 67. Tang Y, Zhu Z, Liu Q, Li F, Yang J, Li F, Xing Y, Jia J. The efficacy of cognitive training in patients with vascular cognitive impairment, no dementia (the Cog-VACCINE study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2016;17(1):392. (In Russ.). <https://doi.org/10.1186/s13063-016-1523-x>

Сведения об авторах

Трубникова Ольга Александровна, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией нейрососудистой патологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).

Вклад в статью: концепция литературного обзора, написание статьи.

ORCID: 0000-0001-8260-8033

Тарасова Ирина Валерьевна, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории нейрососудистой патологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).

Вклад в статью: концепция литературного обзора, написание статьи.

ORCID: 0000-0002-6391-0170

Барбараш Ольга Леонидовна, член-корр. РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (650002, Россия, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6).

Вклад в статью: редактирование статьи.

ORCID: 0000-0002-4642-3610

Статья поступила: 17.03.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Authors

Dr. Olga A. Trubnikova, MD, DSc, Head of Laboratory of Neurovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0001-8260-8033

Dr. Irina V. Tarasova, MD, DSc, Leading Researcher, Laboratory of Neurovascular Diseases, Department of Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6391-0170

Prof. Olga L. Barbarash, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002, Russian Federation).

Contribution: manuscript editing.

ORCID: 0000-0001-8260-8033

Received: 17.03.2020

Accepted: 29.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-112-118>

ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СИАЛИРОВАННЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ В ТЕРАПИИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

МАРКИНА Ю.В.¹, МАРКИН А.М.^{1*}, СОБЕНИН И.А.², ОРЕХОВ А.Н.^{1,3}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека», г. Москва, Россия

²ФГБНУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

³ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», г. Москва, Россия

Резюме

Ключевую роль в борьбе с различными патогенами, направленную на выживание клеток и организма в целом играют иммуноглобулины. Данные о центральной роли гликозилирования были подтверждены в ходе многочисленных исследований течения множества заболеваний человека. В частности, изменение профиля гликозилирования антител наблюдается при воспалительных заболеваниях (аутоиммунитет, злокачественные новообразования), а также инфекционных и онкологических заболеваниях. Можно смело утверждать, что анализ гликозилирования антител может стать многообещающим дополнением для совершенствования существующих стратегий диагностики различных заболеваний. В дополнение к этому, специфические изменения молекул гликанов имму-

ноглобулинов можно использовать в терапии заболеваний различного рода моноклональными антителами, что подчеркивает важную роль гликанов в формировании эффекторной функции антител. Всё это будет способствовать очередному прорыву в области разработки терапевтических препаратов и вакцин следующего поколения.

Ключевые слова: гликаны, иммуноглобулины, антитела, воспаление, сиамирование.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (Грант № 18-15-00254).

Для цитирования:

Маркина Ю.В., Маркин А.М., Собенин И.А., Орехов А.Н. Перспективы использования сиамированных иммуноглобулинов в терапии различных заболеваний. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 112-118. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-112-118>

*Корреспонденцию адресовать:

Александр Михайлович Маркин, 117418, Россия, г. Москва, ул. Цюрипы, д. 3, E-mail: alexander.markin.34@gmail.com
© Маркин А.М. и др.

REVIEW ARTICLE

PROSPECTS FOR THE USE OF SIALYLATED IMMUNOGLOBULINS IN DISEASE TREATMENT

YULIA V. MARKINA¹, ALEXANDER M. MARKIN^{1 **}, IGOR A. SOBENIN², ALEXANDER N. OREKHOV^{1,3}

¹Research Institute of Human Morphology, Moscow, Russian Federation

²National Medical Cardiology Research Center, Moscow, Russian Federation

³Research Institute of Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russian Federation

English ►

Abstract

The central role of glycosylation has been well confirmed in numerous studies. In particular, a change in the glycosylation profile of antibodies is

observed in infectious diseases, autoimmune disorders and cancer. The analysis of antibody glycosylation can lead to a promising improvement of existing strategies for the disease diagnosis. Spe-

cific changes in immunoglobulin glycan molecules can be used in the targeted therapy of multiple diseases, emphasizing the importance of glycans in antibody effector function. Altogether, use of sialylated immunoglobulins may contribute to the next breakthrough in the development of therapeutic drugs and vaccines of the next generation.

Keywords: Glycans, immunoglobulins, antibodies, inflammation, sialylation.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

This work was supported by the Russian Science Foundation (Grant No. 18-15-00254).

For citation:

Yulia V. Markina, Alexander M. Markin, Igor A. Sobenin, Alexander N. Orekhov. Prospects for the use of sialylated immunoglobulins in the treatment of different diseases. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(2): 112-118. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-112-118>

****Corresponding author:**

Dr. Alexander M. Markin, 3, Tsyurupy Street, Moscow, 117418, Russian Federation, E-mail: alexander.markin.34@gmail.com
© Yu.V. Markina et al.

Введение

Иммуноглобулины появились 462 миллиона лет назад и в процессе эволюции сформировали разнообразные виды молекулярных структур, обладающих антиген-распознающими, антигенсвязывающими и эффекторными функциями, заключенными в одной молекуле [1].

Выделяют 5 основных классов константных доменов тяжелых цепей иммуноглобулинов, которые определяют изотипы IgM, IgG, IgA, IgD и IgE. IgG можно разделить на 4 подкласса: IgG1, IgG2, IgG3 и IgG4, IgA – на IgA1 и IgA2, каждый из которых имеет свои биологические свойства [2].

Иммуноглобулины представляют собой гетеродимерные белки, состоящие из двух идентичных тяжелых цепей (H) и двух идентичных легких цепей (L), соединенные между собой дисульфидными связями. Расположение дисульфидных связей между тяжелой и легкой цепями создает общеизвестную Y-образную форму, которая дополнительно стабилизируется гибкой шарнирной областью. Иммуноглобулины состоят из двух белковых доменов: Fab-фрагмента, отвечающего за связывание антигена, и Fc-фрагмента, который взаимодействует с Fc-рецептором на поверхности клетки и с некоторыми белками системы комплемента. Уникальная функция антител распознавать антигены обеспечена механизмом структурной перестройки антигенсвязывающего домена [3], а способностью Fc-домена связываться с различными клеточными рецепторами и белками системы комплемента, обеспечивая реализацию некоторых физиологических эффектов иммуноглобулинов — опсонизации, лизиса клеток, дегрануляции тучных клеток, базофилов и эозинофилов [4].

Каждая тяжелая и легкая цепь обладает вариативной (V) N-концевой областью, состоящей из 3 гипервариативных областей (CDR) и 4 областей с относительно постоянной аминокислотной последовательностью. 3 CDR тяжелой цепи в сочетании с 3 CDR легкой цепи образуют антигенсвязывающий домен [5]. Константные домены тяжелой цепи способны к перегруппировке, что обеспечивает такие функции, как активация комплемента или связывание с Fc-рецепторами [6]. Кроме геномной селекции тяжелых цепей, контролирующей вариации Fc-домена, существует второй механизм — гликозилирование. Данная модификация определяет функциональный потенциал антитела путем распознавания структуры Fc-области, изменения в которых меняют сродство антител к Fc-рецепторам [7].

Функциональные особенности гликозилирования иммуноглобулинов.

Гликозилирование белков является достаточно динамичной посттрансляционной модификацией, играющей важную роль в регуляции взаимодействий молекул на клеточных поверхностях и функций секретируемых белков. Гликозилирование может влиять на секрецию, стабильность, растворимость, упаковку, связывание, конформацию, биологическую активность и антигенность [8]. Гликаны составляют до 15% веса IgG и представляют собой неотъемлемую часть молекулы [9]. Присоединение гликанов к белкам происходит через одну из двух молекулярных связей, либо по остаткам аспарагина (N-гликаны) или по сериновым/треониновым остаткам (О-гликаны). Однако в отличие от других белков, к которым могут быть добавлены десятки различных N- или О-связанных гликанов, гликаны IgG представлены достаточно консервативным составом N-связанных молекул сахаров [10].

IgG1 гликозилированы по аспарагину-297 в Fc-домене. Гликан антитела представлен гептасакхаридом, состоящим из цепи из 2 остатков N-ацетилглюкозамина (GlcNAc), к которому присоединена манноза, далее следует разветвление 1,3 и 1,6 маннозы и дополнительный остаток GlcNAc на каждую маннозу. К маннозе могут дополнительно присоединяться остатки GlcNAc, и далее до 2-х галактоз на каждый остаток и до 2-х терминальных сиаловых кислот. Разнообразие получившихся гликанов влияет на их функциональные способности. Гликаны можно классифицировать по количеству остатков галактозы: не имеющие остатков галактозы (G0), имеющие один остаток галактозы (G1) или два остатка галактозы (G2). Интересно, что при воспалительных заболеваниях наблюдается увеличение количества агалактозилированных (G0) гликанов [11], и наоборот, повышенный уровень галактозилирования связан со снижением воспалительной активности препаратов антител [12].

Характер гликозилирования IgG изменяется при многих аутоиммунных заболеваниях [13]. Ревматоидный артрит (РА) и первичный остеоартрит были первыми заболеваниями, для которых была однозначно установлена связь с изменением состава гликома IgG. Обнаружено, что у пациентов, страдающих данными патологиями, был более высокий уровень агалактозилированных видов IgG-гликанов, чем в контрольной группе [14]. В последующие годы многочисленные исследования подтвердили, что уровень агалактозилированных видов гликанов IgG связан не только с тяжестью симптомов, активностью заболевания и его прогрессированием, но также позволяет прогнозировать реакцию заболевания на терапию [15]. Исследования гликома антигенспецифических IgG при РА показали, что они отличаются у антител к циклическому цитруллинсодержащему пептиду (АСРА) от общих IgG1 как в сыворотке (больше асиалилированных видов), так и в синовиальной жидкости (больше агалактозилированных и больше асиалилированных видов). Обнаружено, что гликопрофиль АСРА-IgG1 начинает меняться ещё до начала заболевания. У таких антител обнаружен более низкий уровень галактозилирования и более высокий уровень фукозилирования ядра [16].

Пониженный уровень галактозилирования IgG обнаружен при многих аутоиммунных заболеваниях, а также связан с их прогрессированием, активностью и тяжестью симптомов [17; 18; 19].

Всё вышесказанное лишь подтверждает пред-

положение, что агалактозилированные виды IgG обладают повышенной способностью активировать систему комплемента через лектиновый путь активации, тем самым способствуя развитию воспаления как основного патологического механизма аутоиммунных заболеваний [20]. В свою очередь, высокосиалилированные IgG благодаря своим противовоспалительным и иммуносупрессивным свойствам играют важную роль в иммунном гомеостазе и профилактике аутоиммунных и воспалительных заболеваний [21]. Недавно были получены данные о том, что высокий уровень сиалилирования, по крайней мере частично, может быть обусловлен эстрогеном, который индуцирует экспрессию гена *Stfgal1*, что, возможно, объясняет разницу в частоте заболеваемости РА между женщинами и мужчинами, а также между женщинами до и после менопаузы [22]. Некоторые исследователи высказывают предположения, что развитие некоторых аутоиммунных заболеваний связано со снижением уровня сиалилирования Ig. В случаях отдельных нозологий установлена связь между снижением уровня сиалилирования общего IgG и/или аутоантител IgG и патологической активностью аутоантител [23], тяжестью симптомов заболевания [24], его активностью и течением [25], а также ответом на лечение [26].

Противовоспалительное действие внутривенного иммуноглобулина, используемого для лечения ревматоидного артрита (РА) и других воспалительных состояний, обусловлено популяцией антител, несущих 2,6 - сиалилированные гликаны Ig [27].

В отличие от аутоиммунных и аллоиммунных заболеваний, где антитела обычно участвуют в патологии заболевания, при инфекционных заболеваниях они призваны играть защитную роль. При большинстве инфекционных заболеваний показано изменение картины общего гликозилирования IgG в плазме/сыворотке. У антиген-специфических IgG, анти-Gal IgG при гепатите В и С обнаружен специфический профиль гликозилирования, который включает снижение галактозилирования, а также ассоциируется с тяжестью заболевания и степенью ассоциированного повреждения печени при гепатите С [28]. Интересно, что у анти-оболочечных антител вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) замечено снижение галактозилирования, сиалилирования и фукозилирования, а также снижение общего галактозилирования IgG [29].

Изменчивость гликома Ig обнаружена при онкологических заболеваниях. Первым заболева-

нием, при котором исследовали гликозилирование IgG, была множественная миелома, злокачественная опухоль из плазматических клеток (дифференцированных В-лимфоцитов, продуцирующих антитела). При этом заболевании наблюдается снижение галактозилирования IgG [30]. Обнаружено стадийно-зависимое повышение уровня терминально сиалилированных гликанов иммуноглобулинов [31]. Причем наблюдается интересная особенность: различные линии клонов В-клеток показывают различные профили гликозилирования IgG [32]. Одно из недавних исследований показало, что различия в гликозилировании IgG связаны с различными фазами заболевания (от доброкачественной до активной миеломы), а также связаны с реакцией на терапию [33]. Исследования гликозилирования IgG при различных других типах рака (например, рак желудка, рак легкого, рак предстательной железы, немелкоклеточный рак, рак яичников) показали, что количество агалактозилированных IgG связано с прогрессированием заболевания и метастазированием [34, 35].

Профили гликозилирования Fab и Fc-фрагментов иммуноглобулинов.

У здоровых людей от 15 до 25% Fab-фрагментов IgG гликозилированы [36]. Причем более равномерно, с более ограниченным гликановым профилем, чем Fc-домены. Изменение степени гликозилирования Fab-фрагментов IgG также отмечается при патологических состояниях человека. Например, увеличение содержания углеводов в Fab-фрагменте аутоантител при ревматоидном артрите до 80% было зафиксировано с одновременным двукратным снижением способности аутоантител связываться с антигеном. Исследования указывают на важность гликозилирования Fab при множественной миеломе [37]. При В-клеточной лимфоме было обнаружено появление новых сайтов N-гликозилирования Fab-фрагмента. N-гликозилирование Fab-фрагментов модулирует способность IgG связывать антиген, влияет на период полужизни антител, способность антител к агрегации и образование иммунных комплексов. Механизм влияния гликанов на эти свойства антител неясен. В большинстве случаев для объяснения этих эффектов исследователи выдвигали гипотезу о влиянии углеводного остатка на конформацию вариабельной области антитела.

Потеря остатков сиаловой кислоты Fab-фрагментом приводило к потере противовоспалительной активности [38]. Было обнаружено, что сиалилирование Fab-фрагмента играет важную роль

в модуляции выделения цитокинов плазмодендритными клетками (pDCs). Так, обогащенные сиаловой кислотой Fab-фрагменты стимулировали выработку простагландина E2 моноцитами, что в конечном итоге подавляло секрецию IFN- α [39].

В то же время гораздо больше исследований было посвящено гликозилированию Fc-фрагмента по сравнению с Fab-фрагментом IgG. Через Fc-фрагмент антитело выполняет свои эффекторные функции: индукция фагоцитоза, ADCC (антитело-зависимая клеточная цитотоксичность), CDC (комплемент-зависимая цитотоксичность), ADCP (антитело-зависимый клеточный фагоцитоз) и модуляция противовоспалительной активности [40]. У людей есть шесть классических рецепторов Fc (Fc γ RI, Fc γ RIIa, Fc γ RIIb, Fc γ RIIIc, Fc γ RIIIa и Fc γ RIIIb), обнаруженных в различных комбинациях на всех врожденных иммунных клетках на разных уровнях экспрессии [41].

Иммуноглобулины и Fc фрагменты используются в терапии некоторых заболеваний, например, при их введении они блокируют аутоантителозависимые эффекторные функции [42]. Изучение роли гликозилирования Fc-фрагмента для активности внутривенных иммуноглобулинов показало, что отщепление концевых остатков сиаловой кислоты Fc-фрагмента делает внутривенные иммуноглобулины неспособными проявить противовоспалительную активность. И наоборот, противовоспалительная активность может быть повышена после сиалирования концевых остатков гликанов, связанных с Fc-фрагментом [43].

Использование искусственно сиалированных Fc-фрагментов подтверждает предположение о противовоспалительной активности сиалирования антител [44]. Механизм этого воздействия до конца не изучен, но существует несколько вероятных объяснений. Одна модель предполагает, что сиалирование стерически ограничивает область Fc-фрагмента, уменьшая сродство антитела к классическим Fc-рецепторам, одновременно повышая сродство к неклассическому Fc-рецептору DC-SIGN (мембранный белок, рецептор, продукт гена CD209). Было показано, что связывание DC-SIGN управляет каскадом, запускающим синтез интерлейкина-33 (IL-33) дендритными клетками, IL-4 базофилами и, в конечном итоге, активацию ингибирующего Fc γ RIIb на макрофагах, тем самым неспецифично подавляя их провоспалительную активацию [45]. Однако другие структурные анализы показывают, что сиалилирование лишь незначительно изменяет структуру Fc-домена

[46] и минимально влияет на связывание с DC-SIGN [47]. Другие предлагаемые модели включают участие рецепторов, таких как Siglec/CD22 [48], иммунорецептор лектин-дендритных клеток С-типа [49] и Fc-рецептороподобный белок 5 [50], которые могут связывать сиалилированные структуры, чтобы стимулировать противовоспалительное действие.

Существенным дополнением являются данные об изменении с возрастом содержания агалактозилированных форм Fc фрагмента IgG в сыворотке крови человека. Известно, что количество G0 форм увеличивается, а доля сиалилированных форм уменьшается. Интересно, что вызванное беременностью галактозилирование и сиалилирование IgG улучшает течение ревматоидного артрита. Также наблюдается снижение галактозы при системных васкулитах, таких как гранулематоз Вегенера и микроскопический полиангиит. Терминальное сиалилирование IgG-гликана можно рассматривать как защитную реакцию при аутоиммунных заболеваниях. Таким образом, введение IgG с сиалилированным гликаном в организм оказывает мощное противовоспалительное действие, которое можно использовать в качестве основы для создания гликомодифицированных терапевтических моноклональных антител.

Заключение

Активное применение лекарственных средств на основе иммуноглобулинов и их про-

изводных ставит перед специалистами всех уровней новые задачи. Понимание механизма, лежащего в основе терапевтических эффектов, невозможно без изучения фундаментальных принципов функционального воздействия данных молекул на тот или иной физиологический аспект организма. Рассмотренная нами посттрансляционная модификация иммуноглобулинов, а именно различные варианты гликозилирования, открывает широчайшие возможности как в диагностике иммунологических нарушений, так и в их терапии. Известные данные свидетельствуют о том, что этот процесс активно контролируется на молекулярном уровне и играет одну из определяющих ролей в регуляции и функциональной активности антител. Однако механизмы, лежащие в основе этого контроля, до конца не понятны. Будущие исследования должны быть направлены на изучение передачи сигналов во время продукции иммуноглобулинов В-клетками, что позволит разгадать механизмы, лежащие в основе специфического гликозилирования антител. Это позволит установить ключевые пути реализации эффекторной активности антител. Полученные таким образом данные дадут новый толчок в разработке терапевтических препаратов и вакцин следующего поколения. Всё это откроет новую главу в терапии широкого спектра инфекционных, онкологических и аутоиммунных заболеваний.

Литература / References:

1. Cooper MD, Alder MN. The evolution of adaptive immune systems. *Cell*. 2006;124(4):815-822. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.02.001>
2. Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):41-52. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.046>
3. Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol*. 2014;5:520. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00520>
4. Market E, Papavasiliou FN. V(D)J recombination and the evolution of the adaptive immune system. *PLoS Biol*. 2003;1(1):E16. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.0000016>
5. Bournazos S, Ravetch JV. Fcγ receptor function and the design of vaccination strategies. *Immunity*. 2017;47(2):224-233. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.07.009>
6. Rajewsky K, Forster I, Cumano A. Evolutionary and somatic selection of the antibody repertoire in the mouse. *Science*. 1987;238(4830):1088-1094. <https://doi.org/10.1126/science.3317826>
7. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Divergent immunoglobulin g subclass activity through selective Fc receptor binding. *Science*. 2005;310(5753):1510-1512. <https://doi.org/10.1126/science.1118948>
8. Dwek RA. Biological importance of glycosylation. *Dev Biol Stand*. 1998;96:43-47.
9. Arnold JN, Wormald MR, Sim RB, Rudd PM, Dwek RA. The impact of glycosylation on the biological function and structure of human immunoglobulins. *Annu Rev Immunol*. 2007;25:21-50. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.25.022106.141702>
10. Jennewein MF, Alter G. The immunoregulatory roles of antibody glycosylation. *Trends Immunol*. 2017;38(5):358-372. <https://doi.org/10.1016/j.it.2017.02.004>
11. Goulabchand R, Vincent T, Batteux F, Eliaou JF, Guilpain P. Impact of autoantibody glycosylation in autoimmune diseases. *Autoimmun*. 2014;13(7):742-750. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.02.005>
12. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):176-189. <https://doi.org/10.1038/nri3401>
13. Seeling M, Bruckner C, Nimmerjahn F. Differential antibody glycosylation in autoimmunity: sweet biomarker or modulator of disease activity? *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(3):621-630. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.146>
14. Parekh RB, Dwek RA, Sutton BJ, Fernandes D., Leung A, Stanworth D, Rademacher TW, Mizuochi T, Taniguchi T, Matsuta K. Association of rheumatoid arthritis and primary osteoarthritis with

- changes in the glycosylation pattern of total serum IgG. *Nature*. 1985;316(6027):452-457. <https://doi.org/10.1038/316452a0>
15. Gudelj I, Salo PP, Trbojevic-Akmacic I, Albers M, Primorac D, Perola M, Lauc G. Low galactosylation of IgG associates with higher risk for future diagnosis of rheumatoid arthritis during 10years of follow-up. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2018;1864(6 PtA):2034-2039. <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2018.03.018>
 16. Rombouts Y, Ewing E, van de Stadt LA, Selman MH, Trouw LA, Deelder A, Huizinga TW, Wuhler M, van Schaardenburg D, Toes RE, Scherer HU. Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Dis*. 2015;74(1):234-241. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203565>
 17. Fokkink WJ, Selman MH, Dortland JR, Durmus B, Kuitwaard K, Huizinga R, van Rijs W, Tio-Gillen AP, van Doorn PA, Deelder AM, Wuhler M, Jacobs BC. IgG Fc N-glycosylation in Guillain-Barre syndrome treated with immunoglobulins. *J Proteome Res*. 2014;13(3):1722-1730. <https://doi.org/10.1021/pr401213z>
 18. Trbojevic Akmacic I, Venthann NT, Theodoratou E, Vuckovic F, Kennedy N., Kristic J, Nimmo ER, Kalla R, Drummond H, Stambuk J, Dunlop MG, Novokmet M, Aulchenko Y, Gornik O, Campbell H, Pucic Bakovic M, Satsangi J, Lauc G; IBD-BIOM Consortium. Inflammatory bowel disease associates with proinflammatory potential of the immunoglobulin G glycome. *Inflammatory Bowel Dis*. 2015;21(6):1237-1247. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000000372>
 19. Strassheim D, Karoor V, Stenmark K, Verin A, Gerasimovskaya E. A current view of G protein-coupled receptor-mediated signaling in pulmonary hypertension: finding opportunities for therapeutic intervention. *Vessel Plus*. 2018;2. pii: 29. <https://doi.org/10.20517/2574-1209.2018.44>
 20. Troelsen LN, Jacobsen S, Abrahams JL, Royle L, Rudd PM, Narvestad E, Heegaard NH, Garred P. IgG glycosylation changes and MBL2 polymorphisms: associations with markers of systemic inflammation and joint destruction in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2012;39:463-469. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110584>
 21. Mihai S, Nimmerjahn F. The role of Fc receptors and complement in autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2013;12(6):657-60. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.10.008>
 22. Engdahl C, Bondt A, Harre U, Raufer J, Pfeifle R, Camponeschi A, Wuhler M, Seeling M, Martensson IL, Nimmerjahn F, Kronke G, Scherer HU, Forsblad-d'Elia H, Schett G. Estrogen induces St6gal1 expression and increases IgG sialylation in mice and patients with rheumatoid arthritis: a potential explanation for the increased risk of rheumatoid arthritis in postmenopausal women. *Arthritis Res Ther*. 2018;20(1):84. <https://doi.org/10.1186/s13075-018-1586-z>
 23. Matsumoto A, Shikata K, Takeuchi F, Kojima N, Mizuochi T. Autoantibody activity of IgG rheumatoid factor increases with decreasing levels of galactosylation and sialylation. *J Biochem*. 2000;128(4):621-628. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a022794>
 24. Fokkink WJ, Selman MH, Dortland JR, Durmus B, Kuitwaard K, Huizinga R, van Rijs W, Tio-Gillen AP, van Doorn PA, Deelder AM, Wuhler M, Jacobs BC. IgG Fc N-glycosylation in Guillain-Barre syndrome treated with immunoglobulins. *J Proteome Res*. 2014;13(3):1722-1730. <https://doi.org/10.1021/pr401213z>
 25. Kemna MJ, Plomp R, van Paassen P, Koeleman CAM, Jansen BC, Damoiseaux J, Cohen Tervaert JW, Wuhler M. Galactosylation and sialylation levels of IgG predict relapse in patients with PR3-ANCA associated vasculitis. *EBioMedicine*. 2017;17:108-118. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.033>
 26. Ogata S, Shimizu C, Franco A, Touma R, Kanegaye JT, Choudhury BP, Naidu NN, Kanda Y, Hoang LT, Hibberd ML, Tremoulet AH, Varki A, Burns JC. Treatment response in kawasaki disease is associated with sialylation levels of endogenous but not therapeutic intravenous immunoglobulin g. *PLoS One*. 2013;8(12):e81448. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081448>
 27. Anthony RM, Nimmerjahn F, Ashline DJ, Reinhold VN, Paulson JC, Ravetch JV. Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc. *Science*. 2008;320(5874):373-376. <https://doi.org/10.1126/science.1154315>
 28. Mehta AS, Long RE, Comunale MA, Wang M, Rodemich L, Krakover J, Philip R, Marrero JA, Dwek RA, Block TM. Increased levels of galactose-deficient anti-Gal immunoglobulin G in the sera of hepatitis C virus-infected individuals with fibrosis and cirrhosis. *J Virol*. 2008;82(3):1259-1270. <https://doi.org/10.1128/JVI.01600-07>
 29. Ackerman ME, Crispin M, Yu X, Baruah K, Boesch AW, Harvey DJ, Dugast AS, Heizen EL, Ercan A, Choi I, Streeck H, Nigrovic PA, Bailey-Kellogg C, Scanlan C, Alter G. Natural variation in Fc glycosylation of HIV-specific antibodies impacts antiviral activity. *J Clin Invest*. 2013;123(5):2183-2192. <https://doi.org/10.1172/JCI65708>
 30. Aurer I, Lauc G, Dumic J, Rendic D, Maticic D, Milos M, Hefner-Laue M, Fogel M, Labar B. Aberrant glycosylation of IgG heavy chain in multiple myeloma. *Collegium Antropologicum*. 2007;31(1):247-251.
 31. Fleming SC, Smith S, Knowles D, Skillen A, Self CH. Increased sialylation of oligosaccharides on IgG paraproteins - a potential new tumour marker in multiple myeloma. *J Clin Pathol*. 1998;51(11):825-830. <https://doi.org/10.1136/jcp.51.11.825>
 32. Mimura Y, Ashton PR, Takahashi N, Harvey DJ, Jefferis R. Contrasting glycosylation profiles between Fab and Fc of a human IgG protein studied by electrospray ionization mass spectrometry. *J Immunol Methods*. 2007;326(1-2):116-126. <https://doi.org/10.1016/j.jim.2007.07.014>
 33. Mittermayr S, Le GN, Clarke C, Millan Martin S, Larkin AM, O'Gorman P, Bones J. Polyclonal Immunoglobulin G N-Glycosylation in the pathogenesis of plasma cell disorders. *J Proteome Res*. 2017;16(2):748-762. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.6b00768>
 34. Arnold JN, Saldova R, Galligan MC, Murphy TB, Mimura-Kimura Y, Telford JE, Godwin AK, Rudd PM. Novel glycan biomarkers for the detection of lung cancer. *J Proteome Res*. 2011;10(4):1755-1764. <https://doi.org/10.1021/pr101034t>
 35. Alley WR Jr, Vasseur JA, Goetz JA, Svoboda M, Mann BF, Matei DE, Menning N, Hussein A, Mechref Y, Novotny MV. N-linked glycan structures and their expressions change in the blood sera of ovarian cancer patients. *J Proteome Res*. 2012;11:2282-2300. <https://doi.org/10.1021/pr201070k>
 36. van de Bovenkamp FS, Hafkenscheid L, Rispens T, Rombouts Y. The emerging importance of IgG fab glycosylation in immunity. *J Immunol*. 2016;196(4):1435-1441. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1502136>
 37. Hashimoto R, Toda T, Tsutsumi H, Ohta M, Mori M. Abnormal N-glycosylation of the immunoglobulin G kappa chain in a multiple myeloma patient with crystalglobulinemia: case report. *Int J Hematol*. 2007;85(3):203-206. <https://doi.org/10.1532/IJH97.06074>
 38. Käsermann F, Boerema DJ, Rüegsegger M, Hofmann A, Wymann S, Zuercher AW, Miescher S. Analysis and functional consequences of increased Fab-sialylation of intravenous immunoglobulin (IVIG) after lectin fractionation. *PLoS One*. 2012;7(6):e37243. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037243>
 39. Wiedeman AE, Santer DM, Yan W, Miescher S, Käsermann F, Elkon KB. Contrasting mechanisms of interferon-alpha inhibi-

- tion by intravenous immunoglobulin after induction by immune complexes versus Toll-like receptor agonists. *Arthritis Rheum*. 2013;65(10):2713-2723. <https://doi.org/10.1002/art.38082>
40. Takai T. Roles of Fc receptors in autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2002;2(8):580-592. <https://doi.org/10.1038/nri856>
 41. Pincetic A, Bournazos S, DiLillo D, Maamary J, Wang TT, Dahan R, Fiebigler BM, Ravetch JV. Type I and type II Fc receptors regulate innate and adaptive immunity. *Nat Immunol*. 2014;15(8):707-716. <https://doi.org/10.1038/ni.2939>
 42. Debre M, Bonnet MC, Fridman WH, Carosella E, Philippe N, Reinert P, Vilmer E, Kaplan C, Teillaud JL, Griscelli C. Infusion of Fc gamma fragments for treatment of children with acute immune thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1993;342(8877):945-949. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)92000-j](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)92000-j)
 43. Kaneko Y, Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of immunoglobulin G resulting from Fc sialylation. *Science*. 2006;313(5787):670-673. <https://doi.org/10.1126/science.1129594>
 44. Washburn N, Schwab I, Ortiz D, Bhatnagar N, Lansing JC, Medeiros A, Tyler S, Mekala D, Cochran E, Sarvaiya H, Garofalo K, Meccariello R, Meador JW, Rutitzky L, Schultes BC, Ling L, Avery W, Nimmerjahn F, Manning AM, Kaundinya GV, Bosques CJ. Controlled tetra-Fc sialylation of IVIg results in a drug candidate with consistent enhanced anti-inflammatory activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(11):E1297-306. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422481112>
 45. Anthony RM, Kobayashi T, Wermeling F, Ravetch JV. Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel T(H)2 pathway. *Nature*. 2011;475(7354):110-113. <https://doi.org/10.1038/nature10134>
 46. Ahmed AA, Giddens J, Pincetic A, Lomino JV, Ravetch JV, Wang LX, Bjorkman PJ. Structural characterization of anti-inflammatory immunoglobulin G Fc proteins. *J Mol Biol*. 2014;426(18):3166-3179. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2014.07.006>
 47. Yu X, Vasiljevic S, Mitchell DA, Crispin M, Scanlan CN. Dissecting the molecular mechanism of IVIg therapy: the interaction between serum IgG and DC-SIGN is independent of antibody glycoform or Fc domain. *J Mol Biol*. 2013;425(8):1253-1258. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2013.02.006>
 48. Seite JF, Cornec D, Renaudineau Y, Youinou P, Mageed RA, Hillion S. IVIg modulates BCR signaling through CD22 and promotes apoptosis in mature human B lymphocytes. *Blood*. 2010;116(10):1698-1704. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-12-261461>
 49. Massoud AH, Yona M, Xue D, Chouiali F, Alturaihi H, Ablo-na A, Mourad W, Piccirillo CA, Mazer BD. Dendritic cell immunoreceptor: a novel receptor for intravenous immunoglobulin mediates induction of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(3):853-863.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.09.029>
 50. Haga CL, Ehrhardt GR, Boohaker RJ, Davis RS, Cooper MD. Fc receptor-like 5 inhibits B cell activation via SHP-1 tyrosine phosphatase recruitment. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(23):9770-9775. <https://doi.org/10.1073/pnas.0703354104>

Сведения об авторах

Маркина Юлия Владимировна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3).

Вклад в статью: концепция исследования, написание статьи
ORCID: 0000-0002-3781-6340.

Маркин Александр Михайлович, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3).

Вклад в статью: концепция исследования, написание статьи
ORCID: 0000-0002-6649-7924.

Собенин Игорь Александрович, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории медицинской генетики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» (121552, Россия, г. Москва, ул. 3-я Черепковская 15а).

Вклад в статью: концепция исследования, написание статьи
ORCID: 0000-0003-0978-6444.

Орехов Александр Николаевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией ангиопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» (125315, Россия, ул. Балтийская, 8); ведущий научный сотрудник лаборатории инфекционной патологии и молекулярной микробиологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» (117418, Россия, Москва, ул. Цюрупы, д. 3).

Вклад в статью: концепция исследования, написание статьи
ORCID: 0000-0002-6495-1628.

Authors

Dr. Yulia V. Markina, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology (3, Tsyurupy Street, 117418, Moscow, Russian Federation).

Contribution: performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-3781-6340

Dr. Alexander M. Markin, MD, PhD, Research Fellow, Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology (3, Tsyurupy Street, 117418, Moscow, Russian Federation).

Contribution: performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6649-7924

Dr. Igor A. Sobenin, MD, DSc, Head of the Laboratory for Medical Genetics, National Medical Cardiology Research Center (15A, 3rd Cherepkovskaya Street, 121552, Moscow, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-0978-6444

Prof. Alexander N. Orekhov, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Angiopathology, Research Institute of Pathology and Pathophysiology (8, Baltiyskaya Street, 125315, Moscow, Russian Federation); Senior Researcher, Laboratory of Infectious Pathology and Molecular Microecology, Research Institute of Human Morphology (3, Tsyurupy Street, 117418, Moscow, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-6495-1628

Статья поступила: 16.05.2020г.

Принята в печать: 30.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 16.05.2020

Accepted: 30.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-119-122>

ВНЕКИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ БОЛЕЗНИ КРОНА: ТРУДНЫЙ ПУТЬ К ДИАГНОЗУ

ДАВЫДОВА А.Я.^{1*}, РЕПНИКОВА Р.В.²

¹ГТАУЗ КОКБ «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», г. Кемерово, Россия

²ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово, Россия

Резюме

К воспалительным заболеваниям кишечника относят две нозологии: язвенный колит и болезнь Крона. Данные заболевания представляют собой одну из наиболее серьезных и актуальных задач в гастроэнтерологии и на сегодняшний день находятся в фокусе мирового научного и практического интереса. Всемирное внимание к воспалительным заболеваниям кишечника связано с неуклонным ростом заболеваемости, в том числе у молодого, работоспособного населения, а также несовершенством существующих методов и подходов к терапии, несмотря на многочисленные фармацевтические исследования новых препаратов. Особую значимость несут внекишечные проявления данной категории заболеваний: костно-мышечные, дерматологические, почечные, гепатоби-

лиарные и другие. Внекишечные проявления могут появляться за годы до развития кишечной симптоматики и вести клинициста по ошибочному пути, затрудняя постановку диагноза. Иногда их клиническая выраженность и осложненное течение нарушают функцию органов и качество жизни пациентов в большей степени, чем основное заболевание

Ключевые слова: болезнь Крона, амилоидоз, диагностика, клинический случай, внекишечные проявления, воспалительные заболевания кишечника, нефротический синдром.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Источник финансирования

Данная работа не имела источников финансирования.

Для цитирования:

Давыдова А. Я., Репникова Р.В. Внекишечные проявления болезни Крона: трудный путь к диагнозу. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(2): 119-122. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-119-122>

*Корреспонденцию адресовать:

Давыдова Александра Яковлевна, 650066, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22, e-mail belova_alex@mail.ru
© Давыдова А.Я. и др.

CASE REPORTS

EXTRAINTESTINAL MANIFESTATIONS OF CROHN'S DISEASE: DIFFICULTIES IN DIAGNOSIS

ALEXANDRA Y. DAVYDOVA¹, ** RENATA V. REPNIKOVA²

¹Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russian Federation

²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

Abstract

Inflammatory bowel disease, a group of inflammatory conditions of the colon and small intestine, principally includes ulcerative colitis and Crohn's disease. Current attention to inflammatory bowel disease is promoted by worldwide increase in its

incidence and morbidity as well as shortcomings of existing treatment. Extraintestinal (musculoskeletal, skin, renal, hepatic etc.) manifestations of inflammatory bowel disease significantly complicate the diagnosis and may predict the development of intestinal symptoms. In certain cases, the

◀ English

severity of extraskeletal manifestations may exceed that of the main diagnosis. Here we describe a clinical example of this scenario.

Keywords: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, case report, amyloidosis, extraintestinal

manifestations, diagnostics, nephrotic syndrome

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding this project.

For citation:

Alexandra Y. Davydova, Renata V. Repnikova. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease: difficulties in diagnosis. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(2): 119-122. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-2-119-122>

**Corresponding author:

Dr. Alexandra Y. Davydova, 22, Oktyabr'skiy Prospect, Kemerovo, 650056, Russian Federation, e-mail: belova_alex@mail.ru

Введение

Клинические проявления воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК) варьируют в зависимости от места и протяженности поражения, стадии, наличия или отсутствия осложнений. Считается, что примерно половина пациентов с ВЗК имеют, по крайней мере, одно внекишечное проявление, протекающее либо как самостоятельное заболевание, либо опосредованно представляющее активность ВЗК [1, 2]. Вышеперечисленные факты приводят к неадекватной и несвоевременной диагностике данных заболеваний в общей врачебной сети и, следовательно, негативно влияют на прогноз, социальную адаптацию пациентов, способствуют развитию осложнений и резистентности к базисной терапии.

Российские клинические рекомендации [3] предлагают следующую классификацию внекишечных проявлений ВЗК:

1. Аутоиммунные проявления, связанные с активностью заболевания: поражения кожи (узловатая эритема, гангренозная пиодермия), артропатии (артралгии, артриты), поражение слизистых (афтозный стоматит), поражение глаз (uveит, ирит, иридоциклит, эписклерит).

2. Аутоиммунные проявления, не связанные с активностью заболевания: первичный склерозирующий холангит, остеопороз, остеомалация, анкилозирующий спондилит (сакроилеит), псориаз.

3. Проявления, обусловленные длительным воспалением и метаболическими нарушениями: тромбоз периферических вен, тромбоз легочной артерии, амилоидоз, холелитиаз, стеатоз печени, стеатогепатит.

Взаимосвязь вторичного амилоидоза и воспалительных заболеваний кишечника хорошо известна и описана в литературе, хотя распространенность амилоидоза среди встречающихся внекишечных проявлений в целом редка. Практически все описанные в литературе случаи встречались у пациентов именно с болезнью Кро-

на [4, 5]. Промежуток времени между установлением диагноза болезни Крона и выявлением амилоидоза составляет от одного до двадцати лет, но также может возникать как раннее осложнение воспалительных заболеваний кишечника [1, 5]. Как правило, почечная недостаточность является наиболее важным предиктором смертности у этих пациентов, и непосредственно амилоидоз часто описывается как основная причина смерти у пациентов с болезнью Крона [6]. Активность основного заболевания и воспалительного иммунного процесса в целом является важным фактором в развитии и прогрессировании вторичного амилоидоза, который развивается только после длительного течения острой фазы ответа [6, 7].

В статье представлен клинический случай больного с болезнью Крона в форме илеоколита, имеющего тяжелое внекишечное проявление в виде вторичного амилоидоза почек. Сложность диагностики была обусловлена скудной «кишечной» симптоматикой, несвоевременно назначенной терапией, преобладанием в клинической картине явлений нефротического синдрома.

Клинический случай

Пациент К., 24 года, в августе 2019 года поступил в отделение нефрологии областной клинической больницы г. Кемерово. При поступлении предъявлял жалобы на выраженную общую слабость, снижение массы тела, выраженные тестовидные отеки нижних конечностей. В анамнезе жизни вредные привычки не прослеживаются (алкогольную и никотиновую зависимость отрицает), профессия: электромонтер, инвалидности нет. Из анамнеза заболевания известно, что у пациента с 2017 года прослеживается анемический синдром легкой степени тяжести, по поводу которого он обследован по месту жительства: колоноскопия в июле 2018 года – осмотр 25 см (далее пройти не удалось из-за выраженного болевого синдрома), в области

ректосигмоидного перехода стенка кишки на $\frac{1}{2}$ просвета инфильтрирована, шероховатая, геморрагические высыпания, контактная кровоточивость; в ампуле прямой кишки – единичные эрозии под фибрином. Заключение: острый проктосигмоидит, гистологическое исследование из толстой кишки – острая язва. Пациент выписан на амбулаторный этап, назначены ферменты, пробиотики, антисекреторные препараты. В динамике все явления у пациента были купированы, о необходимости дообследования, наблюдения по поводу выявленных изменений в кишечнике информирован не был, вел обычный образ жизни, чувствовал себя удовлетворительно. Ухудшение в состоянии с июля 2019 года в виде снижения аппетита, потери массы тела (более 10 кг за 2 месяца), стал отмечать отеки нижних конечностей, одышку при ходьбе. В общеклинических анализах выявлена протеинурия, гипопропротеинемия, гипоальбуминемия, в связи с чем и был направлен на госпитализацию в нефрологическое отделение областной клинической больницы.

При объективном осмотре обращала на себя внимание астенизация пациента – выявлен дефицит мышечной массы и слабовыраженный слой подкожно-жировой клетчатки (рост – 170 см, масса тела – 50 кг, индекс массы тела – $17,3 \text{ кг/м}^2$). Выявлены выраженные тестовидные отеки нижних конечностей, отеки бедер, живота, крестца. Температура тела $36,8^\circ\text{C}$. Живот при пальпации мягкий, увеличен за счет небольшого количества свободной жидкости, безболезненный при пальпации. По остальным органам и системам – без особенностей. В клинической и лабораторной картине преобладал нефротический синдром: суточная протеинурия 18-19 г/сутки, гипопропротеинемия 35-40 г/л, гипоальбуминемия 15-20 г/л, гиперлипидемия (общий холестерин $6,7 \text{ ммоль/л}$), выраженный отечно-асцитический синдром (анасарка). Лабораторно прослеживался системный воспалительный ответ крови (лейкоцитоз, резко ускоренная СОЭ до 68 мм/час , резко положительный СРБ, гиперфибриногенемия, тромбоцитоз – $978 \cdot 10^{12} \text{ л}$). По данным ультразвукового исследования в брюшной полости умеренное количество свободной жидкости. С целью уточнения генеза нефротического синдрома выполнена пункционная биопсия почки, гистологическое заключение – амилоидоз. Учитывая наличие у пациента в анамнезе симптомов преходящей кишечной диспепсии, ранее описанных эндоскопических изменений, предложено проведение эндоскопического исследования кишечника. Ко-

лоноскопия от 27.09.2019 г (осмотр тотальный): купол слепой кишки деформирован, уменьшен в размерах за счет рубцовых изменений. Баугиниевая заслонка деформирована, сужена вплоть до щелевидной, тонкокишечное содержимое поступает. Сосудистый рисунок выражен, четкий, усилен, в восходящей части и прямой кишке смазан, практически отсутствует, деформирован. Слизистая оболочка ободочной кишки бледно-розовая, ровная, от уровня печеночного изгиба и проксимальнее неровная за счет поверхностных рубцовых изменений. Слизистая оболочка сигмовидной кишки бледная, истончена. Слизистая оболочка прямой кишки от уровня 10 см до 20 см в виде «бульжной мостовой», отечная, неровная, бургистая, с умеренным сужением просвета, умеренная кровоточивость при биопсии. Таким образом, у пациента имела место эндоскопическая картина болезни Крона с поражением илеоцекальной области и прямой кишки. Гистологически – морфологическая картина в пользу болезни Крона (диффузная лимфоплазмочитарная инфильтрация с примесью лейкоцитов, единичные крипт-абсцессы, лимфоидные гранулемы). Суммируя клинико-лабораторные данные пациенту был выставлен следующий диагноз: «Болезнь Крона с поражением илеоцекальной области и прямой кишки, хроническое непрерывное течение, тяжелая атака, осложнение стенозированием баугиниевой заслонки. Вторичный амилоидоз почек, ХБП1. Нефротический синдром (анасарка), белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени (альбумин 12 г/л). Железодефицитная анемия средней степени тяжести. Трофологическая недостаточность, $\text{ИМТ} = 17,3 \text{ кг/м}^2$.» Пациент получал белковую-заместительную терапию, проводилась коррекция электролитных нарушений, терапия системными ГКС $60 \text{ мг/сутки} + \text{азатиоприн } 2 \text{ мг/кг}$ (по стандарту болезни Крона). На фоне терапии белковая недостаточность сохранялась, отечно-асцитический синдром со слабой тенденцией к регрессу. Решением консилиума было определено отсутствие показаний для проведения заместительной почечной терапии в настоящее время. Резистентность нефротического синдрома целесообразно оценить через 1,5–2 месяца.

Данному пациенту, учитывая характер и протяженность поражения кишечной трубки, наличия внекишечных проявлений, безусловно, показано назначение биологической терапии. Больной был выписан для оформления документов на терапию генно-инженерными биологическими

препаратами. Также было рекомендовано динамическое наблюдение у гастроэнтеролога и нефролога с последующей оценкой рефрактерности нефротического синдрома и необходимости проведения заместительной почечной терапии. На повторный осмотр пациент не явился.

Заключение

В приведенном случае первые симптомы болезни Крона стали появляться за 2 года до манифестации нефротического синдрома, но и эти проявления со стороны кишечника были незначительными. Отсутствие своевременной диагно-

стики и лечения основного заболевания привели к прогрессированию иммунного ответа и формированию необратимых осложнений со стороны почек и кишечной трубки.

Таким образом, вторичный почечный амилоидоз может проявляться как раннее осложнение у пациентов с болезнью Крона даже в случаях с легким клиническим течением. Внекишечные проявления не только заметно снижают качество жизни пациентов, но и зачастую обуславливают позднюю диагностику и несвоевременную терапию, а значит, влекут за собой раннюю инвалидизацию и смертность.

Литература / References:

1. Hassani K, Hamzi MA, El Kabbaj D. Complete remission of nephrotic syndrome secondary to amyloid a amyloidosis in patient with inactive Crohn's disease after treatment by infliximab. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2018;29(2):456-461. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.229282>
2. Corica D, Romano C. Renal involvement in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2016;10(2):226-35. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjv138>
3. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л., Белоусова Е.А., Шифрин О.С., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Ачкасов С.И., Барановский А.Ю., Болихов К.В., Валуишких Е.Ю., Варданын А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко А.О., Головенко О.В., Григорьев Е.Г., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Кизова Е.А., Князев О.В., Костенко Н.В., Куляпин А.В., Морозова Н.А., Муравьев А.В., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Никулина Н.В., Одинцова А.Х., Осипенко М.Ф., Павленко В.В., Парфенов А.И., Полуэктова Е.А., Потапов А.С., Румянцев В.Г., Светлова И.О., Ситкин С.И., Тимербулатов В.М., Ткачев А.В., Ткаченко Е.В., Фролов С.А., Хубезов Д.А., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Щукина О.Б., Яковлев А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология.* 2017;2(60):7-29 [Ivashkin VT, Shelygin YuA, Khalif IL, Belousova EA, Shifrin OS, Abduganieva DI, Alekseeva OP, Alekseenko SA, Achkasov SI, Baranovsky AYU, Bolikhov KV, Valuiskikh EYu, Vardanyan AV, Veselov AV, Veselov VV, Golovenko AO, Golovenko OV, Gubonina IV, Zhigalova TN, Kashnikov VN, Knyazev OV, Kostenko NV, Kulyapin AV, Morozova NA, Muravev AV, Nizov AA, Nikitina NV, Nikolaeva NN, Osipenko MF, Pavlenko VV, Parfenov AI, Poluektova EA, Potapov AS, Romyantsev VG, Svetlova IO, Sitkin SI, Timerbulatov VM, Tkachev AV, Tkachenko EV, Frolov SA, Chashkova EYu, Shapina MV, Shchukina OB, Yakovlev AA. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian Association of coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologia.* 2017;2(60):7-29. (In Russ.)] <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29>
4. Treffel M, Champigneulle J, Meibody F, Laurain E, Frimat L, Busby-Venner H. Tubulointerstitial nephritis and Crohn's disease, nephrotoxicity or extraintestinal manifestation of Crohn's disease? About a case. *Nephrol Ther.* 2019;15(1):59-62. <https://doi.org/10.1016/j.nephro.2018.07.406>
5. Sharma P, Aguilar R, Siddiqui O, Nader M. Secondary systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: a nationwide analysis. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(5):504-511. <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0168>
6. Romano C, Esposito S, Ferrara R, Cuomo G. Choosing the most appropriate biologic therapy for Crohn's disease according to concomitant extra-intestinal manifestations, comorbidities, or physiologic conditions. *Expert Opin Biol Ther.* 2020;20(1):49-62. <https://doi.org/10.1080/14712598.2020.1689953>
7. Chams S, Badran R, Sayegh SE, Chams N, Shams A, Hajj Hussein I. Inflammatory bowel disease: looking beyond the tract. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2019;33:2058738419866567. <https://doi.org/10.1177/2058738419866567>

Сведения об авторах

Давыдова Александра Яковлевна, врач гастроэнтерологического отделения ГАУЗ «Кемеровская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» (650056, Россия, г. Кемерово, пр. Октябрьский, д. 22).

Вклад в статью: идея, концепция, написание текста статьи, работа с пациентами, работа с литературными источниками, обработка материала

ORCID: 0000-0002-1981-2274

Репникова Рената Витальевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (650056, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а).

Вклад в статью: идея, концепция, написание текста статьи, работа с литературными источниками, обработка материала

ORCID: 0000-0003-2990-3847

Authors

Dr. Alexandra Y. Davydova, MD, Gastroenterologist, Gastroenterology Unit, Belyaev Kemerovo Regional Clinical Hospital (22, Oktyabr'skiy Prospect, Kemerovo, Russian Federation, 650056)

Contribution: conceived and designed the study; provided the medical care; performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-1981-2274

Prof. Renata V. Repnikova, MD, DSc, Professor, Department of Internal Medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Russian Federation, 650056)

Contribution: conceived and designed the study; provided the medical care; performed a literature search and analysis; wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-2990-3847

Статья поступила: 29.03.2020г.

Принята в печать: 29.05.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 29.03.2020

Accepted: 29.05.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.