

INNOVA

ELECTRONIC SCIENTIFIC JOURNAL

ЭЛЕКТРОННЫЙ НАУЧНЫЙ ЖУРНАЛ



Т. 9, № 1 (2023)



INNOVA

Учредитель: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Главный редактор:

Виктор Анатольевич Лазаренко - доктор медицинских наук, заслуженный врач РФ.

Заместитель главного редактора:

Вячеслав Александрович Липатов - доктор медицинских наук.

Ответственный секретарь:

Ирина Леонидовна Привалова - доктор биологических наук.

Технический секретарь:

Артём Александрович Денисов.

Редакционный совет:

Анатолий Николаевич Лызи́ков - доктор медицинских наук, Гомель, Беларусь.

Виорел Евгеньевич Наку - доктор наук, Кишинёв, Молдова.

Дэвид Вайсман - доктор наук, Даллас, США.

Ирина Игоревна Фришман - доктор педагогических наук, Москва, Россия.

Карл-Йозеф Гундерманн - доктор наук, Щецин, Польша.

Константин Енкоян - доктор медицинских и биологических наук, Ереван, Армения.

Лью Хуньвень - доктор наук, Харбин, Китай.

Марина Николаевна Белогубова - доктор социологических наук, Москва, Россия.

Сисакян Амаяк - доктор медицинских наук, Ереван, Армения.

Редакционная коллегия:

Инна Леонидовна Бровкина - доктор медицинских наук, Курск, Россия.

Елена Сергеевна Кравцова - доктор исторических наук, Курск, Россия.

Наталья Сергеевна Мещерина - доктор медицинских наук, Курск, Россия.

Василий Петрович Гаврилюк - доктор медицинских наук, Курск, Россия.

Виталий Владимирович Зотов - доктор социологических наук, Курск, Россия.

Галина Сергеевна Маль - доктор медицинских наук, Курск, Россия.

Елена Вячеславовна Будко - доктор фармацевтических наук, Курск, Россия.

Мария Андреевна Солодилова - доктор биологических наук, Курск, Россия.

Роман Николаевич Поляков - доктор технических наук, Орел, Россия.

Сергей Владимирович Поветкин - доктор медицинских наук, Курск, Россия.

Павел Владимирович Ткаченко - доктор медицинских наук, Курск, Россия.

Адибахон Амирсаидовна Усманходжаева - кандидат медицинских наук, Ташкент, Узбекистан.

Юлия Владиславовна Корягина - доктор медицинских наук, Ессентуки, Россия.

Оксана Юрьевна Иванова - доктор медицинских наук, Курск, Россия.

Александр Иванович Бежин - доктор медицинских наук, Курск, Россия.

Сергей Петрович Пахомов - доктор медицинских наук, Курск, Россия.

Геннадий Алексеевич Бондарев - доктор медицинских наук, Курск, Россия.

Ирина Анатольевна Виноградова - доктор медицинских наук, Петрозаводск, Россия.

Ольга Вилоровна Решетько - доктор медицинских наук, Саратов, Россия.

Анна Борисовна Хурасева - доктор медицинских наук, Курск, Россия.

Углыша Спасоевич Станоевич - доктор медицинских наук, Курск, Россия.

Валентин Вячеславович Сытьков - кандидат медицинских наук, Москва, Россия.

Константин Сергеевич Титов - доктор медицинских наук, Москва, Россия.

В Научном электронном журнале «Innova» публикуются результаты оригинальных исследований, научные обзоры, лекции и общетеоретические статьи, а также другие виды научных работ (по согласованию с редакцией). **Публикация в журнале для авторов бесплатна.**

Все статьи подвергаются рецензированию. Всем статьям присваивается индивидуальный код **DOI** (Crossref (DOI prefix: 10.21626)). Номера журнала размещаются в **РИНЦ** (договор 1543-05/2015К).

Сетевое издание Innova зарегистрировано в качестве средства массовой информации.

Свидетельство о регистрации СМИ: ЭЛ № ФС77 - 66290 от 01.07.2016 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

ISSN: 2500-2937

РИНЦ: 1543-05/2015К

DOI: dx.doi.org/10.21626/innova/

Адрес в сети Интернет: <http://innova-journal.ru/>

Почтовый адрес редакции: 305041 Курская обл., г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3

Адрес электронной почты редакции: main@innova-journal.ru

Телефон редакции: +7 (4712) 588-137



INNOVA

Founder: Kursk State Medical University.

Chair of Editorial Board:

Victor Lazarenko - Doctor of Medical Sciences, Honoured Doctor of Russian Federation.

Vice-Editor:

Viacheslav Lipatov - Doctor of Medical Sciences.

Editor-in-Chief:

Irina Privalova - Doctor of Biological Sciences.

Technical Secretary:

Artyom Denisov.

Editorial Board:

Anatolii Lyzikov - Doctor of Medical Sciences, Gomel, Belarus.

David Wiseman - Philosophy Doctor, Dallas, USA.

Irina Frishman - Doctor of Pedagogical Sciences, Moscow, Russia.

Karl-Josef Gundermann - Doctor of Sciences, Shetcin, Poland.

Amaiak Sisakian - Doctor of Medical Sciences, Erevan, Armenia.

Konstantin Enkoyan - Doctor of Medical and Biological Sciences, Erevan, Armenia.

Liu Hungwen - Philosophy Doctor, Harbin, China.

Marina Belogubova - Doctor of Sociological Sciences, Moscow, Russia.

Violel Naku - Doctor of Science, Kishinev, Moldova.

Editorial team:

Inna Leonidovna Brovkina - Doctor of Medical Sciences, Kursk, Russia.

Elena Sergeevna Kravtsova - Doctor of Historical Sciences, Kursk, Russia.

Natalya Sergeevna Meshcherina - Doctor of Medical Sciences, Kursk, Russia.

Vasily Petrovich Gavriluk - Doctor of Medical Sciences, Kursk, Russia.

Vitaly Vladimirovich Zotov - Doctor of Sociology, Kursk, Russia.

Galina Sergeevna Mal - Doctor of Medical Sciences, Kursk, Russia.

Elena Vyacheslavovna Budko - Doctor of Pharmaceutical Sciences, Kursk, Russia.

Maria Andreevna Solodilova - Doctor of Biological Sciences, Kursk, Russia.

Roman Nikolaevich Polyakov - Doctor of Technical Sciences, Orel, Russia.

Sergey Vladimirovich Povetkin - Doctor of Medical Sciences, Kursk, Russia.

Pavel Vladimirovich Tkachenko - Doctor of Medical Sciences, Kursk, Russia.

Adibakhon Amirsaidovna Usmankhodzhaeva - Candidate of Medical Sciences, Tashkent, Uzbekistan.

Yuliya Vladislavovna Koryagina - Doctor of Medical Sciences, Essentuki, Russia.

Oksana Yurievna Ivanova - Doctor of Medical Sciences, Kursk, Russia.

Aleksandr Ivanovich Bezhin - Doctor of Medical Sciences, Kursk, Russia.

Sergey Petrovich Pakhomov - Doctor of Medical Sciences, Kursk, Russia.

Gennady Alekseevich Bondarev - Doctor of Medical Sciences, Kursk, Russia.

Irina Anatolyevna Vinogradova - Doctor of Medical Sciences, Petrozavodsk, Russia.

Olga Vilorovna Reshetko - Doctor of Medical Sciences, Saratov, Russia.

Anna Borisovna Khuraseva - Doctor of Medical Sciences, Kursk, Russia.

Uglesha Spasoevich Stanoevich - Doctor of Medical Sciences, Kursk, Russia.

Valentin Vyacheslavovich Sytkov - Candidate of Medical Sciences, Moscow, Russia.

Konstantin Sergeevich Titov - Doctor of Medical Sciences, Moscow, Russia.

Electronic scientific journal Innova accepts for publication results of original researches, scientific surveys, lectures and general-theoretical articles and also other types of scientific papers (by agreement with the Editorial Board). **Publication are free of charge for all authors.** All articles are reviewed. All articles are assigned an individual **DOI** code (Crossref (DOI prefix: 10.21626). The journal numbers are placed in the **RISC** (contract 1543-05 / 2015K).

Mass-media registration: Эл №ФС77-66290

ISSN: 2500-2937

RISC: 1543-05/2015K

DOI: dx.doi.org/10.21626/innova/

WEB site: <http://innova-journal.ru/>

Post address: 305041, Russia, Kursk region, Kursk city, Karl Marks st., 3

E-mail: main@innova-journal.ru

Phone: +7 (4712) 588-137

СВЯЗЬ МИТОФАГИИ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА МАКРОФАГОВ С МИТОХОНДРИАЛЬНЫМИ МУТАЦИЯМИ

Верхова С.С., Никифоров Н.Г., Журавлев А.Д., Омельченко А.В., Синев В.В., Собенин И.А., Винокуров А.Ю., Орехов А.Н.

6

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ РОССИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, ВКЛЮЧЕННЫМИ В НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ

Владимиров И.В., Серпакова И.А., Прохоренко Е.С., Торчинский Н.В.

16

НАУЧНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА В УСЛОВИЯХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Кичигина О.С., Фролова О.Г., Хрипкова В.В., Севрюкова М.О.

21

К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ УЧЁНОГО-МОРФОЛОГА РАФАИЛА Т. БОЙКО

Лапшина А.А., Никишина Н.А., Иванов А.В.

24

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ЖИТЕЛЕЙ ПРИАРАЛЬЯ

Мухамметгулыева О.С., Какагелдыева М.А., Ибрагимов М.Х., Баймурадова О.А., Сайфуллаева Г.А., Тувакова С.А., Гуртгелдиева М.Б.

29

РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНЫЕ ГЕМАТОМЫ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ПРОГРАММЫ

Мяконький Р.В., Каплунов К.О., Краюшкин С.И., Дворянинов М.В.

34

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕРИАТРИИ В ПРАКТИКИ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

Нурмухамедова Р.А., Хасанова Д.А., Зоирова Н.Т.

44

РОЛЬ АЛЛЕРГИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Одилова Г.М.

49

ХИМИОТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РИСК РАЗВИТИЯ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ПРИМЕРЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО РЕКОМБИНИРОВАННОГО МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА БЕВАЦИЗУМАБ

Хлямов С.В., Маль Г.С., Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П.

52

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА. ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ: ОБЗОР РУКОВОДСТВА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ И НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ 2022 ГОДА

Шпадарева Е.Ф., Хардинова Е.М.

60

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РОЖДАЕМОСТИ ЗА ПЕРИОД 2017-2021 ГГ. (НА ПРИМЕРЕ РФ, КУРСКОЙ И БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТЕЙ)

Петрова А.С., Глебов А.Ю.

65

THE RELATIONSHIP OF MITOPHAGY AND THE PROINFLAMMATORY RESPONSE OF MACROPHAGES WITH MITOCHONDRIAL MUTATIONS <i>Verkhova S.S., Nikiforov N.G., Zhuravlev A.D., Omelchenko A.V., Sinev V.V., Sobenin I.A., Vinokurov A.Yu., Orekhov A.N.</i>	6
MODERN ASPECTS OF RUSSIA'S PROVISION WITH ANTI-TB DRUGS INCLUDED IN NEW WHO RECOMMENDATIONS <i>Vladimirov I.V., Serpakova I.A., Prokhorenko E.S., Torchinsky N.V.</i>	16
SCIENTIFIC POTENTIAL OF MEDICAL STUDENTS UNDER THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION <i>Kichigina O.S., Frolova O.G., Khripkova V.V., Sevryukova M.O.</i>	21
ON THE 90TH ANNIVERSARY OF THE BIRTHDAY OF SCIENTIST-MORPHOLOGIST RAPHAEL T. BOYKO <i>Lapshina A.A., Nikishina N.A., Ivanov A.V.</i>	24
CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN RESIDENTS OF THE ARAL SEA REGION <i>Muhammetgulyeva O.S., Kakageldyeva M.A., Ibragimov M.Kh., Baimuradova O.A., Saifullaeva G.A., Tuvakova S.A., Gurtgeldieva M.B.</i>	29
RETROPERITONEAL HEMATOMAS IN PATIENTS WITH COVID-ASSOCIATED PNEUMONIA: DIAGNOSTIC AND TREATMENT PROGRAMS <i>Myakonky R.V., Kaplunov K.O., Krayushkin S.I., Dvoryaninov M.V.</i>	34
THE MOST IMPORTANT ASPECTS OF GERIATRICS IN THE PRACTICE OF A FAMILY DOCTOR <i>Nurmukhamedova R.A., Khasanova D.A., Zoirova N.T.</i>	44
THE ROLE OF ALLERGY IN THE PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF INTESTINAL INFECTIONS OF BACTERIAL ETIOLOGY <i>Odilova G.M.</i>	49
CHEMOTHERAPY FOR ONCOLOGICAL DISEASES AND THE RISK OF DEVELOPING A CARDIOTOXIC PROFILE ON THE EXAMPLE OF THE HUMAN RECOMBINED MONOCLONAL ANTIBODY BEVACIZUMAB <i>Khlyamov S.V., Mal G.S., Artyushkova E.B., Gladchenko M.P.</i>	52
VENTRICULAR ARRHYTHMIAS. VENTRICULAR TACHYCARDIA AND SUDDEN CARDIAC DEATH: OVERVIEW OF THE EUROPEAN SOCIETY'S LEADERSHIP CARDIOLOGISTS AND NATIONAL RECOMMENDATIONS OF 2022 <i>Shpadareva E.F., Khardikova E.M.</i>	60
DEMOGRAPHIC INDICATORS OF FERTILITY FOR THE PERIOD 2017-2021 (ON THE EXAMPLE OF THE RUSSIAN FEDERATION, KURSK AND BELGOROD REGIONS) <i>Petrova A.S., Glebov A.Yu.</i>	65

СВЯЗЬ МИТОФАГИИ И ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ОТВЕТА МАКРОФАГОВ С МИТОХОНДРИАЛЬНЫМИ МУТАЦИЯМИ

THE RELATIONSHIP OF MITOPHAGY AND THE PROINFLAMMATORY RESPONSE OF MACROPHAGES WITH MITOCHONDRIAL MUTATIONS

	Верхова Светлана Сергеевна		Verkhova Svetlana Sergeevna
	Никифоров Никита Геннадиевич		Nikiforov Nikita Gennadievich
	Журавлев Александр Дмитриевич		Zhuravlev Alexander Dmitrievich
	Омельченко Андрей Владимирович		Omelchenko Andrey Vladimirovich
	Синёв Василий Владимирович		Sinev Vasily Vladimirovich
	Собенин Игорь Александрович		Sobenin Igor Alexandrovich
	Винокуров Андрей Юрьевич		Vinokurov Andrey Yurievich
	Орехов Александр Николаевич		Orekhov Alexander Nikolaevich
	Российский научный центр хирургии им. Академика Б.В. Петровского		Russian Scientific Center of Surgery named after V.I. Academician B. V. Petrovsky
	Институт биологии гена Российской академии наук		Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences
	Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии		Research Institute of General Pathology and Pathophysiology
	Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии		National Medical Research Center for Cardiology
	Орловский государственный университет им. И.С. Тургенева		Orel State University named after I.S. Turgenev
	Научно-исследовательский институт атеросклероза		Research Institute of Atherosclerosis

E-mail: verхова.svetlana@gmail.com

Резюме

Функциональная активность клеток, участвующих в иммунном ответе, зависит от корректной работы митохондрий. Нарушение функционирования митохондрий может привести к различным сердечно-сосудистым заболеваниям воспалительного генеза, включая атеросклероз [1]. В данной работе мы проверяли гипотезу, что митохондриальная дисфункция, вызванная мутациями митохондриальной ДНК (мтДНК), может быть одной из причин, ведущих к хронизации воспаления при атеросклерозе. Мы исследовали клетки гибридных линий, созданные на основе клеточной линии ТНР-1. Гибридные линии различались между собой только профилем гетероплазмы. В результате изучения провоспалительного ответа иммунокомпетентными клетками установили, что клетки демонстрируют три типа провоспалительной активности: нон-респондеры, толерантные и нетолерантные. В рамках исследования мы выявили комбинации мутаций мтДНК ассоциированные с провоспалительным ответом и дальнейшим формированием иммунной толерантности: комбинация m.c3256t, m.del652g и m.g13513a была связана с нетолерантными, комбинация m.g15059a, m.g12315a и m.c5178a была связана с нон-респондерами. Причиной накопления митохондриальных мутаций могут служить нарушения в контроле качества митохондрий, митофагии. Мы выявили, что мутация m.g14846a связана с дефектной митофагией. Таким образом, мы установили, что мутации мтДНК были связаны с провоспалительным ответом клеток, формированием иммунной толерантности и митофагией.

Ключевые слова: хроническое воспаление, врожденный иммунитет, иммунная толерантность, митохондриальные мутации, гибридные линии, митофагия, гетероплазма.

The functional activity of cells involved in the immune response depends on the correct functioning of mitochondria. Mitochondrial dysfunction can lead to various inflammatory cardiovascular diseases, including atherosclerosis [1]. In this work, we tested the hypothesis that mitochondrial dysfunction caused by mitochondrial DNA (mtDNA) mutations may be one of the causes leading to chronic inflammation in atherosclerosis. We have studied cybrid cell lines based on the THP-1 cell line. The cybrid lines differed from each other only in the profile of heteroplasmy. As a result of studying the pro-inflammatory response by inflammatory cells, it was found that the cells demonstrate three types of pro-inflammatory activity: non-responders, tolerant and intolerant. As part of the study, we identified combinations of mtDNA mutations associated with a pro-inflammatory response and further formation of immune tolerance: the combination of m.c3256t, m.del652g and m.g13513a was associated with intolerant ones, the combination of m.g15059a, m.g12315a and m.c5178a was associated with non-responders. The reason for the accumulation of mitochondrial mutations may be disturbances in the quality control of mitochondria and mitophagy. We found that the m.g14846a mutation is associated with defective mitophagy. Thus, we found that mtDNA mutations were associated with the pro-inflammatory response of cells, the formation of immune tolerance, and mitophagy.

Key words: chronic inflammation, innate immunity, immune tolerance, mitochondrial mutations, cybrid lines, mitophagy, heteroplasmy.

Библиографическая ссылка на статью

Верхова С.С., Никифоров Н.Г., Журавлев А.Д., Омелченко А.В., Синева В.В., Собенин И.А., Винокуров А.Ю., Орехов А.Н.
Связь митофагии и провоспалительного ответа макрофагов с митохондриальными мутациями // Innova. - 2023. - Т. 9 № 1. - С. 6-15.

References to the article

Verkhova S.S., Nikiforov N.G., Zhuravlev A.D., Omelchenko A.V., Sinev V.V., Sobenin I.A., Vinokurov A.Yu., Orekhov A.N.
Association of mitophagy and pro-inflammatory response of macrophages with mitochondrial mutations // Innova. - 2023. - V. 9 No. 1. - P. 6-15

DOI:

Атеросклероз является одним из наиболее распространенных заболеваний, связанных с хроническим воспалением, на долю которого приходится большое количество смертей из-за вызываемых им сердечно-сосудистых нарушений [1]. Хроническое воспаление играет важную роль на всех стадиях прогрессирования атеросклероза: от ранних проявлений до образования и разрыва бляшек [2]. В настоящее время причины, по которым воспаление не может разрешиться и переходит в хроническую форму, не ясны. Важной стадией разрешения воспаления является толерантность врожденного иммунитета. Под толерантностью понимают десенсибилизацию клеток при повторной стимуляции эндотоксином ЛПС. Хорошо известно, что митохондрии играют значимую роль в правильном функционировании

клеток врожденного иммунитета. Клетка может содержать от десятков до сотен митохондрий, каждая из которых содержит несколько копий своего генома. Сосуществование в одной клетке различных вариантов мтДНК называется гетероплазмией. Предполагается, что митохондриальные мутации могут быть связаны с нарушением в формировании иммунной толерантности клеткой-хозяином. При накоплении мутаций в митохондриальной ДНК происходит снижение функциональности органелл. Эффективным путём устранения дисфункциональных митохондрий является митофагия. Одной из причин, по которым в клетке накапливаются дисфункциональные митохондрии, может быть дефектная митофагия. Дефектная митофагия может влиять на иммунный ответ на уровне секреции

воспалительных цитокинов, что приводит к нарушению нормального функционирования иммунных клеток и способствует развитию воспалительных и аутоиммунных заболеваний [3]. Мы решили выявить мутации и комбинации мутаций мтДНК, связанные с нарушениями в провоспалительной активности и митофагии.

Материалы и методы:

Культура клеток.

Ранее нам удалось получить цибридные линии на основе моноцитарной клеточной линии THP-1. Цибриды получали путём слияния безмитохондриальных клеток THP-1 с тромбоцитами пациентов, различающихся по профилю гетероплазмии клеток крови. Каждая из цибридных линий содержала ядерный геном THP-1 и митохондриальный геном отдельного пациента [4].

Оценка провоспалительной активности клеток.

В культуру клеток, культивируемых в среде RPMI-1640 с L-глутамином 10% FBS, добавляли LPS в концентрации 1000 нг/мл. Клетки культивировали в течение 24 ч при 37°C, 5% CO₂. После чего клетки промывали PBS и меняли культуральную среду. Затем в культуру повторно добавляли LPS в концентрации 1000 нг/мл ещё на 4 ч. После каждой стимуляции LPS отбирали супернатант для оценки содержания провоспалительных цитокинов. Наконец, в образцах культуральной жидкости оценивали секрецию цитокинов TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 и CCL2 с помощью ИФА.

Оценка эффективности митофагии при помощи конфокальной микроскопии.

Для этого клетки инкубировали в присутствии митохондриального и лизосомального зондов (MitoTracker Green FM (200 нМ) и LysoTracker Red DND-99 (50 нМ) соответственно). Митофагию стимулировали при помощи трифторметоксикарбонилцианид фенилгидразон (FCCP) (2 мкМ) или пирувата натрия (20 мМ). Изображения были получены с помощью конфокального микроскопа Zeiss 900. Использовали масляный иммерсионный объектив 63x. Флуоресценция MitoTracker Green была индуцирована при 488 нм и эмиссионным фильтром 500-530 нм. Флуоресценция LysoTracker Red была индуцирована при 561 нм и эмиссионным фильтром 566-700 нм. За митофагию принимали колокализацию

митохондрий и лизосом после инкубации в течение 12 часов. Колокализация была рассчитана с помощью программного обеспечения ZEISS ZEN 3.1 как отношение количества пикселей MitoTracker Green, попавших в LysoTracker Red по отношению к общему количеству пикселей MitoTracker Green, которые были выше порогового значения.

Статистический анализ.

Для выявления связи между мутациями мтДНК и провоспалительной активностью клеток рассчитывали отношение рисков. Отношение рисков рассчитали для каждой отдельной мутации, а также для всех их возможных комбинаций. Отношение рисков отражало, во сколько раз выше вероятность обнаружения конкретной мутации или сочетания мутаций в рассматриваемой группе клеток по сравнению с вероятностью их обнаружения в двух других группах.

Различия между группами в исследованиях "случай-контроль" были выявлены с помощью Т-критерия парной выборки с использованием статистики 21.0 IBM SPSS.

Результаты и обсуждение.

Для того, чтобы исследовать митохондриальные аспекты воспаления, были использованы цибридные линии клеток на основе THP1, различающиеся по профилю гетероплазмии митохондриальной ДНК, которую мы оценили ранее [5]. Поэтому в десяти цибридных линиях была проведена оценка провоспалительного ответа и дальнейшей способности формировать иммунную толерантность к эндотоксину ЛПС. Оказалось, что цибриды демонстрировали три типа провоспалительной активности (таблица 1):

1) Нон-респондеры. Клетки демонстрировали низкий провоспалительный ответ на обе стимуляции ЛПС;

2) Толерантные. Клетки демонстрировали высокий провоспалительный ответ на первичную стимуляцию и низкий на вторичную, что указывает на способность клеток формировать иммунную толерантность;

3) Нетолерантные. Клетки проявляли высокий провоспалительный ответ на обе стимуляции ЛПС.

Таблица 1. Типы провоспалительного ответа цибридных клеточных линий на основе THP1.

Уровень секреции цитокинов		Тип провоспалительного ответа	
1-я стимуляция ЛПС	2-я стимуляция ЛПС		
Низкий	→	Низкий	→ Нон-респондер (N=6)
Высокий	→	Низкий	→ Тolerантный (N=2)
	→	Высокий	→ Нетолерантный (N=2)

В левой части таблицы представлены уровень секреции цитокинов цибридных линий в ответ на стимуляции ЛПС. «Низкий» уровень секреции означает, что секреция не отличается от базальной, «высокий» уровень секреции означает, что секреция значимо выше, чем базальная секреция. В зависимости от интенсивности провоспалительного ответа клеток при первой и второй стимуляциях наблюдались три типа иммунного ответа, указанные в правой части таблицы. В случае низкого ответа на обе стимуляции клеточную линию считали «нон-респондером». В случае высокого уровня ответа на первую стимуляцию и низкого на вторую клеточные линии считали «толерантной». В случае высокого ответа на обе стимуляции клеточную линию считали «нетолерантной». В исследование вошли 10 цибридных линий. N – количество линий, демонстрирующих данный тип провоспалительного ответа.

Мы решили выяснить, существуют ли мутации мтДНК или их комбинации,

ассоциированные с каждым типом провоспалительной активности клеток. Для этого мы провели исследование отношения рисков, которое отражало, во сколько раз выше вероятность обнаружения конкретной мутации или сочетания мутаций в рассматриваемой группе клеток по сравнению с вероятностью их обнаружения в двух других группах провоспалительной активности.

Было обнаружено, что ни одна индивидуальная мутация мтДНК не была связана с типом провоспалительного ответа. Однако при изучении комбинаций мутаций, были идентифицированы сочетания, связанные с определенным типом провоспалительного ответа у цибридов. В частности, комбинация мутаций m.c3256t, m.del652g и m.g13513a была ассоциирована с отсутствием толерантности к ЛПС (рисунок 1).

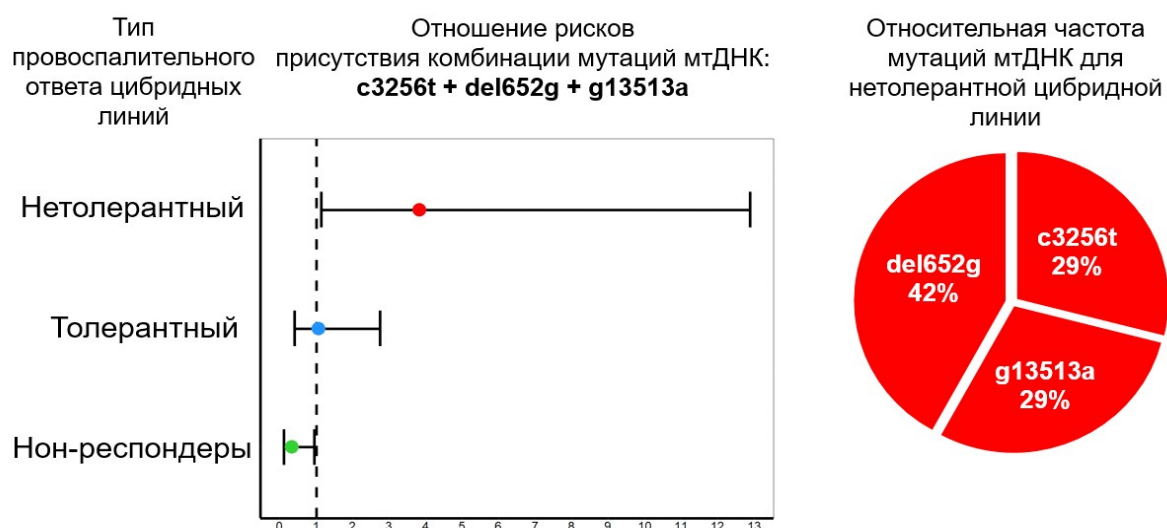


Рисунок 1. Взаимосвязь комбинации митохондриальных мутаций m.c3256t, m.del652g, m.g13513a с типом провоспалительного ответа клеток цибридных линий.

Слева представлен график отношения рисков присутствия комбинации мутаций мтДНК m.c3256t, m.del652g, m.g13513a в цибридных линиях, демонстрирующих каждый из трех типов провоспалительного ответа: нетолерантного, толерантного и нон-респондеров. Справа – относительная частота встречаемости индивидуальной мутации из комбинации в нетолерантных цибридных линиях.

Поскольку отношение рисков для группы нетолерантных клеток было больше 1 и площадь доверительного интервала не пересекала 1, можно заключить, что эта комбинация мутаций мтДНК связана с нетолерантными цибридными линиями ($p < 0,001$). В то же время отношение рисков для группы нон-респондеров было меньше 1, а доверительный интервал также не пересекал

1, т.е. вероятность обнаружения комбинации мутаций mt.c3256t, m.del652g и mt.g13513a в этой группе была значительно ниже. Мы также решили оценить, какая из трех мутаций в комбинации обладает наибольшим вкладом. Оказалось, что мутация m.del652g встречалась чаще двух других мутаций m.c3256t и m.g13513a в группе нетолерантных цибридов.

Также аналогичным образом мы установили, что комбинация мутаций мтДНК m.g15059a, m.g12315a, m.c5178a ассоциировалась с группой цибридных линий нон-респондеров (рисунок 2). Причем, мутация m.g15059a у цибридов нон-респондеров встречалась чаще, чем две другие (m.g12315a, m.c5178a).

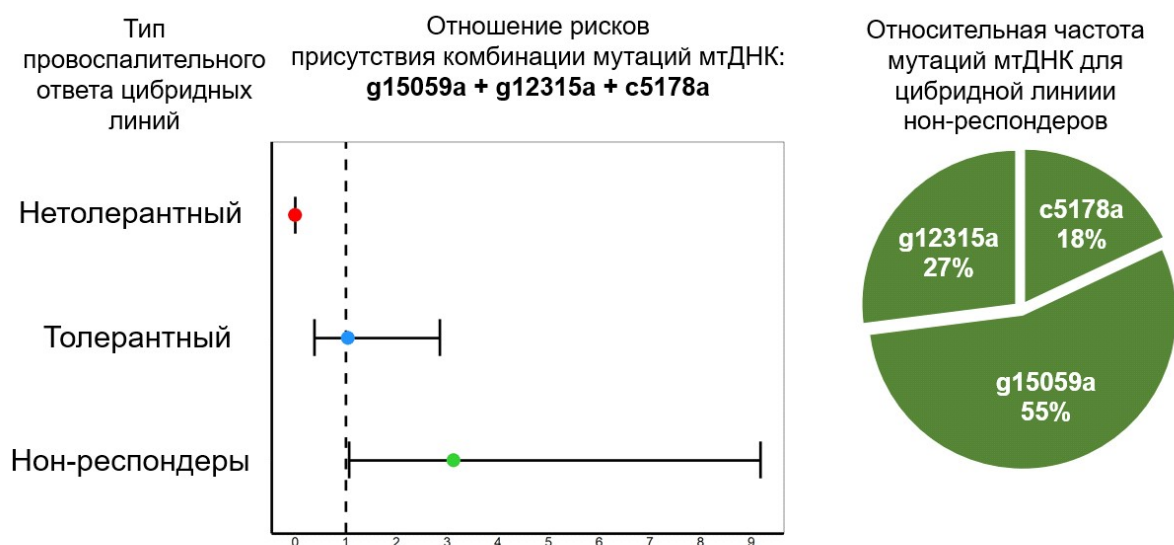


Рисунок 2. Взаимосвязь комбинации митохондриальных мутаций m.g15059a, m.g12315a, m.c5178a с типом провоспалительного ответа клеток гибридных линий.

Слева представлен график отношения рисков присутствия комбинации мутаций мтДНК m.g15059a, m.g12315a, m.c5178a в гибридных линиях, демонстрирующих каждый из трех типов провоспалительного ответа: нетолерантного, толерантного и нон-респондеров. Справа – относительная частота встречаемости индивидуальной мутации из комбинации в гибридных линиях нон-респондеров.

Поскольку накопление митохондриальных мутаций может приводить к митохондриальной дисфункции, мы решили выяснить, существуют ли у гибридных линий, различных как по профилю гетероплазмы, так и по типу провоспалительной активности, изменения в эффективности удаления дисфункциональных

митохондрий. Для этого мы оценили уровень митофагии в каждой гибридной линии под влиянием протонофора FCCP, приводящего к потере митохондриальной функции и активации митофагии в клетке [3]. Для этого в 10 гибридных линиях оценивали уровень базальной и стимулированной с помощью FCCP митофагии. Оказалось, что гибриды демонстрировали разную эффективность митофагии при стимуляции FCCP (рисунок 3). Более того, уровень митофагии в трёх гибридных линиях не повышался в ответ на стимуляцию: LSM-1, HSMAM-3 и TCP-521. Более того, в линиях HSMAM-3 и TCP-521 митофагия была ниже базального уровня, то есть была дефектной.

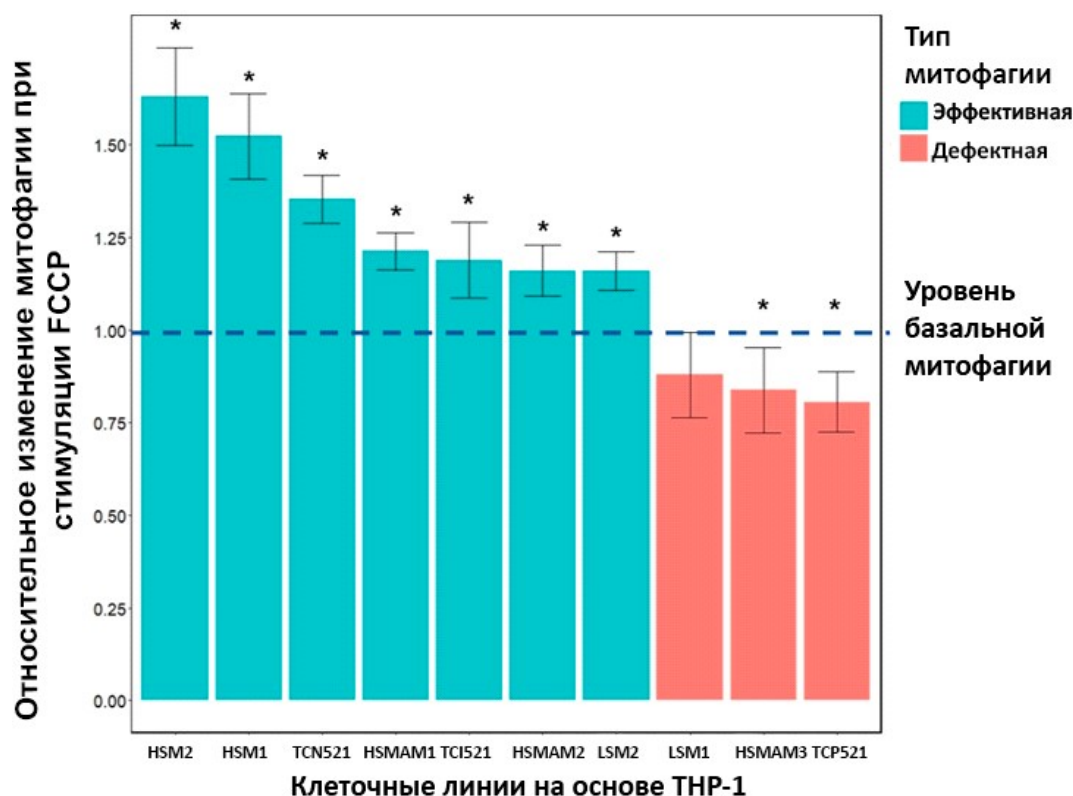


Рисунок 3. Оценка эффективности, FCCP-индуцированной митофагии в клетках цибридных линий.

По оси Y представлено относительное изменение уровня митофагии при стимуляции FCCP для каждой цибридной линии. За единицу был принят базальный уровень митофагии в каждой цибридной линии, этот уровень отмечен пунктирной линией. Голубым цветом представлены цибридные линии, в которых уровень митофагии, стимулированной FCCP, достоверно был выше относительно базального уровня. Красным цветом отмечены цибридные линии, в которых уровень митофагии не

отличался от базального уровня, либо достоверно был ниже базального уровня. Звездочкой отмечены достоверные различия между индуцированной митофагией и базальной митофагией, $p < 0,05$, по результатам непараметрического парного теста Уилкоксона.

При индукции митофагии пируватом натрия дефектная митофагия наблюдалась у четырех цибридных линий, в случае линии TCI-521 уровень митофагии снижался (рисунок 4).

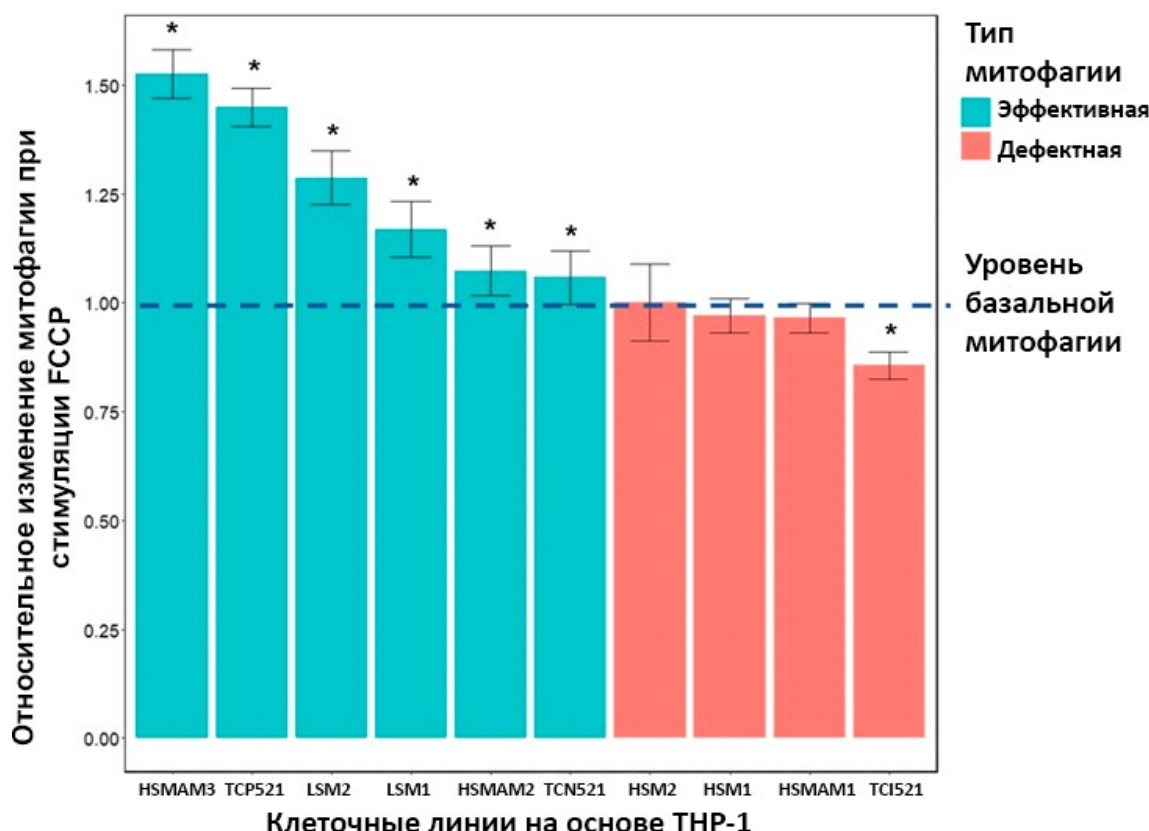


Рисунок 4. Оценка эффективности, индуцированной пируватом митохондриальной функции в клетках гибридных линий.

По оси Y представлено относительное изменение уровня митохондриальной функции при стимуляции пируватом для каждой гибридной линии. За единицу был принят базальный уровень митохондриальной функции в каждой гибридной линии, этот уровень отмечен пунктирной линией. Голубым цветом представлены гибридные линии, в которых уровень митохондриальной функции, стимулированной пируватом, достоверно был выше относительно базального уровня. Красным цветом отмечены гибридные линии, в которых уровень митохондриальной функции не отличался от базального уровня, либо достоверно был ниже базального уровня. Звездочкой отмечены достоверные различия между индуцированной митохондриальной функцией и базальной митохондриальной функцией, $p < 0,05$, по результатам непараметрического парного теста Уилкоксона.

В результате исследования установили, что в линиях HSMAM-1, HSM-1, HSM-2 стимуляция пируватом натрия не оказывала влияния на уровень митохондриальной функции.

Биоинформатический анализ связи между профилем гетероплазмии и степенью эффективностью митохондриальной функции в каждой линии показал, что увеличение гетероплазмии мутации

m.g14846a на 1% приводило к снижению эффективности митохондриальной функции на 4%, то есть, если гетероплазмия этой мутации достигала 25%, то митохондриальная функция была дефектной.

Таким образом, в результате исследования гибридных линий, различающихся по профилю гетероплазмии, было обнаружено, что клетки демонстрировали три типа провоспалительной активности в ответ на стимуляцию ЛПС: нон-респондер, толерантный и нетолерантный. Оказалось, что ни одна мутация мтДНК индивидуально не была связана с типом провоспалительного ответа, однако были выявлены комбинации мутаций. В частности, комбинация мутаций m.c3256t, m.del652g и m.g13513a была ассоциирована с отсутствием толерантности к ЛПС. Комбинация мутаций мтДНК m.g15059a, m.g12315a и m.c5178a была связана с группой гибридных линий нон-респондеров. Затем мы изучили связь между митохондриальными мутациями и способностью гибридных клеток избавляться от дисфункциональных митохондрий путем митохондриальной функции. Оказалось, что увеличение гетероплазмии мутации m.g14846a на 1%

приводило к снижению эффективности митофагии на 4%.

Хорошо известно, что атеросклероз сопровождается хроническим воспалением. Современные исследования направлены на изучение причин, по которым воспаление не может разрешиться и переходит в вялотекущую фазу. Ранее K. Yin с соавт. установили, что постоянное введение ЛПС AroE⁻/Г мышам приводило к увеличению экспрессии медиаторов воспаления, таких как TNF α , IL-1b, IL-6, MCP-1. Причем в результате таких введений наблюдалось увеличение инфильтрации иммунокомпетентных клеток и, как следствие, ускорение развития атеросклероза [6]. Т.е. непрерывный воспалительный процесс, вызванный у мышей, способствовал атерогенезу. Существуют предпосылки считать, что одной из ключевых причин хронизации воспаления могут быть нарушения в функционировании митохондрий. Как известно, митохондрии являются участниками иммунного ответа, в том числе участвуют в экспрессии медиаторов воспаления [7]. Pissa A. с соавт. в своём обзоре описывают механизмы, которыми жизнедеятельность митохондрий связаны с воспалением. Дисфункциональные митохондрии могут запускать сигнальные пути, такие как NLRP3 и TLR9, каждый из которых приводит к выработке провоспалительных цитокинов, IL-1b, IL-18 и TNF α , IL-6, IL-8, соответственно [8]. Поэтому нарушения в правильной работе митохондрий могут быть связаны с aberrантным провоспалительным ответом. Mitrofanov K.Y. с соавт. в своём клинко-лабораторном исследовании, включающем здоровых лиц и пациентов с атеросклерозом, с использованием математической модели установили, что мутационная нагрузка m.c3256t, m.g12315a, m.g13513a и m.g15059a объясняла не менее 60% вариабельности клинических проявлений атеросклероза [9].

Известны исследования, направленные на установление взаимосвязи между профилем гетероплазмы мтДНК и жизнедеятельностью митохондрий. Например, m.del652g вовлечена в разобщение окислительного фосфорилирования, m.c3256t, m.c5178a связаны с процессом митофагии [10]. Мутации m.g13513a, m.del652g прямо коррелировали с увеличением потребления кислорода, вызываемого FCCP [7]. Также, мутация m.g14846a повлияла на промежуточный перенос электронов в

митохондриальной дыхательной цепи [11].

Таким образом, митохондриальные мутации действительно могут быть связаны с хронизацией провоспалительной активности клеток.

Выводы.

В настоящей работе были выявлены мутации и комбинации мутаций мтДНК, связанные с нарушениями в провоспалительной активности и митофагии иммунокомпетентных клеток. Мы полагаем, что гетероплазмичные мутации мтДНК могут приводить как к нарушениям в функционировании митохондрий, так и к снижению эффективности их удаления. Накопление дисфункциональных митохондрий в клетке-хозяине может приводить к аутоиммунной провоспалительной реакции, тем самым способствуя хронизации воспаления.

Финансирование.

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Проект "Исследование механизмов атерогенеза человека, разработка методов доклинической диагностики и антиатеросклеротических средств".

Литература.

1. Herrington, W.; Lacey, B.; Sherliker, P.; Armitage, J.; Lewington, S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res* 2016, 118, 535-546;
2. Geovanini, G.R.; Libby, P. Atherosclerosis and inflammation: overview and updates. *Clin Sci (Lond)* 2018, 132, 1243-1252;
3. Berezhnov AV, Soutar MP, Fedotova EI, Frolova MS, Plun-Favreau H, Zinchenko VP, Abramov AY. Intracellular pH Modulates Autophagy and Mitophagy. *J Biol Chem.* 2016 Apr 15;291(16):8701-8;
4. Li, H.; Shen, L.; Hu, P.; Huang, R.; Cao, Y.; Deng, J.; Yuan, W.; Liu, D.; Yang, J.; Gu, H.; Bai, Y. Aging-associated mitochondrial DNA mutations alter oxidative phosphorylation machinery and cause mitochondrial dysfunctions. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017, 1863, 2266-2273;
5. Sazonova, M.A.; Sinyov, V.V.; Ryzhkova, A.I.; Sazonova, M.D.; Khasanova, Z.B.; Shkurat, T.P.; Karagodin, V.P.; Orekhov, A.N.; Sobenin, I.A. Creation of Cybrid Cultures Containing mtDNA Mutations m.12315G>A and m.1555G>A, Associated with Atherosclerosis. *Biomolecules.* 2019, 9, 499;
6. K Yin, SL Tang, XH Yu, GH Tu, RF

He, JF Li, et al. Apolipoprotein A-I inhibits LPS-induced atherosclerosis in ApoE(-/-) mice possibly via activated STAT3-mediated upregulation of tristetraprolin *Acta Pharmacol Sin*, 34 (6) (2013), p. 83746;

7. Orekhov AN, Poznyak AV, Sobenin IA, Nikifirov NN, Ivanova EA. Mitochondrion as a Selective Target for the Treatment of Atherosclerosis: Role of Mitochondrial DNA Mutations and Defective Mitophagy in the Pathogenesis of Atherosclerosis and Chronic Inflammation. *Curr Neuropharmacol*. 2020;18(11):1064-1075;

8. Picca, A., Calvani, R., Coelho-Junior, H. J., & Marzetti, E. (2021). Cell Death and Inflammation: The Role of Mitochondria in Health and Disease. *Cells*, 10 (3), 537;

9. Konstantin Y. Mitrofanov, Andrey V. Zhelankin, Gulnara M. Shiganova, Margarita A. Sazonova, Yuri V. Bobryshev, Anton Y. Postnov,

Igor A. Sobenin I.A., Alexander N. Orekhov, Analysis of mitochondrial DNA heteroplasmic mutations A1555G, C3256T, T3336C, C5178A, G12315A, G13513A, G14459A, G14846A and G15059A in CHD patients with the history of myocardial infarction, *Experimental and Molecular Pathology*, Volume 100, Issue 1, 2016, Pages 87-91, ISSN 0014-4800;

10. Sobenin, I. A., Sazonova, M. A., Postnov, A. Y., Salonen, J. T., Bobryshev, Y. V., & Orekhov, A. N. (2013). Association of mitochondrial genetic variation with carotid atherosclerosis. *PLoS one*, 8(7), e68070.

11. Filosto, M.; Mancuso, M.; Vives-Bauza, C.; Vila, M.R.; Shanske, S.; Hirano, M.; Andreu, A.L.; DiMauro, S. Lack of paternal inheritance of muscle mitochondrial DNA in sporadic mitochondrial myopathies. *Annals Neurol* 2003, 54, 524-526.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ РОССИИ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ, ВКЛЮЧЕННЫМИ В НОВЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ВОЗ

MODERN ASPECTS OF RUSSIA'S PROVISION WITH ANTI-TB DRUGS INCLUDED IN NEW WHO RECOMMENDATIONS

Владимиров Игорь Викторович

Серпакова Ирина Александровна

Прохоренко Екатерина Сергеевна

Торчинский Николай Викторович
Кандидат медицинских наук

Vladimirov Igor Viktorovich

Serpakova Irina Alexandrovna

Prokhorenko Ekaterina Sergeevna

Torchinsky Nikolai Viktorovich
Candidate of Medical Sciences

Московский государственный университет
им. М.В. Ломоносова

Moscow State University named
after M.V. Lomonosov

Первый московский государственный
медицинский университет им. И.М. Сеченова

First Moscow State Medical University named
after I.M. Sechenov

E-mail: Vladimirov.msu@bk.ru

Резюме

В статье изложены результаты аналитического исследования производственной обеспеченности России антибиотиками в соответствии с новыми рекомендациями ВОЗ по терапии туберкулеза. Проведен анализ российских производителей фармацевтической субстанции (ФС) и готовой лекарственной формы (ЛФ) противотуберкулезных препаратов. Сделан вывод об относительной уязвимости системы здравоохранения РФ в отношении терапии туберкулеза: из 22 видов антибиотиков 5 производятся только из импортной ФС, 13 производятся из импортной и отечественной ФС (квази-импортные), 2 вида не производятся в РФ, но разрешены к ввозу, 2 вида не зарегистрированы в РФ. В производстве 13 видов антибиотиков доля поставщиков ФС из России не превышает 27%. Доля иностранных поставщиков ФС в производстве ЛФ на территории России следующая: Индия (5 – 100%), Китай (3 – 81%), Израиль (4%), Республика Корея (7 – 63,5%), Тайвань (3%), Тайланд (20 – 40%), ЕС (3% – 100%).

Ключевые слова: фтизиатрия, противотуберкулезные препараты, терапия туберкулеза, лекарственный суверенитет, производство препаратов.

The article presents the results of an analytical study of the industrial provision of Russia with antibiotics in accordance with the new WHO recommendations for the treatment of tuberculosis. The analysis of Russian manufacturers of pharmaceutical substance (PS) and finished dosage form (DF) of anti-tuberculosis drugs was carried out. A conclusion was made about the relative vulnerability of the healthcare system of the Russian Federation in relation to the treatment of tuberculosis. Out of 22 types of antibiotics, 5 are produced from imported PS only, 13 are produced from imported and domestic PS, 2 are not produced in Russia but allowed for import, 2 are not registered in Russia. In the production of 13 types of antibiotics, the share of PS suppliers from Russia does not exceed 27%. The share of foreign suppliers of PS for DF production in Russia is: India (5 – 100%), China (3 – 81%), Israel (4%), Republic of Korea (7 – 63.5%), Taiwan (3%), Thailand (20 – 40%), EU (3% – 100%).

Key words: phthisiology, anti-tuberculosis drugs, tuberculosis therapy, drug sovereignty, drug production.

Библиографическая ссылка на статью

Владимиров И.В., Серпакова И.А., Прохоренко Е.С.,
Торчинский Н.В. Современные аспекты обеспеченности
России противотуберкулезными препаратами, включенными
в новые рекомендации ВОЗ // Innova. - 2023. - Т. 9 № 1. -
С. 16-20.

References to the article

Vladimirov I.V., Serpakova I.A., Prokhorenko E.S., Torchinsky
N.V. Modern aspects of providing Russia with anti-tuberculosis
drugs included in the new WHO recommendations // Innova. -
2023. - V. 9 No. 1. - P.16-20.

DOI:

Туберкулез — это глобальная нерешенная медицинская проблема, обусловленная медико-социальными условиями стран и климатическими особенностями регионов. Туберкулез представляет реальную угрозу здоровью населения преимущественно развивающихся стран, к которым отнесена и Россия. Однако в РФ за период 2010-2020 гг. наблюдается тенденция к снижению заболеваемости (~ 5.7% в год) [7] и смертности (~ 10.0% в год) от туберкулеза [3, с. 24]. Но стоит обратить внимание на смертность при сочетанном инфицировании МТБ + ВИЧ, показатель которой находится выше

среднемирового значения (1,1 на 100 тыс. чел.). В России среди больных, причиной смерти которых стала ВИЧ-инфекция, доля сочетанной инфекции МТБ/ВИЧ равна 35% [4], в результате чего в 2021 г. ВОЗ внесла Россию в надзорный список. Для лечения туберкулеза применяют различные сочетания антибиотиков, исходя из назначенного курса, определяемого в зависимости от лекарственной устойчивости возбудителя. Согласно новым клиническим рекомендациям ВОЗ противотуберкулезные антибиотики делятся на 2 группы: препараты I ряда и препараты II ряда, которые делятся на подгруппы: А, В и С (табл. 1).

Таблица 1 Препараты рекомендованные ВОЗ для терапии туберкулеза [5]

Группа	Лекарственное средство	
I	Изониазид Рифампицин	Рифабутин Рифапентин
II А	Левифлоксацин Моксифлоксацин Бедаквилин	Линезолид Претоманид (в РФ не зарегистрирован)
II В	Циклосерин Теризидон	Клофазимин (в РФ не зарегистрирован)
II С	Этамбутол Деламанид Пиразинамид Имипенем+циластатин Меропенем	Амикацин Стрептомицин Этионамид Протионамид ПАСК

Исходя из изложенного следует, что вопрос обеспеченности российских пациентов эффективными противотуберкулезными препаратами крайне актуален и важен. Также в условиях преобладания импорта в российской фармацевтической индустрии [1], а также в условиях новых экономических барьеров особенно актуальным представляется наличие в стране производств полного цикла, независимых от импортных компонентов, - то есть уменьшение доли квази-импортных препаратов¹. Такая производственная концепция способна

обеспечить «лекарственный суверенитет»² государства, что по мнению Терещенко А. П. в свою очередь усилит и экономический суверенитет [2].

Материалы и методы.

В исследовании использовались профильные научные статьи, отчеты, специализированные базы данных, а также рекомендации МинЗдрава (2022 г.) и ВОЗ (2022 г.) по терапии туберкулеза. Акцент исследования

¹ Квази-импортные препараты - произведенные в РФ с использованием импортных компонентов (фармацевтическая субстанция, гигроскопичные добавки, специфическая тара или упаковка).

² Лекарственный суверенитет (в узком смысле) - это локализация полного цикла производства лекарственных средств от ФС до готовой ЛФ на территории государства. При этом в широком смысле принимается во внимание наличие производственных мощностей, лицензий на производство иностранных препаратов, НИОКР и патентная активность в фармацевтической индустрии.

сделан на происхождении ФС, которая используется для производства готовой ЛФ противотуберкулезных препаратов на территории РФ. Также выделены и систематизированы непосредственные российские производители ЛФ, указанные на сайте государственного реестра лекарственных средств. Организации предоставляющие услуги выпускающего контроля и упаковки (если отличаются от производителя) и держатели регистрационного удостоверения препарата на территории РФ в исследовании не учтены. Доля участия стран в производстве ЛФ на территории РФ рассчитана по количеству фирм (иностранных и отечественных), поставляющих ФС. Объемы поставок и объемы производства в исследовании не учитывались. Полученные данные об иностранных и отечественных производителях ФС систематизированы в виде диаграмм.



Рисунок 1. Специализация и количество российских производителей противотуберкулезных препаратов.

Крупнейшим поставщиком ФС противотуберкулезных препаратов для российской фармацевтической индустрии является Индия (15 видов ФС). Индийские фармацевтические компании участвуют с долей 5 – 100% в производстве 16 видов препаратов из 18 производимых в РФ. Доля импорта ФС для производства препаратов из группы I следующая: изониазид (87,5%), рифабутин (25%), рифампицин (5%). Доля импорта ФС для производства препаратов из группы IIA следующая: моксифлоксацин (87%), линезолид (78%), левофлоксацин (6%). Доля импорта ФС для производства препаратов из группы IIC: пипразинамид (52%), этионамид (100%),

Результаты анализа.

В ходе исследования было установлено, что на территории РФ производится 18 видов противотуберкулезных антибиотиков (из 22 рекомендованных ВОЗ) в виде готовых ЛФ для лечения туберкулеза. В производстве этих препаратов в РФ занято 59 юридических лиц: производители фармацевтической субстанции (13) и производители готовой ЛФ (46). Среди производителей фармацевтической субстанции 3 компании производят только ФС, а 10 производят и ФС и готовую ЛФ (рис.1). Из 22 видов антибиотиков 5 производятся только из импортной ФС, 13 вида производятся из импортной и отечественной ФС (квази-импортные), 2 вида не производятся в РФ, но разрешены к ввозу, 2 вида не зарегистрированы в РФ (рис. 2).



Рисунок 2. Аспекты производства видов противотуберкулезных антибиотиков в РФ (из 22 видов по рекомендации ВОЗ).

этамбутол (20%), циклосерин (14%), стрептомицин (20%), протионамид (15%), меропенем (23%), амикацин (7%), ПАСК (33%).

Еще одним крупным экспортером ФС для российских фармацевтических предприятий является Китай. Китайские предприятия (31) поставляют различные виды ФС для 38 российских компаний. Китайские компании с долей 3 – 81% экспортируют в РФ 11 видов ФС (из 18 видов закупаемых) для производства противотуберкулезных препаратов. Отдельно стоит отметить долю импорта ФС китайского происхождения. Доля импорта ФС для производства препаратов из группы I следующая: рифампицин (75%), рифабутин (67%). Доля

импорта ФС для производства препаратов из группы IIA следующая: левофлоксацин (81%), моксифлоксацин (3%). Доля импорта ФС для производства препаратов из группы IIC следующая: амикацин (78,5%), имипенем+циластатин (67%), протионамид (61,5%), стрептомицин (60%), меропенем (58%), ПАСК (41%).

Европейский союз является не менее важным поставщиком ФС для производства противотуберкулезных препаратов на территории РФ. ФС от европейских поставщиков используется девятью (из 56) российскими фирмами в производстве 6 видов препаратов. Фармсубстанцию из ЕС поставляют 3 страны: Германия (2 компании), Бельгия (1 компания), Италия (3 компании). Доля европейского импорта в производстве противотуберкулезных препаратов составляет: бедаквилин (100%), рифампицин (20%), рифабутин (8%), имипенем+циластатин (8%), пипразинамид (5%), моксифлоксацин (3%).

Помимо Китая, некоторые страны Восточной и Юго-Восточной Азии (Республика Корея, Китайская Республика Тайвань, Королевство Таиланд) также играют важную роль в поставках ФС в Россию. Так, совокупно эти страны поставляют 5 видов ФС для производства противотуберкулезных препаратов на территории РФ. Четыре южнокорейских предприятия сотрудничают с 11 российскими фирмами и с различной долей (7 – 63,5%) участвуют в производстве 4 видов антибиотиков (и их готовой ЛФ). Тайландская фирма «Linaria Chemicals» Ltd. поставляет 2 вида ФС и сотрудничает с 8 российскими производителями. При этом её доля импорта ФС пипразинамида составляет 40%, а доля этамбутола - 20%. Тайваньский экспортер «Savior Lifetec» Co. поставляет 1 вид ФС (меропенем) для одной российской компании. Доля этого экспортера в российском импорте ФС меропенема крайне мала и равна 3%.

Также среди поставщиков ФС противотуберкулезных препаратов в РФ стоит отметить и Израиль. Так, израильская компания «Assia Chemical Industries» Ltd. поставляет ФС левофлоксацина для двух российских производителей ЛФ (ООО "Гротекс" и ПАО "Биосинтез"). Доля этого экспортера в российском импорте ФС левофлоксацина равна 4%.

Заключение.

Проведенный анализ позволяет сделать вывод об относительной уязвимости системы здравоохранения РФ в отношении терапии туберкулеза: из 22 видов антибиотиков 5 производятся только из импортной ФС, 13 производятся из импортной и отечественной ФС (квази-импортные), 2 вида не производятся в РФ, но разрешены к ввозу, 2 вида не зарегистрированы в РФ. В производстве 13 видов антибиотиков доля поставщиков ФС из России не превышает 27%. Доля иностранных поставщиков ФС в производстве ЛФ на территории России следующая: Индия (5 – 100%), Китай (3 – 81%), Израиль (4%), Республика Корея (7 – 63,5%), Тайвань (3%), Таиланд (20 – 40%), ЕС (3% – 100%). Исходя из анализа, можно заключить, что для реализации стратегии лекарственного суверенитета России [8] необходимы реальные и эффективные действия по локализации полного цикла производств многих противотуберкулезных препаратов непосредственно на территории РФ.

Литература.

1. Долгопятова Т. Г., Федюнина А. А., Назарова А. Г. Фармацевтическое производство в России во время пандемии: старые проблемы, новые вызовы // ЭКО. 2021. № 8. С. 38–63. DOI: 10.30680/ECO0131-7652- 2021-7-38-63
2. Терещенко А. П. Обеспечение лекарственной независимости как фактор экономической и национальной безопасности государства // Гуманитарные, социально-экономические и общественные науки. – 2020. – № 12-1. – С. 162-165. – DOI: 10.23672/c1758-0305-6989-g.
3. Global Tuberculosis Report 2021. World Health Organization. Geneva. - 2021. 57 p.
4. Цыбикова Э. Б., Сон И. М., Владимиров А. В. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 6. – С. 15-21. DOI: 10.21292/2075-1230-2020-98-6-15-21.
5. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment World Health Organization. Geneva, 2022, 53 p.
6. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 15.08.2022).
7. Министр здравоохранения РФ Михаил Мурашко: Заболеваемость туберкулезом

в РФ удерживается на историческом минимуме [сообщение] // 24 марта 2022. [Электронный ресурс] URL: <https://minzdrav.gov.ru/news> (дата обращения: 15.08.2022).

8. Чернышева А.М., Зобов А.М., Федоренко Е.А. Анализ стратегии развития

фармацевтической промышленности на период до 2030 г. и метрик устойчивого развития стратегических альянсов фармацевтической отрасли // Вестник Академии знаний. 2021. №5 (46). DOI: 10.24412/2304-6139-2021-5-338-347.

НАУЧНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА В УСЛОВИЯХ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

SCIENTIFIC POTENTIAL OF MEDICAL STUDENTS UNDER THE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION

■ **Кичигина Ольга Сергеевна**
Кандидат медицинских наук

■ **Kichigina Olga Sergeevna**
Candidate of Medical Sciences

■ **Фролова Оксана Геннадьевна**
Кандидат медицинских наук

■ **Frolova Oksana Gennadievna**
Candidate of Medical Sciences

■ **Хрипкова Вера Викторовна**

■ **Khripkova Vera Viktorovna**

■ **Севрюкова Маргарита Олеговна**

■ **Sevryukova Margarita Olegovna**

■ **Курский государственный медицинский университет**

■ **Kursk State Medical University**

E-mail: kichiginaos@kursksmu.net

Резюме

Современная политическая, экономическая и социальная обстановка диктует необходимость развития научного потенциала у молодежи, ее активное привлечение в научные сообщества, университеты и даже крупные кластеры. Для реализации поставленной цели необходим анализ заинтересованности студентов в научной деятельности, причины потери интереса к исследовательской сфере и поиск путей решения данной проблемы. Для ответа на поставленные вопросы было проведено добровольное анонимное анкетирование студентов 6 курса лечебного факультета КурскГМУ. В ходе проведенного опроса был выявлен ряд проблем, требующих системной организационной работы как на студенческом, так и на постдипломном уровнях.

Ключевые слова: студенческая наука, интерес, мотивация, наставничество.

The current political, economic and social situation dictates the need to develop the scientific potential of young people, their active involvement in scientific communities, universities and even large clusters. To achieve this goal, it is necessary to analyze the interest of students in scientific activities, the reasons for the loss of interest in the research field and find ways to solve this problem. To answer the questions posed, a voluntary anonymous survey of 6th year students of the medical faculty of Kursk State Medical University was conducted. In the course of the survey, a number of problems were identified that require systemic organizational work both at the student and postgraduate levels.

Key words: student science, interest, motivation, mentoring.

Библиографическая ссылка на статью

Кичигина О.С., Фролова О.Г., Хрипкова В.В., Севрюкова М.О.
Научный потенциал студентов медицинского вуза в условиях
эпидемиологической ситуации // Innova. - 2023. - Т. 9 № 1. -
С.21-23.

References to the article

Kichigina O.S., Frolova O.G., Khripkova V.V., Sevryukova M.O.
Scientific potential of medical students in the epidemiological
situation // Innova. - 2023. - V. 9 No. 1. - P.21-23.

DOI:

Развитие научного потенциала студента является важной задачей любого ВУЗа, в том числе и медицинского [1]. Для реализации данного направления необходима системная организационная работа, заключающаяся в эффективном управлении, мотивации студентов, выборе актуального научного направления, преемственности, формировании

коммуникативных навыков [2].

Формирование клинического мышления у студента является главной целью традиционного медицинского образования. Профессор Л.Б. Лихтерман в своих трудах дал четкое определение данному понятию: «Клиническое мышление врача есть способность охватить, проанализировать и синтезировать все данные о

больном, полученные различными путями, при одновременном сравнении с ранее встречавшимися наблюдениями, книжными знаниями и интуицией (опытом) для установления индивидуального диагноза, прогноза и тактики лечения» [3]. Однако, если внимательно посмотреть, то научное мышление основывается на тех же принципах: уметь проанализировать литературу, сформулировать конкретные цели и задачи, провести адекватные научно-клинические наблюдения и сделать конкретные выводы.

В связи с этим, развитие клинических и научных компетенций должно проходить конгруэнтно. Кроме того, современные профессиональные стандарты обучения в ВУЗе помогают реализовать данный принцип [4]. Конечно, привлечение студентов к научной деятельности не является главной задачей ВУЗа, данная форма образовательного процесса способствует повышению уровня профессиональной подготовки выпускника и делает его конкурентоспособным относительно других кандидатов при трудоустройстве [5]. Тем не менее, заинтересованность студентов научной работой остается на невысоком уровне, поэтому встает ряд вопросов: что влияет на желание заниматься наукой, почему теряется интерес к научной деятельности, как повысить результативности научного процесса? [6,7]

Для ответа на поставленные выше вопросы была сформулирована **цель**: провести анализ научного потенциала студентов 6 курса лечебного факультета КурскГМУ.

Методы: проведено добровольное анонимное анкетирование 138 студентов 6 курса лечебного факультета КурскГМУ. Анкета составлена сотрудниками кафедры онкологии и включала вопросы по оценке научных компетенций и стремлению реализовать свой научный потенциал.

Результаты исследования и их обсуждение. В анкетировании приняли участие 138 студентов 6 курса лечебного факультета КурскГМУ, из них 71% (98 человек) женского пола, 39 % (40 человек) – мужского.

Опрос показал, что респонденты знакомы с некоторыми видами научно – исследовательской деятельности, а именно: 85,7% хотя бы раз писали научный тезис или статью; 63,3% - выступали с докладами на конференциях различного уровня, а 23,1% из них, были удостоены наград.

Интересный факт, что мотивацией к занятию научной деятельностью послужили не только личные амбиции и желания – 44,9%, но и требования ФГОС, реализуемых в ВУЗе – 44,9%, а в 10,2% - сокурсники, которые уже занимались научными изысканиями.

Научный интерес у студентов в большей степени проявляется на начальных курсах, так 53,2% респондентов к окончанию 3 курса уже имеют опыт научно-исследовательской деятельности, еще 17,6% - на 4 курсе, а к окончанию ВУЗа – заинтересованность в науке сводится практически к нулю. Эту тенденцию можно объяснить пандемией COVID-19, так как практически 60% студентов КурскГМУ были задействованы в работе ковидных госпиталей, волонтерских организаций, помогающих населению, пострадавшему от пандемии.

Тем не менее, 36,7% ведут многолетние научные исследования. Однако, только 8,2% студентов реализуют свою научную деятельность в виде дипломной работы. На наш взгляд, это связано с необязательностью выполнения данного вида работ в медицинском ВУЗе и потерей интереса к науке на последних курсах обучения [8, 9].

Большинство студентов после окончания ВУЗа не собираются продолжать научные исследования или собственные поиски научных направлений, однако 14,3% опрошенных не исключают такой возможности. Положительными предпосылками для этого могут стать поступление в ординатуру или наличие высококвалифицированного научно-практического наставника [10].

Также 24,5% студентов считают, что для практикующего врача важно заниматься наукой, уметь пользоваться базами данных, осуществлять глубокий анализ проблемы с использованием современных интернет ресурсов, состоять хотя бы в одном научном обществе по своей специальности.

Около 70% респондентов не отказались бы от предложения остаться в ВУЗе и работать на кафедрах. Но 65,3% предпочли бы клиническую кафедру и только 10,2% - неклиническую.

В кафедральной работе 51% опрошенных интересуется работа со студентами, 38,8% лечебная работа и только 10,2% продолжение научной деятельности.

По результатам проведенного опроса можно сделать следующие **выводы**:

1. Общественные, эпидемиологические, социально-экономические, материальные факторы имеют огромное сдерживающее влияние на развитие научного интереса у студентов.

2. Развитие системы наставничества может оказать положительное влияние на формирование научного потенциала у молодых врачей.

3. Важным инструментом для повышения научной заинтересованности может стать система поощрения за успехи в проведении научных проектов.

4. Научная деятельность студента должна иметь практико-ориентированный вид, что позволит развивать как клинические, так и научные компетенции и повысит заинтересованность студента в работе.

Литература.

1. Отношение студентов медицинских специальностей к научно – исследовательской деятельности / М. Г. Боровкова, М. В. Краснов, Л. А. Николаева, М. Н. Григорьева // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31851>

2. Аноп М.Ф., Петрук Г.В. Пути привлечения молодежи в научное исследование // Материалы VI Международной студенческой научной конференции «Студенческий научный форум» URL: <https://scienceforum.ru/2014/article/2014006799>

3. Лихтерман, Л. Б. Что такое клиническое мышление. Размышления опытного врача / Л. Б. Лихтерман // Медицинская газета. - 2000. - № 41. - С. 2–6

4. Родионова И. В. Оптимизация процесса обучения в вузе через

комбинированное дистанционное обучение // Научно-методический электронный журнал «Концепт». – 2016. – Т. 5. – С. 177–180. – URL: <http://e-koncept.ru/2016/56186.htm>

5. Баширов А.В., Ханов Т.А. Факторы повышения активности научно-исследовательской работы студентов // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 4. С. 91.

6. Вовлечение студентов в научно-исследовательскую работу в университете: механизм и оценка эффективности / Е. А. Печерская, Е. А. Савеленок, Д. В. Артамонов // Инновации. -2017. - №8. – С. 96-104

7. Лотарева Т.Ю. Научно-исследовательская деятельность студентов в учебном процессе: проблемы научно-творческого интереса и его отсутствия // Интернет-журнал «Мир науки» 2016, Том 4, номер 2 <http://mir-nauki.com/PDF/12PDMN216.pdf>

8. Силина Д.О. Статистическое исследование студентов ВУЗа по проблеме вовлеченности в научно-исследовательскую работу (НИРС) // Студенческая наука и XXI век. 2020. Т. 17. № 1–1 (19). С. 311–313.

9. Ханов Т.А., Баширов А.В. Научно – исследовательская работа студентов в ВУЗе: причины снижения активности // Современные наукоемкие технологии. – 2021. – № 6-1. – С. 209-214; URL: <https://top-technologies.ru/ru/article/view?id=38724>

10. Boichenko, E.B., Bakhov, I.S., Martynovych N.O., Shestopalova I.O., Binytska K.M. Building research work skills in students as a component of their professional training. Journal of Advanced Research in Dynamical and Control Systems. Volume 12. Issue 4. Special Issue. 2020. P. 840–848.

К 90-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ УЧЁНОГО- МОРФОЛОГА РАФАИЛА Т. БОЙКО

ON THE 90TH ANNIVERSARY OF THE BIRTHDAY OF SCIENTIST-MORPHOLOGIST RAPHAEL T. BOYKO

Лапшина Аполлинария Артуровна

Никишина Нина Алексеевна
Кандидат психологических наук

Иванов Александр Викторович
Доктор медицинских наук

Курский государственный медицинский
университет

Лапшина Аполлинария Артуровна

Никишина Нина Алексеевна
Кандидат психологических наук

Иванов Александр Викторович
Доктор медицинских наук

Kursk State Medical University

E-mail: apolinariya.la@icloud.com

Резюме

Объектом исследования в статье является научная биография заведующего кафедрой гистологии Курского государственного медицинского института с 1977 г. по 1984 г., д.м.н., профессора Рафаила Тимофеевича Бойко. Предметом исследования стали результаты его научных исследований, опубликованные в годы работы в Курске. Научная новизна исследования заключается в восстановлении истории научного направления исследований - гистофизиологии эндокринной системы в 60-х – 70-х гг. XX века. Авторами статьи показан вклад Р.Т. Бойко в развитие системы медицинского образования в России и Украине, изучение строения и функционирования эндокринных желез различными методами.

Ключевые слова: Курский государственный медицинский институт; история медицины; научные школы, эндокринные железы, Р.Т. Бойко.

The object of research in the article is the scientific biography of the head of the department of histology of the Kursk State Medical Institute from 1977 to 1984, Doctor of Medical Sciences, Professor Rafail Timofeevich Boyko. The subject of the study was the results of his scientific research, published during the years of work in Kursk. The scientific novelty of the study lies in the restoration of the history of the scientific direction of research - histophysiology of the endocrine system in the 60s - 70s. XX century. The authors of the article show the contribution of R.T. Boyko in the development of the system of medical education in Russia and Ukraine, the study of the structure and functioning of the endocrine glands by various methods.

Key words: Kursk State Medical Institute; history of medicine; scientific schools, endocrine glands, R.T. Boyko.

Библиографическая ссылка на статью

Лапшина А.А., Никишина Н.А., Иванов А.В. К 90-летию со дня рождения учёного-морфолога Рафаила Т. Бойко // Innova. - 2023. - Т. 9 № 1. - С.24-28.

References to the article

Lapshina A.A., Nikishina N.A., Ivanov A.V. To the 90th anniversary of the birth of the morphologist Rafail T. Boyko // Innova. - 2023. - V. 9 No. 1. - P.24-28.

DOI:

В 2022 г. исполняется 90 лет со дня рождения выдающегося отечественного гистолога и эндокринолога, заведующего кафедрой гистологии и эмбриологии Курского государственного медицинского института с 1977 г. по 1984 г., д.м.н., профессора Рафаила Тимофеевича Бойко. Рафаил Тимофеевич Бойко является одним из самых известных учёных-гистологов, работавших в г. Курске в XX веке. Научные интересы Р.Т. Бойко полностью сформировались под влиянием его учителя, заслуженного деятеля науки Украинской ССР,

д.м.н., профессора Б.В. Алёшина, ученика выдающегося советского учёного-нейрогистолога, члена-корреспондента АН СССР, Б.И. Лаврентьева.

Р.Т. Бойко оказал значительное влияние на развитие научных морфологических исследований и становление педагогических школ преподавания гистологии в медицинских вузах Ворошиловграда (Луганска), Ижевска, Курска и Херсона [1, 2].

Целью настоящей статьи является анализ результатов научных исследований

д.м.н., профессора Р.Т. Бойко в годы работы в Курске.

Материалы и методы: опубликованные работы д.м.н., профессора Р.Т. Бойко [6, 7, 8, 9]; архивный фонд и собрание библиотеки Курского государственного медицинского университета.

Результаты исследования. В годы работы в г. Курске Р.Т. Бойко изучал гистологическое строение гипоталамо-гипофизарной системы и опубликовал свои наиболее известные научные работы [6, 7, 8, 9].

В этих статьях приводятся результаты его исследований клеток аденогипофиза синтезирующих адренокортикотропный гормон (АКТГ), поскольку до 1976 г. в науке не было известно, какие клетки аденогипофиза синтезируют адренокортикотропный гормон. Высказывались лишь предположения, что это базофильные, ацидофильные или хромофобные клетки.

С помощью иммуногистохимических методов профессор Р.Т. Бойко установил, что кортикотропоциты располагаются в аденогипофизе неравномерно и в разных участках имеют различное строение. В вентральной области, рядом с крупными сосудами, кортикотропоциты имеют размер 3-4 мкм, они полигональной формы, а их секрет располагается по периферии клетки. Рядом с ними располагаются крупные кортикотропоциты, размером около 10 мкм, слегка вытянутые по форме, у которых в цитоплазме содержатся вакуоли с незначительным количеством секрета. В медиальной части аденогипофиза располагаются единичные кортикотропоциты, округлой формы, кортикотропоциты средних размеров (около 7-8 мкм), и они содержат значительное количество адренокортикотропного гормона, который накапливается в перинуклеарной зоне. Рядом с ними и вокруг располагаются клетки, которые передают этот секрет кровеносным капиллярам. По окраске кортикотропоциты неоднородная группа. Большинство из них это хромофобные базофилоподобные аденоциты, но в некоторых из них можно обнаружить окрашивающиеся гранулы (альдегид-фуксиновые и ШИК-положительные гранулы). Длительный стресс у животного (критическое время около 1 часа), приводит к полному истощению этих клеток и лишь некоторые сохраняют свой запас АКТГ [6, 7].

В 1978 г. Рафаил Тимофеевич Бойко

совместно со аспирантами Ю.М. Ирьяновым и В.Л. Ившиным усовершенствовали методику докрашивания препаратов при иммунофлюоресцентных исследованиях гипофиза. Метод, который позволял получать более точные сведения о морфологических особенностях и функциональном состоянии клеток, продуцирующих тропные гормоны гипофиза.

Показал, что такие красители как паральдегид-фуксин, световой зеленый, оранжевый G, хромотроп 2R, гематоксилин, эозин, фуксин, азокармин, а также реактивы, используемые для ШИК-реакции, обладают интенсивной собственной люминесценцией и полностью тушат иммунофлюоресценцию. Трипановый голубой, бромтимоловый синий, анилиновый синий, малахитовый зеленый, метиловый зеленый, хотя и не блокируют иммунофлюоресценцию, но и не выявляют достаточно четко клеточных элементов гипофиза. Хорошие результаты получались при использовании 0,3% водного раствора толуидинового синего, который четко окрашивает ядра, цитоплазму клеток, капилляры и межклеточное вещество, хотя и несколько увеличивает интенсивность свечения фона. Метиловый голубой и метиловый синий (0,5% водный раствор, экспозиция 5 мин) особенно хорошо выявляли границы клеток, эндотелий кровеносных капилляров и весьма незначительно снижали интенсивность иммунофлюоресценции. Бриллиантовый зеленый при таком же режиме окраски блокировал неспецифическое свечение фона и был им рекомендован для дополнительного окрашивания препаратов при работе по непрямому методу [6, 7, 9].

Такие способы окрашивания как окраска хромовым галлоцианином по Эйнарсону, не изменяли интенсивность и специфичность иммунофлюоресценции и позволяли одновременно исследовать содержание суммарных нуклеопротеидов в клеточных элементах гипофиза. Для одновременного наблюдения иммунофлюоресценции и выявления морфологически различных типов клеток гипофиза Рафаил Тимофеевич с успехом использовал модификацию методики Грама—Вейгерта, где дифференцировку проводили смесью ксилола (1%) с абсолютным спиртом.

Поскольку в гистологии не существует специфических гистохимических методик для

выявления клеток гипофиза синтезирующих адренокортикотропный гормон, Рафаил Тимофеевич предположил, что данный гормон обладает катионными свойствами, а это значило, что он должен окрашиваться при РН 8,2 бромфеноловым синим — специфическим красителем катионных белков. Для подтверждения своей гипотезы Р.Т. Бойко обрабатывал срезы гипофиза крыс полученной анти-АКТГ-сывороткой и подкрашивал их в течении 45 мин 0,1% раствором бромфенолового синего на боратном буфере при РН 8,2 в цитоплазме кортикотропоцитов. Такая методика позволила обнаружить очень мелкую зернистость, причем общий темно-серый фон кортикотропоцитов выделял их из совокупности остальных клеток гипофиза, которые окрашивались данным красителем менее интенсивно [7].

Проведенные эксперименты позволили сделать выводы о том, что для окрашивания фона при иммунофлюоресцентных исследованиях можно использовать метиленовый голубой, метиленовый синий, бриллиантовый зеленый, толуидиновый синий, модификацию методики Грама—Вейгерта, а для специфического выявления кортикотропоцитов — бромфеноловый синий при РН 8,2 [7].

В 1977 г., Рафаил Тимофеевич Бойко совместно с аспирантами Ю.М. Ирьяновым и Н.А. Кирьяновым изучал функциональную активность кортикотропоцитов гипофиза человека при смерти от различных причин и установил, что при остром стрессе, развивающемся вследствие ожогов, травм, операционных вмешательств и других факторов, крупные хромофобные кортикотропоциты аденогипофиза большей частью вакуолизируются, в некоторых из них АКТГ выявляется лишь в узком участке цитоплазмы непосредственно, под клеточной оболочкой. Вакуолизации подвержены и базофилоподобные кортикотропоциты, контактирующие с кровеносными капиллярами, при этом незначительная люминесценция наблюдается как в цитоплазме, так и в перикапиллярном пространстве. С увеличением длительности стресса до 2-8 часов в аденогипофизе погибших людей возрастает гетерогенность клеточных элементов, продуцирующих АКТГ, за счет

появления большого количества переходных форм между малыми хромофобами, обладающими интенсивной иммунофлюоресценцией, и крупными β -базофилами, люминесценция которых намного слабее. В некоторых базофилах отмечается уменьшение ШИК-положительной зернистости. В этот период общее количество клеток, ответственных за биосинтез АКТГ, увеличивается на 20-30% [8].

Изучая адепогипофиз людей умерших от хронических заболеваний, Рафаил Тимофеевич наблюдал однородность состава кортикотропоцитов, не выраженные клеточные границы, в цитоплазме располагаются мелкие вакуоли и коллоидоподобные альдегидфуксифильные и ШИК-положительные включения. Клеточные ядра уменьшаются в диаметре и приобретают неправильные, фестончатые очертания, ядрышки в них не выявляются. Мелкие хромофобные кортикотропоциты присутствуют в паренхиме аденогипофиза лишь в единичном числе. Общее количество кортикотропоцитов снижается в 1,5-2 раза по сравнению с контролем. Интенсивность их иммунофлюоресценции не значительна [8].

Полученные профессором Бойко результаты имели большое значение для патологоанатомической практики, они оказывают существенную помощь в уточнении причины и механизма смерти [8].

Закключение. Таким образом, доктор медицинских наук, профессор Рафаил Тимофеевич Бойко внес значительный вклад в изучение клеточного строения гипоталамуса и аденогипофиза, и в развитие методик иммунофлюоресцентных методов исследований головного мозга. Совместно с Ю.М. Ирьяновым, он стал одним из первых в мире учёных, окрасивших и описавших строение клеток аденогипофиза, синтезирующих адренокортикотропный гормон (АКТГ).

В Курске Р.Т. Бойко оказал значительное влияние на развитие педагогической школы преподавания гистологии — его бывшие студенты, возглавляют кафедру гистологии, эмбриологии, цитологии Курского государственного медицинского университета начиная с 1998 г. по настоящее время.



Рисунок 1. Бойко Рафаил Тимофеевич (20.12.1932, Архангельск – 19.10.1995, Херсон), д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гистологии и эмбриологии Курского государственного медицинского института с 1977 г. по 1984 г. Источник: Фотография из личного архива д.м.н., профессора, Е.Р. Бойко.

Литература.

1. Иванов А.В., Никишина Н.А., Затолокина М.А., Пучков В.Иг. Исторические аспекты изучения последствий гипотермии для функций гипофиза и половых желез. История науки и техники. 2022; 7: 59-64.
2. Никишина Н.А., Иванов А.В., Пучков В.И. Вклад курских гистологов в развитие эндокринологии в XX веке. Материалы материалам международной научной и методической конференции, посвященной году фундаментальных наук «Современные аспекты морфологии, патоморфологии и онкопатологии организма человека». Курск, 2022: 281-290.
3. Никишина Н.А., Иванов А.В., Затолокина М.А. Проблемы морфогенеза и регенерации в исследованиях курских гистологов в XX веке // В сборнике: Университетская наука: взгляд в будущее. Сборник научных трудов по материалам Международной научной конференции, посвященной 87-летию Курского государственного медицинского университета: в 2 т. Курск, 2022. С. 24-29.
4. Иванов А.В., Никишина Н.А., Затолокина М.А., Пучков В.И. Нейроморфологические исследования на кафедре гистологии и эмбриологии Курского государственного медицинского института в XX веке // Журнал анатомии и гистопатологии. 2022. Т. 11. № 1. С. 84-93.
5. Иванов А.В., Харченко В.В., Никишина Н.А., Рязанова Л.М. Становление и развитие кафедр анатомии и гистологии Курского государственного медицинского университета // В сборнике: Достижения современной морфологии - практической медицине и образованию. Сборник научных статей по материалам Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 85-летию Курского государственного медицинского университета,

120-летию со дня рождения профессора К.С. Богоявленского, 100-летию со дня рождения профессора Д.А. Сигалевича, 100-летию со дня рождения профессора З.Н. Горбачевич. Под редакцией В.А. Лазаренко. 2020. С. 10-25.

6. Бойко Р.Т., Ирьянов Ю.М. Иммуногистохимическая характеристика клеток аденогипофиза, продуцирующих адренокортикотропный гормон. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1977; 73 (8): 32-35.

7. Ирьянов Ю.М., Ившин В.Л., Бойко Р.Т. Методика докрашивания препаратов при иммунофлуоресцентных исследованиях

гипофиза. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1978; 75(7): С. 96 -98.

8. Бойко Р.Т. Функциональная активность кортикотропцитов гипофиза при различном характере смерти. Казанский медицинский журнал. 1978; 5: 69-72.

9. Boiko R.T., Ir'yanov Yu.M. Immunochemical characterization of adenohypophyseal cells producing adrenocorticotrophic hormone. Neuroscience and Behavioral Physiology. 1979; 9.(3): 316-319.

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У ЖИТЕЛЕЙ ПРИАРАЛЬЯ

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL FEATURES OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE IN RESIDENTS OF THE ARAL SEA REGION

Мухамметгульева Оразгуль С.

Muhammetgulyeva Orazgul S.

Какагелдыева Мая А.

Kakageldyeva Maya A.

Ибрагимов Муратгелди Х.

Ibragimov Muratgeldi H.

Баймурадова Огулджерен А.

Baymuradova Oguljeren A.

Сайфуллаева Гульширин А.

Sayfullaeva Gulshirin A.

Тувакова Сахрагуль А.

Tuvakova Sahragul A.

Гуртгелдиева Мая Б.

Gurtgeldieva Maya B.

Научно-клинический центр физиологии
Туркменистана

Scientific Clinical Center of Physiology of
Turkmenistan

E-mail: orazgul.mukhammetkulieva@mail.ru

Резюме

Цель работы: изучение эпидемиологии хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) среди взрослого населения, проживающего в экологически неблагоприятных районах Приаралья, с оценкой клинических особенностей её течения.

Методы. Для ретроспективной оценки эпидемиологических особенностей ХОБЛ анализу были подвергнуты амбулаторные и стационарные карты 658 больных с ХОБЛ II-IV степенью тяжести, в возрасте от 18 до 80 лет. Они были разделены на 3 группы: в 1-ую вошли 409 больных из Ташаузского велаята; во 2-ую – 104 больных из Лебапского велаята. 3-ья группа (контрольная) состояла из 145 больных, проживающих в г.Ашхабаде. Из их числа для выявления особенностей течения ХОБЛ согласно разработанного протокола были обследованы 248 больных с ХОБЛ II-IV степенью тяжести. Они были разделены также на 3 группы: в 1-ую вошли 98 больных из Ташаузского велаята; во 2-ую – 70 больных из Лебапского велаята. 3-ья группа (контрольная) состояла из 80 больных, проживающих в г.Ашхабаде. По стандартным методикам проводились ЭКГ покоя и эхокардиография; оценка выраженности симптомов по тесту САТ и вопроснику mMRC; переносимость физической нагрузки оценивалась в ходе 6-минутного шагового теста (6-МШТ), с использованием шкалы Borg, спирометрии, пульсоксиметрии (SpO₂) и пикфлоуметрии.

Результаты: Исследование показало, что у жителей регионов Приаралья по сравнению с жителями г. Ашхабада была найдена неординарность в виде частого сочетания ХОБЛ с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Данные сдвиги нашли свое отражение в большей частоте инвалидизации больных изученных регионов. В ходе 6-МШТ были выявлены значительное снижение переносимости физической нагрузки у больных 1-ой группы по сравнению с 2-й и 3-й группами. Согласно данным спирометрии и пикфлоуметрии выявлена тенденция к разнице значения объема и скорости выдыхаемого воздуха у всех больных 3-х групп.

Заключение. Результаты исследования дополняют имеющиеся на сегодняшний день сведения об особенностях эпидемиологии и течения ХОБЛ у жителей Приаралья. У них в случае выявления коморбидности с ССЗ наблюдалось большее взаимоотягачивающее влияние друг на друга, что приводило к росту высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, ухудшало прогноз течения каждого из этих заболеваний и увеличивало частоту инвалидизации.

Ключевые слова: Приаралье, ХОБЛ, коморбидность, диагностика, прогноз.

Purpose of the work: to study the epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) among the adult population living in ecologically unfavorable areas of the Aral Sea region, with an assessment of the clinical features of its course.

Methods. For a retrospective assessment of the epidemiological features of COPD, outpatient and inpatient records of 248 patients with COPD II-IV severity, aged 18 to 80 years, were analyzed. They were divided into 3 groups: the 1st included 98 patients from the Dashoguz velayat; in the 2nd - 70 patients from the Lebap velayat. Group 3 (control) consisted of 82 patients living in Ashgabat. Of these, 248 patients with COPD II-IV severity were examined in accordance with the developed protocol to identify the features of the course of COPD. They were also divided into 3 groups: the 1st included 98 patients from the Dashoguz velayat; in the 2nd - 70 patients from the Lebap velayat. Group 3 (control) consisted of 82 patients living in Ashgabat. Resting ECG and echocardiography were performed according to standard methods; assessment of symptom severity using the CAT test and the mMRC questionnaire; exercise tolerance was assessed by a 6-minute walking test (6-MWT), using the Borg scale, spirometry, pulse oximetry (SpO₂), and peakflowmetry.

Results: The study showed that the inhabitants of the regions of the Aral Sea region, compared with the inhabitants of Ashgabat, found an eccentricity in the form of a frequent combination of COPD with cardiovascular diseases (CVD). These shifts are reflected in the higher incidence of disability in patients in the studied regions. In the course of 6-MWT, a significant decrease in exercise tolerance was revealed in patients of the 1st group compared with the 2nd and 3rd groups. According to the data of spirometry and peak flowmetry, a tendency to differences in the value of the volume and speed of exhaled air was revealed in all patients of the 3rd groups.

Conclusion. The results of the study complement the currently available information on the features of the epidemiology and course of COPD in the inhabitants of the Aral Sea region. In case of detection of CVD comorbidity, they had a greater mutually aggravating effect on each other, which led to an increase in high and very high risk of cardiovascular complications, worsened the prognosis of the course of each of these diseases and increased the incidence of disability.

Key words: Aral Sea region, COPD, comorbidity, diagnostics, prognosis.

Библиографическая ссылка на статью

Мухамметгульева О.С., Какагелдыева М.А., Ибрагимов М.Х., Баймурадова О.А., Сайфуллаева Г.А., Тувакова С.А., Гуртгелдиева М.Б. Клинико-эпидемиологические особенности хронической обструктивной болезни легких у жителей Приаралья // Innova. - 2023. - Т. 9 № 1. - С.29-33.

References to the article

Muhammetgulyeva O.S., Kakageldyeva M.A., Ibragimov M.Kh., Baimuradova O.A., Saifullaeva G.A., Tuvakova S.A., Gurtgeldieva M.B. Clinical and epidemiological features of chronic obstructive pulmonary disease in residents of the Aral Sea region // Innova. - 2023. - V. 9 No. 1. - P.29-33.

DOI:

Аральский кризис – наиболее яркий пример экологической проблемы с серьезными социально-экономическими последствиями, с которой прямо или косвенно связаны все государства Центральной Азии. Проблемы Аральского моря возникли и приняли угрожающие масштабы начиная с 60-х годов XX века в результате бездумного регулирования трансграничных рек региона – Сырдарьи и Амударьи, значительного роста проживающего здесь населения, масштабов урбанизации и интенсивного освоения земель, строительства в прошлом крупных гидротехнических и ирригационных сооружений на водотоках бассейна Аральского моря без учета экологических последствий, создали условия для высыхания Арала. В Приаралье наиболее существенной проблемой является опустынивание, которое проявляется в деградации экосистем, снижении уровня жизни населения, повышении заболеваемости местных жителей. Общая аридизация климата Приаралья привела к усилению его континентальности, увеличению перепада между летними и зимними температурами воздуха, что ухудшает и без того тяжелые условия проживания населения на равнинных территориях [1, 2, 3, 4].

Особенности факторов окружающей среды отдельных регионов Приаралья характеризуются неблагоприятным воздействием на здоровье населения, что

проявляется в специфике заболеваемости и, в первую очередь, в росте неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), среди которых особое место занимает хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Она является сложным и тяжелым по этиологии заболеванием, обусловленным взаимным влиянием генетических факторов, курением, и факторов, связанных с загрязнением воздушной среды [5, 6, 7]. ХОБЛ представляет значительную медицинскую и социальную проблему, так как такие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), как ишемическая болезнь сердца (ИБС), первичная и вторичная артериальная гипертензия (АГ) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет и другие являются наиболее часто встречающимися коморбидными состояниями у пациентов с данной патологией [8, 9].

Учитывая, что в последние 3 десятилетия происходит рост частоты ХОБЛ как экологически обусловленного заболевания у населения, проживающего в неблагоприятном регионе Приаралья, и отсутствуют исследования, посвященные данному вопросу по Туркменистану [10], изучение эпидемиологии ХОБЛ среди взрослого населения, проживающего в экологически неблагоприятных районах Приаралья, с оценкой клинических особенностей её течения является актуальным, что и составило **цель исследования**.

Материалы и методы. Для ретроспективной оценки эпидемиологических особенностей ХОБЛ анализу были подвергнуты амбулаторные и стационарные карты 658 больных с ХОБЛ II-IV степенью тяжести, в возрасте от 18 до 80 лет. Они были разделены на 3 группы: в 1-ую вошли 409 больных из Ташаузского вейлята; во 2-ую – 104 больных из Лебапского вейлята. 3-ья группа (контрольная) состояла из 145 больных, проживающих в г.Ашхабаде.

Из их числа для выявления особенностей течения ХОБЛ согласно разработанного протокола были обследованы 248 больных ХОБЛ II-IV степени тяжести в возрасте от 18 до 80 лет, которые были разбиты на 3 группы. 1-ую группу составили 98 больных (41 муж. и 57 жен.) в возрасте в среднем $48,0 \pm 1,3$ лет из Ташаузского вейлята; 2-ую – 70 больных (32 муж. и 38 жен.) в возрасте в среднем $55,0 \pm 1,3$ лет из Лебапского вейлята; 3-ью (контрольную группу) составили 82 больных (25 муж. и 55 жен.) в возрасте в среднем $53,0 \pm 2,0$ лет, проживающих в г.Ашхабаде. Пациенты включались в исследование после подписания информированного согласия. По стандартным методикам проводились ЭКГ покоя и эхокардиография; оценка выраженности симптомов по тесту САТ и вопроснику mMRC; переносимость физической нагрузки оценивалась в ходе 6-минутного шагового теста (6-МШТ), с использованием шкалы Borg, спирометрии, пульсоксиметрии и пикфлоуметрии. Диагноз ХОБЛ и степень бронхиальной обструкции (II–IV, группа D) устанавливались согласно критериям GOLD (2017) на основе комплексной оценки симптомов заболевания, данных анамнеза, объективного статуса и показаний спирометрии [11, 12]. Клиническое течение ХОБЛ оценивалось по числу госпитализаций по поводу обострения ХОБЛ за последние 12 мес. У всех больных оценивались наличие сопутствующих заболеваний.

Результаты и их обсуждение. Ретроспективный анализ амбулаторных и стационарных карт больных ХОБЛ II-IV степенью тяжести показал, что длительность заболевания от 3-х до 5-ти и более лет выявилась в 80% и меньше 3-х лет – в 20% случаев, при этом более в 85% случаев больные получали гормональную терапию. У больных отмечалась коморбидность с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в 75% случаев, которые в 56% случаев

наблюдались до манифестации ХОБЛ. В случае их слияния симптоматика обострения ССЗ превалировала над симптоматикой ХОБЛ, обострения ХОБЛ сопровождались одышкой и проявлениями хронической сердечной недостаточности (ХСН) различной выраженности. У больных ХОБЛ по г.Ашхабаду артериальная гипертензия (АГ) была найдена в 37,5%, ИБС – в 55%, сахарный диабет – в 6,2%, ХСН – в 66,2% и патология почек – в 74% случаев. У жителей регионов Приаралья распределение ССЗ оказалось следующим. По Ташаузскому вейляту АГ была найдена в 21,4%, ИБС (стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса, ФК) – в 53% и сахарный диабет – в 1% случаев, а по Лебапскому вейляту АГ была обнаружена в 33%, ИБС – в 41%, сахарный диабет – в 4,3% и патология почек – в 17% случаев. Длительность ХОБЛ с момента верификации диагноза по 1-ой группе больных составила $5,1 \pm 1,1$, АГ – $8,4 \pm 1,1$ и ИБС – $6,2 \pm 4,1$ лет; по 2-ой группе соответственно $4,3 \pm 1,1$, АГ – $9,2 \pm 1,1$ и ИБС – $8,4 \pm 4,1$ лет, а по 3-ей группе соответственно $6,3 \pm 1,1$, АГ – $9,4 \pm 1,1$ и ИБС – $10,4 \pm 4,1$ лет. Частота выявления инвалидности по ХОБЛ по г.Ашхабаду была следующей: I группа инвалидности выявлялась в 0,7%, II – в 43,4 и III – в 4,1% случаев. По 2-м вейлятам Приаралья отмечено отсутствие I группы инвалидности. Так, по Ташаузскому вейляту II группа инвалидности отмечалась в 44,4 и III – в 7,8% случаев, а по Лебапскому II группа в 40,3 и III – в 1,1% случаев.

Согласно разработанного протокола обследования были получены следующие данные: у 93,4% больных было отмечено непостоянство проводимой терапии, при этом 66,0% из них были на гормональной терапии. Выраженность одышки при опросе согласно опросникам mMRC и Borg и значимое снижение переносимости физической нагрузки в ходе 6-МШТ были значительно больше у больных 1-ой группы по сравнению с аналогичными данными больных 2-й и 3-й групп. Так, выраженность одышки по шкале Borg по 1-й группе составила $6,2 \pm 0,3$, во 2-й – $5,8 \pm 0,2$ и по 3-й – $5,4 \pm 0,4$ баллов; значения сатурации крови до и после физической нагрузки по 1-й группе составили $89,2 \pm 1,3$ и $85,2 \pm 0,9\%$, в остальных группах была отмечена аналогичная тенденция. Согласно полученных значений пройденного расстояния по 1-й группе был выявлен I функциональный класс (ФК) ХСН у 62 и II – у 36 больных; по 2-й группе соответственно

у 25 и 41, а III – у 4 больных; по 3-ей группе II ФК ХСН был найден у 4 больных и III ФК – лишь у одного. Частота выявления инвалидности по ХОБЛ была следующей: по 1-ой группе исход болезни в инвалидность был отмечен у 1 больного, по 2-ой – у 208 и по 3-ей – у 30 обследованных больных.

Резюмируя вышеописанное, можно сказать, что среди взрослого населения Ташаузского и Лебапского велаятов у пациентов с ХОБЛ и ССЗ наблюдалось их взаимоотягощающее влияние друг на друга, что приводило к росту высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, ухудшало прогноз течения каждого из этих заболеваний и увеличивало частоту инвалидизации что совпадало с данными литературы [8, 9]. При этом значительно преобладали больные со среднетяжелым и тяжелым течением ХОБЛ.

Выводы. Найденные клинико-эпидемиологические особенности в картине ХОБЛ обосновывают необходимость, во-первых, учёта коморбидной патологии при определении объема терапии, назначаемой пациентам с различной тяжестью течения ХОБЛ, и, во-вторых, учёта влияния этой терапии на сопутствующую патологию. Полученные результаты могут служить предпосылкой для дальнейшего исследования в данном направлении с позиции и разработки клинических рекомендаций по особенностям ведения таких пациентов и подходов к легочной реабилитации в жарком климате.

Конфликт интересов. Все авторы являются исполнителями НИР по изучению заболеваемости дыхательной патологией у жителей Приаралья и заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература.

1. Исаев А.А. Экологическая климатология. Москва.2003. 472 с. Isayev A.A. Ekologiceskaya klimatologiya. Moskwa.2003. 472 s.
2. Ревич Б.А., Авалиани С.Л., Тихонова Г.И. Окружающая среда и здоровье населения: Региональная экологическая политика. Москва. 2003. 149 с. Rewiç B.A., Awaliyani S.L., Tihonowa G.I. Okrujaýuşaýa sreda i zdorowýa naseleniýa: Regionalnaýa ekologiçeskaýa litika. Moskwa. 2003. 149 s.
3. Micklin Ph. The Aral Sea Disaster. – Philip Micklin; Western Michigan University, 2006. – 28 p.

4. Газалиева М.А., Култанов Б.Ж., Тимченко Н.А. и др. Актуальные проблемы экологической медицины (обзор литературы). Вестник КазНМУ. 2014. № 3. С. 158-164. Gazaliyeva M.A., Kultanov B.J., Timcenko N.A. i dr. Aktualnye problem ekologiceskoy medisiny (obzor literatury). Vestnik KazNMU. 2014. № 3. S. 158-164.
5. Мукашева Б.Г. Влияние климата на состояние здоровья населения Приаралья Гигиена труда и медицинская экология. 2015. №4 (49). С. 20-30. Mukasheýa B.G. Ýliyanie klimata na sostoyanie zdoroýya naseleniya Priaralya. Gigiyena truda i medesinskaya ekologiya. 2015. №4 (49). S. 20-30.
6. Газизова А.О., Ибраева Л.К., Аманбекова А.У и др. Заболеваемость органов дыхательной системы населения Приаралья. Медицина и экология, 2017, № 3 С. 50-56. Gazizova A.O., Ibrayeva L.K., Amanbekova A.U. et all. Morbidity of the respiratory system in the Aral sea region population Медицина и экология, 2017, № 3 С. 50-56.
7. Визель А.А., Визель И.Ю. Хроническая обструктивная болезнь легких: состояние проблемы. Лечащий врач. 2016. № 4. С. 78-85. Wizel A.A., Wizel I.Ýu. Hroniçeskaýa obstruktivnaýa bolezn legkih: sostoyaniýe problemy. Leçaşıý wraç. 2016. № 4 S. 78-85.
8. Отарбаева М.Б., Баттакова Ш.Б., Аманбекова А.У. и др. Оценка риска развития заболеваний системы кровообращения у населения Приаралья 2020. Атеросклероз 2020. № 1. С. 28-32. Otarbayeva M.B., Battakova S.B., Amanbekova A.Yu. Osenka riska razwitiya zablewaniý sistemy krovoobrasheniya u naseleniya Priaralya 2020. Ateroskleroz. 2020. № 1. S. 28-32.
9. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания. Часть I. ХОБЛ и поражения сердечно-сосудистой системы. РМЖ. 2008. № 2. С. 53-58. Çuçalin A.G. Hroniçeskaýa obstruktivnaýa bolezn legkih i soputstwuýuşıýe zablewaniýz. Çast I. HOBL i porajeniýa serdeçno-sosudistoý sistemy. RMJ. 2008. № 2 S. 53-58.
10. Бердыева А.Н. Экология и здоровье населения неблагоприятных регионов Туркмении. Москва-Астрахан-Ашгабат. 1996. 210 с. Berdyewa A.N. Ekologiya i zdorowýe naseleniýa neblagopriyatnyh regionow Turkmenii.- Moskwa-Astrahan-Aşgabat. 1996. 210 s.
11. GOLD 2017 Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Доступно на: <http://goldcopd.org/gold-2017->

[global-prevention-copd/](#) [strategy diagnosis-management-](#)

12. Айсанов З.Р., Черняк А.В., Калманова Е.Н. Спирометрия в диагностике и оценке терапии хронической обструктивной болезни легких в общеврачебной практике // Пульмонология. 2014. №5. С.101–108. doi: <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2014-0-5-101->

13. Aysanov Z.R., Chernyak A.V., Kalmanova E.N. Spirometry for diagnosis and therapeutic efficacy evaluation in chronic obstructive pulmonary disease in primary care. Russian Pulmonology 2014; (5):101–110 (in Russian). doi: 10.18093/0869-0189-2014-0-5-101-110

РЕТРОПЕРИТОНЕАЛЬНЫЕ ГЕМАТОМЫ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-АССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ: ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ЛЕЧЕБНАЯ ПРОГРАММЫ

RETROPERITONEAL HEMATOMAS IN PATIENTS WITH COVID-ASSOCIATED PNEUMONIA: DIAGNOSTIC AND TREATMENT PROGRAMS

■ Мяконький Роман Викторович

■ Каплунов Кирилл Олегович
Кандидат медицинских наук

■ Краюшкин Сергей Иванович
Доктор медицинских наук

■ Дворянинов Михаил Валентинович

■ Черкасов Иван Анатольевич

■ Волгоградская областная клиническая
больница №3

■ Волгоградский государственный
медицинский университет

■ Мяконький Роман Викторович

■ Каплунов Кирилл Олегович
Кандидат медицинских наук

■ Краюшкин Сергей Иванович
Доктор медицинских наук

■ Дворянинов Михаил Валентинович

■ Черкасов Иван Анатольевич

■ Volgograd Regional Clinical Hospital No. 3

■ Volgograd State Medical University

E-mail: mrv_komissar@mail.ru

Резюме

Цель. Проанализировать распространенность геморрагических осложнений у пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией с акцентом на развитие ретроперитонеальных гематом как наиболее сложного в диагностическом плане внутреннего кровотечения с разбором тактических подходов лечения указанного состояния.

Материал и методы. Проведен комплексный ретроспективный анализ серии собственных клинических кейсов, зафиксированных за двухгодичный период работы в инфекционном (ковидном) госпитале, развернутом на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3» с марта 2020 г. по март 2022 г. В когорту наблюдения вошли 5525 пациентов, прошедшие стационарное лечение за изучаемый отрезок времени.

Результаты. Полученные данные позволили установить, что общее число геморрагических осложнений составило около 3% (163 случая). Рассматривая топическое расположение источников выявленных кровотечений, стоит отметить, что на верхние отделы ЖКТ приходится порядка 21% (35 случаев), полость носа – 7% (11 случаев). Также примерно в 7% наблюдений источник кровотечения в ЖКТ при наличии мелены посредством ФЭГДС выявить не представлялось возможным. В качестве источника кровотечения в подавляющем числе случаев становилось эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки, частью которого вероятно является COVID-ассоциированной эндотелиит.

Заключение. При возникновении физикальных признаков кровотечения диагностический алгоритм незамедлительно должен быть направлен на установление предполагаемого источника кровотечения и установление объема кровопотери. Прогностические факторы NOM (nonoperative management) просты и доступны для применения в рутинной клинической практике. Однако их использование определяет необходимость крайне взвешенного и осторожного подхода к пропаганде консервативной тактики. Использование NOM на данный момент считаем возможным только в крупных специализированных центрах, обладающих широким спектром диагностических и лечебных возможностей.

Ключевые слова: осложнения COVID-19, внутреннее кровотечение, забрюшинные гематомы, гипокоагуляционные кровотечения.

Objective. To analyze the prevalence of hemorrhagic complications in patients with COVID-associated pneumonia with an emphasis on the development of retroperitoneal hematomas as the most difficult internal bleeding in diagnostic terms, with an analysis of tactical approaches to the treatment of this condition.

Method. A comprehensive retrospective analysis of a series of own clinical cases recorded over a two-year period of work in an infectious (covid) hospital deployed on the basis of the Volgograd Regional Clinical Hospital No. 3 from March 2020 to March 2022 was carried out. The observation cohort included 5525 patients who underwent inpatient treatment during the studied period of time.

Results. The data obtained allowed us to establish that the total number of hemorrhagic complications was about 3% (163 cases). Considering the topical location of the sources of detected bleeding, it is worth noting that the upper gastrointestinal tract accounts for about 21% (35 cases), the nasal cavity - 7% (11 cases). Also, in about 7% of cases, the source of bleeding in the gastrointestinal tract in the presence of melena was not possible to identify by FEGDS. Erosive and ulcerative lesions of the mucous membrane became the source of bleeding in the vast majority of cases.

Conclusion. If there are physical signs of bleeding, the diagnostic algorithm should immediately be directed to establishing the alleged source of bleeding and determining the volume of blood loss. Prognostic factors of NOM (nonoperative management) are simple and available for use in routine clinical practice. However, their use determines the need for an extremely balanced and cautious approach to the promotion of conservative tactics. At the moment, we consider the use of NOM possible only in large specialized centers with a wide range of diagnostic and therapeutic capabilities.

Key words: complications of COVID-19, internal bleeding, retroperitoneal hematomas, hypocoagulation bleeding.

Библиографическая ссылка на статью

Мяконький Р.В., Каплунов К.О., Крайушкин С.И., Дворянинов М.В. Ретроперитонеальные гематомы у пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией: диагностическая и лечебная программы // Innova. - 2023. - Т. 9 № 1. - С.34-43.

References to the article

Myakonky R.V., Kaplunov K.O., Krayushkin S.I., Dvoryaninov M.V. Retroperitoneal hematomas in patients with COVID-associated pneumonia: diagnostic and treatment programs. Innova. - 2023. - V. 9 No. 1. - P.34-43.

DOI:

По состоянию на январь 2023 г. пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 продолжает свое развитие, связанное с естественной мутацией исходного вируса, и как следствие, появлением новых штаммов и их комбинаций. У многих пациентов с новой коронавирусной инфекцией в качестве осложнений выявляются пневмония, дыхательная недостаточность, аритмии, тромботические осложнения (тромбоэмболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен). Важно отметить, что более чем у 60% пациентов после этих осложнений могут сохраняться стойкие симптомы [1]. COVID-19 – нетипичная инфекция, в ее патогенетической основе лежит своеобразная коагулопатия, а именно так называемый имунотромбоз и специфический эндотелиит. Пандемия продолжается третий год, однако до сих пор ученые и практические врачи не имеют однозначное и окончательное представление о том, что происходит с коагуляцией у пациентов данной категории.

Микротромбоз при COVID-19 практически невозможно визуализировать, его можно лишь косвенно оценить через динамику и степень выраженности клинических проявлений и показатели соответствующих лабораторных данных, именно на этой основе строится аргументация патогенетического назначения антикоагулянтных препаратов. Включение в лечебную программу антикоагулянтных препаратов может способствовать уменьшению указанного микротромбоза и, следовательно, повышать выживаемость больных за счет

лучшей микроциркуляции.

Существующие в настоящее время немногочисленные рандомизированные исследования с относительно небольшим количеством включенных в них пациентов, достоверно не показали влияния антикоагулянтов на смертность больных COVID-19, но продемонстрировали в ряде случаев достоверное улучшение показателей сатурации. В частности, речь идет о лечебной дозе низкомолекулярного гепарина, применяемой в палате интенсивной терапии (ПИТ) или реанимационном отделении (РО), длительность которой составляет от 4 до 14 дней. Опыт Нью-Йоркской клиники Mount Sinai Hospital показал, что больные с COVID-19, находящиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), для прогноза выживаемости могут нуждаться в более высоких дозах антикоагулянтных препаратов, при этом обращено внимание на медиану такого лечения – 3 дня (от 2 до 7 дней). Данный подход разумно рассматривать для больных в критическом состоянии, не имеющих высокого риска кровотечений, без тромбоцитопении и каких-либо еще общепринятых тяжелых критериев. Важно понимать, что продолжительность лечения высокими дозами антикоагулянтов не должны превышать 14 дней, в противном случае значительно возрастает риск развития геморрагических осложнений.

Специфическую проблему представляют так называемые спонтанные (то есть не травматические) кровотечения у ковидных больных [2-8, 10-13], получающих

антикоагулянты и глюкокортикостероиды [14]. По литературным данным, такие кровотечения при указанной лечебной комбинации составляют до 8%, причем крупные кровотечения (кровопотеря свыше 500 мл) фиксируются в пределах 3-6%. Зачастую установить источник ответственный за кровотечение достаточно сложно [16, 17].

Материал и методы. Проведен комплексный ретроспективный анализ серии собственных клинических кейсов, зафиксированных за двухгодичный период работы в инфекционном (ковидном) госпитале, развернутом на базе ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №3» с марта 2020 г. по март 2022 г. В когорту наблюдения вошли 5525 пациентов, прошедшие стационарное лечение за изучаемый отрезок времени. В период с 24.03.2020 г. по 31.12.2020 г. в наблюдение были включены 1892 пациента, с 01.01.2021 г. по 31.03.2022 г. – 3633.

В основу критериев включения пациентов в исследование положены требования приказа Минздрава России от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении Правил проведения лабораторных исследований». Для выявления возбудителя SARS-CoV-2 использовался метод амплификации нуклеиновых кислот без накопления возбудителя (МАНК) с применением зарегистрированных в установленном порядке на территории Российской Федерации тест-систем, в соответствии с инструкциями по их применению. Все включенные в исследование больные имели РНК SARS-CoV-2, обнаруженную

полимеразной цепной реакцией (ПЦР), а также признаки пневмонии, верифицированной посредством лучевой диагностики: рентгенографии (РГ) и (или) компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки.

Статистическая обработка данных не производилась, в работе представлены абсолютные и относительные (вычислялись посредством простой пропорции) величины.

Результаты. В качестве инструментов диагностического поиска и верификации геморрагических осложнений были использованы как рутинные физикальные, лабораторные, так и традиционные инструментальные методы – фиброзофагогастродуоденоскопия (ФЭГДС) и ультразвуковое исследование (УЗИ).

Полученные данные позволили установить, что общее число геморрагических осложнений составило около 3% (163 случая). Рассматривая топическое расположение источников выявленных кровотечений, стоит отметить, что на верхние отделы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) приходится порядка 21% (35 случаев), полость носа – 7% (11 случаев). Также примерно в 7% наблюдений источник кровотечения в ЖКТ при наличии мелены посредством ФЭГДС выявить не представлялось возможным. В качестве источника кровотечения в подавляющем числе случаев становилось эрозивно-язвенное поражение слизистой оболочки, частью которого вероятно является COVID-ассоциированной эндотелиит. Хронология и топика кровотечений представлена в табл. 1.

Таблица 1. Источники геморрагических осложнений по данным внутрископической эндоскопии (Мяконький Р.В., Черкасов И.А.)

Локализация источника кровотечения	Год		
	2020	2021	2022
Пищевод	1	2	2
Желудок	6	12	3
Двенадцатиперстная кишка	5	3	1
Источник не установлен (клинически и лабораторно выявлена мелена)	3	7	2
Верхние дыхательные пути – полость носа	2	2	7
Всего	17	26	15

В качестве предрасполагающих причин развития кровотечений их верхних отделов ЖКТ

у пациентов с COVID-19 может рассматриваться:

- гастродуоденальный язвенный

анамнез;

- наличие изолированного или сочетанного эрозивного поражения пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки;
- COVID-ассоциированной эндотелиит;
- портальная гипертензия;
- сахарный диабет;
- атеросклероз артерий с поражением абдоминального бассейна.

В свою очередь, такие геморрагические осложнения, как гематомы нами зафиксированы в 64% (105 случаев), причем практически одинаково часто встречаются как скрытые 54% (57 случаев), так и видимые 46% (48 случаев) их локализации. Топическое расположение и объем зафиксированных нами гематом представлен в табл. 2

Таблица 2. Локализация и объем геморрагических осложнений по данным ультразвукового исследования за период с 2020 о 2022 г. (Мяконький Р.В., Дворянинов М.В.)

Локализация			Общее количество пациентов	Сторона расположения гематомы		Объем		
				Справа	Слева	От 50 до 500 см ³	От 500 до 1000 см ³	Более 1000 см ³
Скрытая	Ретроперитонеальное пространство	Верхний отдел (выше почечных артерий)	28	0	28	3	9	16
		Нижний отдел (ниже почечных артерий)	17	5	12	2	5	10
	Область тазобедренного сустава		12	2	10	2	7	3
Видимая (доступная физикальной диагностике: осмотру, пальпации и т.п.)	Подмышечная ямка		24	15	9	13	7	4
	Грудная стенка		24	15	9	13	7	4

В качестве воспроизводящих причин развития гематом у пациентов с COVID-19 может рассматриваться:

- кашель, приводящий к значительному повышению внутрибрюшного давления и с этим к надрыву мышц и сосудов (кашель-ассоциированный разрыв);

- резкая смена положения тела (прон-позиция), при котором происходит напряжение мышц передней брюшной стенки (прямых мышц живота), поясничных мышц, что провоцирует механическое повреждение сосудов разного калибра.

В общую группу патологических

состояний, являющихся предрасполагающим фоном для развития геморрагических осложнений, можно отнести сопутствующие болезни крови, кровеносных сосудов и прочие системные заболевания: болезнь Верльгофа, Шенлейна–Геноха, лейкозы и т.п.

При физических (табл. 3) и лабораторных признаках (табл. 4, 5)

кровотечения целесообразно безотлагательно и целенаправленно активизировать диагностический алгоритм, направленный на принятие тактической схемы объективизации источника кровотечения и оценку объема предполагаемой кровопотери.

Таблица 3. Клинические критерии тяжести кровопотери

Степень тяжести кровопотери	Физикальные признаки		
	Частота пульса, уд/мин	Уровень систолического АД, мм.рт.ст.	Бледность кожи и видимых слизистых
I (Легкая)	Менее 100	Более 100	Слабо выражена
II (Средняя)	100 – 120	90 – 100	Выражена
III (Тяжелая)	Более 120	Менее 90	Резко выражена

Таблица 4. Ориентировочный объем кровопотери по значениям эритрона

Уровень гемоглобина, г/л	Гематокрит, %	Относительная плотность крови, г/см ³	Объем кровопотери, мл
110 – 105	44 – 40	1,057 – 1,054	До 500
103 – 85	38 – 32	1,053 – 1,050	600 – 1000
90 – 65	30 – 23	1,049 – 1,044	1000 – 1500
75 и менее	Менее 23	Менее 1,044	Свыше 1500

Таблица 5. Критерии кровопотери по показателям эритрона

Степень кровопотери	Уровень эритроцитов, 10 ¹² /л	Уровень гемоглобина, г/л	Гематокрит, %
I (Легкая)	Более 3,5	100	Более 40
II (Средняя)	3,5 – 2,0	80 – 100	30 – 40
III (Тяжелая)	Менее 2,0	Менее 80	Менее 30

В качестве инструментальной диагностики прибегают к выполнению УЗИ и ФЭГДС, при чем очередность диагностических методов зависит от предполагаемой локализации источника кровотечения, однако

следует помнить, что при возможности предпочтительно первоначальное выполнение УЗИ, поскольку после ФЭГДС в той или иной степени развивается воздушное экранирование, что значительно снижает информативность УЗИ.

При установлении источника кровотечения, например, посредством эндоскопии, прибегают к выполнению стандартного эндоскопического гемостаза доступными методами или их комбинацией.

При подозрении или явных клинических признаках кровотечения (рвота неизменной или по типу «кофейной гущи», мелена) важным аспектом является проведение параллельных лечебных мероприятий. Учитывая то обстоятельство, что развивающиеся геморрагические осложнения являются гипокоагуляционными, гемостатическая лечебная тактика должна стартовать с отмены

антикоагулянтной терапии (как минимум на 24 часа), при возможности введение антидота (в случае с гепарином – протамина сульфат), начало инфузионно-трансфузионного лечения (восполнение плазменных факторов свертывающей системы крови посредством трансфузии одногруппной свежзамороженной плазмы). Инфузия и характер трансфузионных препаратов, равно как и ее объем, будет зависеть от наличия и объема кровопотери (табл. 6), а также выраженности дыхательной недостаточности, имеющей у рассматриваемого контингента больных смешанный характер (гемическая и респираторная).

Таблица 6. Условия и содержание инфузионно-трансфузионной терапии

Состояние гемостаза	Показатели эритрона		Объем и характер инфузионно-трансфузионной терапии	
	Уровень эритроцитов, $10^{12}/л$	Уровень гемоглобина, г/л	Инфузия (соотношение коллоиды/ кристаллоиды 1:2)	Трансфузия
Устойчивый	Более 3,0	Более 100	Не показана	Не показана
Неустойчивый	Более 3,0	Более 100	15 мл/кг	Одногруппная плазма нативная или свежзамороженная – 1000 мл
Неустойчивый	3,0 и менее	100 и менее	Не менее 25 мл/кг	Одногруппная эритроцитарная масса не менее 6 мл/кг, плазма нативная или свежзамороженная не менее 1000 мл
Устойчивый	2,7 – 2,9	75 – 99	25 мл/кг	Одногруппная эритроцитарная масса 500 – 700 мл, плазма нативная или свежзамороженная 1000 – 1200 мл
Любой	Менее 2,7	Менее 75	30 мл/кг	Одногруппная эритроцитарная масса не менее 6 мл/кг, плазма нативная или свежзамороженная не менее 1500 мл

До выполнения ФЭГДС должно быть осуществлено назогастральное дренирование (декомпрессия желудка, мониторинг отделяемого, подготовка к исследованию) с отмыванием желудка холодной водой. Целесообразно применять местную гипотермию – пузырь со льдом на эпигастральную область.

Рассматривая морфологические

особенности геморрагических осложнений у пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией, получающих базовую патогенетическую антикоагулянтную терапию, было установлено, что в 43% случаев развиваются ретроперитонеальные гематомы, при этом в подавляющем большинстве случаев (89%) они имеют левостороннюю локализацию и

находятся выше почечных артерий. Ретроперитонеальное расположение гематом, как правило, предполагает значительную кровопотерю, более чем в половине случаев, она составляет свыше 1000 мл. Значительное внутреннее кровотечение в забрюшинное пространство объясняется наличием рыхлой жировой клетчатки и отсутствием возможности гемостатического компрессионного эффекта при малом объеме излившейся крови. Кроме того, именно ретроперитонеальное пространство богато венозными сплетениями, менее устойчивыми к проницаемости и разрыву в сравнении с артериями на фоне развивающегося COVID-ассоциированной эндотелиита.

Зачастую при такой локализации гематомы диагноз верифицируется несвоевременно в связи с отсутствием специфических симптомов, трудности сбора анамнеза и жалоб у пациента из-за тяжести состояния, что приводит к упущению времени и повышению риска развития, как осложнений данного состояния, так и к возможному летальному исходу.

Представляется достаточно удобной топическая классификация типов ретроперитонеальных гематом (по K.A. Kudsk et G.F.Sheldon (1982) с дополнениями E. Henaio et J.S. Aldrete (1985)), визуализированное при УЗИ: I тип – центральные (1), II тип – латеральные, расположенные в клетчатке боковых каналов (2), III – тазовые (3), IV тип – комбинированные (сочетание 1+2, 1+3, 1+2+3). При этом расположенные в указанных зонах органы могут рассматриваться как источники кровотечения [14].

Несомненным условием повышения эффективности лечебных мероприятий является обязательный перевод пациента с подозрением и (или) установленным кровотечением в ПИТ или РО с решением вопроса о его транспортировке в стационар, имеющий хирургическое отделение. Оставление пациента в стационаре, не имеющим возможности при необходимости осуществить попытку хирургического гемостаза является грубейшим тактическим просчетом, который может привести к крайне неблагоприятным исходам.

При динамическом наблюдении за пациентом с забрюшинной гематомой логистика поведения врача должна включать следующие моменты:

- 1) определение степени тяжести состояния по общепринятым шкалам оценки объективизации;
- 2) обеспечение ультразвукового исследования органов брюшной полости, ретроперитонеального пространства;
- 3) возможность визуализации через КТ, МРТ и/или диагностическую лапароскопию.

При УЗИ оценивается объем гематомы по шкале Huang (табл. 7) и McKenney, периодичность УЗИ-мониторинга составляет трехкратное его проведение через 2, 6 и 12 часов – таким образом, определяется динамика нарастания размеров гематомы. Балльная оценка объема гематомы по шкале McKenney представляет собой сумму толщины максимальной прослойки жидкости в сантиметрах и количества дополнительных областей, в которых также выявлен гемоперитонеум [14].

Таблица 7. Ультразвуковая шкала Huang

Локализация	Толщина жидкостной прослойки	Баллы
Пространство Моррисона	> 2 мм	2
	≤ 2 мм	1
Пространство Дугласа	> 2 мм	2
	≤ 2 мм	1
Латеральный канал	Любая	1
Межкишечная	Любая	2
Периспленальная зона	Любая	1
Всего		От 0 до 8

Показанием к интервенционной тактике служит малый гемоперитонеум (≤ 3 баллам по шкале Huang, ≤ 2 баллам по McKenney) вне зависимости от стабильности гемодинамических параметров [15].

Касаясь хирургического гемостаза у пациентов с COVID-ассоциированной пневмонией и массивным гипокоагуляционным кровотечением, зачастую в условиях реальной медицинской практики он становится мерой отчаяния и по факту последним рубежом в спасении жизни пациента. Наибольшую опасность, несомненно, представляют абдоминальные гематомы. Среди хирургов распространено спорное мнение о необходимости ревизии и дренирования всех без исключения гематом. Однако декомпрессия ретроперитонеального пространства в ряде случаев может усилить кровотечение и усугубить кровопотерю. Подходы к лечению абдоминальной гематомы зависят от ее локализации и размера. Обязательной ревизии подлежат центральные гематомы с явлениями ишемии почек. Стабильные (ненарастающие) латеральные гематомы целесообразно оставлять нетронутыми. Во время лапаротомии также можно не ревизовать брыжеечные гематомы, кроме тех случаев, когда они нарастают или кишка выглядит ишемизированной.

Как известно из практики все той же абдоминальной травмы, хирургические вмешательства при абдоминальной гематоме отличаются особой травматичностью, при чем это не зависит от вида доступа: трансабдоминального или люмботомного. Во время этих оперативных вмешательств нередко требуется ревизия различных отделов ретроперитонеального пространства с мобилизацией ободочной, прямой кишки и других трубчатых структур. Известно, что сама процедура ревизии абдоминального пространства часто более травматична, чем само повреждение структур, нередко такая агрессивная травматичная ревизия не позволяет выявить источник кровотечения, представляет собой эксплоративную лапаро- или люмботомию. В случае с больными COVID-19 стоит сделать акцент на имеющееся поражение легочной ткани и как уже указывалось наличие смешанной дыхательной недостаточности, что максимально увеличивает анестезиолого-операционный риск, оставляя малые шансы на благоприятный исход

такого вмешательства.

По нашему глубокому убеждению, лучшее оперативное вмешательство в условиях пандемии COVID-19 – отложенная операция, выполненная по абсолютным показаниям. Именно поэтому, в качестве стартового этапа лечения абдоминальной гематомы мы настоятельно рассматриваем возможность попытки консервативного лечения с активным динамическим мониторингом. Идея такого подхода продиктована тяжестью состояния указанной категории больных и «заимствована» из концепции NOM (nonoperative management), получившей развитие в виде нового направления лечения абдоминальной травмы.

Показаниями к применению NOM является стабильность общего состояния пациента и гемодинамических показателей, отсутствие тяжелой анемии (кровопотери), дефицита ОЦК.

При отборе пациентов для NOM следует руководствоваться следующими критериями:

- АД > 90 мм рт. ст. + ≤ 3 баллам по шкале Huang, ≤ 2 баллам по McKenney при изолированной гематоме брюшной полости;
- любое АД + ≤ 3 баллам по шкале Huang, ≤ 2 баллам по McKenney;
- АД > 90 мм рт. ст. + ≤ 5 баллам по шкале Huang и ≤ 4 балла по шкале McKenney при любой гематоме со сроком > 12 часов.

Основной задачей при лечении гипокоагуляционных геморрагических осложнений у пациентов с COVID-ассоциированными пневмониями является своевременная их диагностика и достижение устойчивого гемостаза преимущественно безоперационными методами с коррекцией гемической гипоксии. При наличии гематом, показан динамический клинический, лабораторный и инструментальный мониторинг, с выполнением хирургического гемостаза или дренирующей операции (однократная или программная пункция, пассивное или активное дренирование) при большом объеме гематомы после достижения устойчивого окончательного гемостаза или при развитии инфекционных осложнений со стороны гематомы.

Выводы. Базовая патогенетическая антикоагулянтная терапия, а также специфический эндотелиит при COVID-19 создает у пациентов предпосылки к развитию тяжелых геморрагических осложнений, как в

просвет ЖКТ, так и в ткани и полости, что может ухудшить прогноз заболевания. Следует проявлять настороженность в отношении риска развития кровотечений у пациентов с COVID-19, получающих антикоагулянтную терапию. Целесообразно выделять группы риска, в которых следует выполнять скрининговые исследования ФЭГДС для оценки состояния слизистой верхних отделов ЖКТ, а при выявлении патологии основное лечение (в рамках актуальных временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)») непременно дополнять профилактическими медикаментозными мерами. Крайне необходимо проведение динамического мониторинга за состоянием пациентов со своевременной оценкой изменений лабораторных данных. При возникновении физикальных признаков кровотечения, диагностический алгоритм незамедлительно должен быть направлен на установление предполагаемого источника кровотечения и определение объема кровопотери.

Улучшение точности диагностики, выбор оптимального метода лечения у больных с гипокоагуляционными геморрагическими осложнениями на фоне COVID-19 является важной задачей медицины на современном этапе. Прогностические факторы NOM просты и доступны для применения в рутинной клинической практике. Однако их использование определяется необходимостью крайне взвешенного и осторожного подхода к пропаганде снижения оперативной активности и консервативной тактики. Использование NOM на данный момент считаем возможным только в крупных специализированных центрах, обладающих широким спектром диагностических и лечебных возможностей, в том числе и эндоваскулярного гемостаза. Окончательная формулировка критериев отбора пациентов с геморрагическими осложнениями на фоне COVID-ассоциированной пневмонии для NOM, выработка лечебно-диагностического алгоритма требует дальнейшего изучения. Как правило, лечение гематом объемом более 500 мл носит этапный характер, требующий применения интервенционных методик и техник.

Литература.

1. Агурбаш А.Н., Гаврилов В.Ю., Иванов М.А. Что может способствовать развитию тромбогеморрагических осложнений на фоне

COVID-19? // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2021. – №1. – С. 90. [Agurbash A.N., Gavrilov V.Ju., Ivanov M.A. *Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. – 2021. – N1. – P. 90 (in Russian)]

2. Алиев М.А., Сафаров С.Ю., Рабаданова С.Р. и др. Результаты хирургического лечения пациентов с обширными гематомами передней брюшной стенки и забрюшинного пространства при COVID-19. // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2021. – №1. – С. 47-48. [Aliiev M.A., Safarov S.Ju., Rabadanova S.R. i dr. *Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. – 2021. – N1. – P. 47-48 (in Russian)]

3. Багненко С.Ф., Корольков А.Ю., Зайцев Д.А. и др. Спонтанные гематомы у пациентов COVID-19. Опыт многопрофильного учреждения, перепрофилированного в инфекционный стационар. // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2021. – №1. – С. 85-86. [Bagnenko S.F., Korol'kov A.Ju., Zajcev D.A. i dr. *Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. – 2021. – N1. – P. 58-86 (in Russian)]

4. Веденин Ю.И., Назарук А.С., Орешкин А.Ю. и др. Геморрагические осложнения при лечении больных с COVID-19 // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2021. – №1. – С. 32. [Vedenin Ju.I., Nazaruk A.S., Oreshkin A.Ju. i dr. *Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. – 2021. – N1. – P. 32 (in Russian)]

5. Вторенко В.И., Мударисов Р.Р., Мнойан А.Х. и др. Выбор метода лечения спонтанных гематом у больных COVID – 19. // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2021. – №1. – С. 66-67. [Vtorenko V.I., Mudarisov R.R., Mnojan A.H. i dr. *Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. – 2021. – N1. – P. 66-67 (in Russian)]

6. Гольбрайх В.А., Маскин С.С., Матюхин В.В. и др. К вопросу о геморрагических осложнениях у пациентов COVID-19. // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2021. – №1. – С. 94. [Gol'brajkh V.A., Maskin S.S., Matjuhin V.V. i dr. *Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. Almanac of the A.V. Vishnevsky

Institute of Surgery. – 2021. – N1. – P. 94 (in Russian)]

7. Закрытые повреждения живота: руководство для врачей / А.Н. Тулупов, В.А. Мануковский. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 232 с. [*Zakrytye povrezhdeniya zhivota: rukovodstvo dlja vrachej* / A.N. Tulupov, V.A. Manukovskij. – Moscow: GJeOTAR-Media, 2021. – 232 p. (in Russian)]

8. Кащенко В.А., Васюкова Е.Л., Светликов А.В. и др. Хирургические аспекты лечения гематом различных локализаций у пациентов с COVID-19 // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2021. – №1. – С. 109-110. [Kashhenko V.A., Vasjukova E.L., Svetlikov A.V. i dr. *Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. – 2021. – N1. – P. 109-110 (in Russian)]

9. Комарова Е.А., Липатов К.В., Горбачева И.В. и др. Геморрагические осложнения у пациентов с COVID-19. // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2021. – №1. – С. 22-23. [Komarova E.A., Lipatov K.V., Gorbacheva I.V. i dr. *Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. – 2021. – N1. – P. 22-23 (in Russian)]

10. Магомедов М.М., Султанова Р.С., Алибеков М.А. и др. Факторы риска возникновения геморрагических осложнений и пути их профилактики у пациентов с коронавирусной инфекцией. // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2021. – №1. – С. 75-76. [Magomedov M.M., Sultanova R.S., Alibegov M.A. i dr. *Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. – 2021. – N1. – P. 75-76 (in Russian)]

11. Маскин С.С., Дербенцева Т.В., Карсанов А.М. и др. Плановые и срочные релапаротомии при послеоперационных внутрибрюшных осложнениях // Кубанский научный медицинский вестник. – 2013. – №7. – С. 101-106. [Maskin S.S., Derbenceva T.V., Karsanov A.M. i dr. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik*. Kuban Scientific Medical Bulletin. – 2013. – N7. – P. 101-106 (in Russian)]

12. Михайлова С.А., Котельников О.А., Нусратов М.И. и др. Лечебная тактика при обширных глубоких гематомах у больных новой коронавирусной инфекцией. // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2021. – №1. – С. 105-106. [Mihajlova S.A., Kotel'nikov O.A., Nusratov M.I. i dr. *Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. – 2021. – N1. – P. 105-106 (in Russian)]

13. Мяконький Р.В., Каплунов К.О., Краюшкин С.И. Забрюшинные гематомы у пациентов с COVID-19 как осложнение базисной антикоагулянтной и стероидной терапии: диагностика и лечебная тактика // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2021. – №6. – С. 153-164. [Mjakon'kij R.V., Kaplunov K.O., Krajushkin S.I. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. Bulletin of the Bashkir State Medical University. – 2021. – N6. – P. 153-164 (in Russian)]

14. Панкратов А.А., Израйлов Р.Е., Чудных С.М. и др. Консервативное ведение закрытой травмы живота: положительные прогностические критерии // Альманах клинической медицины. – 2017. – №45 (5). – С. 416-422. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5-416-422. [Pankratov A.A., Izrailov R.E., Chudnyh S.M. i dr. *Al'manah klinicheskoy mediciny*. Almanac of Clinical Medicine. – 2017. – V.45, N5. – P. 416-422 (in Russian)]

15. Стрижелецкий В.В., Ядыкин А.А., Иванов И.Г. и др. Спонтанная забрюшинная гематома у пациентов с COVID-19: первый клинический опыт // Эндоскопическая хирургия. – 2021. – №27 (5). – С. 42-47. <https://doi.org/10.17116/endoskop20212705142> [Strizheleckij V.V., Jadykin A.A., Ivanov I.G. i dr. *Jendoskopicheskaja hirurgija*. Endoscopic Surgery. – 2021. – V.27, N5. – P. 42-47 (in Russian)]

16. Чикин М.В., Сидоров М.А. Спонтанные гематомы у больных с тяжелой коронавирусной инфекцией. // Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2021. – №1. – С. 64-65. [Chikin M.V. Sidorov M.A. *Al'manah Instituta hirurgii im. A.V. Vishnevskogo*. Almanac of the A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. – 2021. – N1. – P. 64-65 (in Russian)]

НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫЕ АСПЕКТЫ ГЕРИАТРИИ В ПРАКТИКИ СЕМЕЙНОГО ВРАЧА

THE MOST IMPORTANT ASPECTS OF GERIATRICS IN THE PRACTICE OF A FAMILY DOCTOR

■ Нурмухамедова Рохатой
Абдушариповна

■ Хасанова Дилфуза Абдухамидовна

■ Зоирова Нигора Тахировна

■ Центр развития профессиональной
квалификации медицинских работников,
Ташкент, Узбекистан

■ Nurmukhamedova Rokhatoy
Abdusharipovna

■ Hasanova Dिल्фуза Abdukhamidovna

■ Zoirova Nigora Takhirovna

■ Center for the Development of Professional
Qualifications of Medical Workers, Tashkent,
Uzbekistan

E-mail:

Резюме

Пожилые пациенты во многом отличаются от молодых (это касается как психологических изменений, так и реакции на лекарственные препараты). Абсолютно очевидно, что показатели смертности, заболеваемости и инвалидизации в пожилом возрасте возрастают, особенно, после 75 лет. В пожилом возрасте болезнь и смерть чаще всего являются результатом хронических патологических состояний, тогда как в молодом возрасте основные причины заболеваний и смертности относятся к ряду острых патологий.

Ключевые слова: Пожилые пациенты, семейный врач, хронические заболевания.

Older patients differ from younger ones in many ways, both in terms of psychological changes and drug response. It is absolutely obvious that the rates of mortality, morbidity and disability in old age are increasing, especially after 75 years. In old age, disease and death are most often the result of chronic pathological conditions, while in young age, the main causes of illness and death are related to a number of acute pathologies.

Key words: Elderly patients, family doctor, chronic diseases

Библиографическая ссылка на статью

Нурмухамедова Р. А., Хасанова Д. А., Зоирова Н. Т.
Наиболее важные аспекты гериатрии в практики семейного
врача // Innova. - 2023. - Т. 9 № 1. - С.44-48.

References to the article

Nurmukhamedova R. A., Khasanova D. A., Zoirova N. T. The
most important aspects of geriatrics in the practice of a family
doctor // Innova. - 2023. - V. 9 No. 1. - P. 44-48.

DOI:

Пожилые пациенты во многом отличаются от молодых (это касается как психологических изменений, так и реакции на лекарственные препараты). Абсолютно очевидно, что показатели смертности, заболеваемости и инвалидизации в пожилом возрасте возрастают, особенно, после 75 лет. В пожилом возрасте болезнь и смерть чаще всего являются результатом хронических патологических состояний, тогда как в молодом возрасте основные причины заболеваний и смертности относятся к ряду острых патологий. Более того, пожилые пациенты обычно страдают

от целого ряда хронических нарушений, на которые накладываются острые заболевания, а не от отдельных острых заболеваний, которые обычно обнаруживаются у молодых людей. Разграничение наступающих в организме человека перемен, связанных с процессом старения, и патологических процессов имеет большое практическое значение не только для определения механизмов процесса старения, но и для проведения соответствующего профилактического лечения и поддержания здоровья. Перекрестные и продолжительные клинические исследования показали, что у

значительной части пожилых пациентов наблюдается связанное с процессом старения снижение функциональных резервов основных органов и систем.

Материал и методы. Группой семейных врачей семейной поликлиники выявили группу пожилых людей, проживающих на территории Семейной поликлиники № 48 г. Ташкента в возрасте от 65 до 85 лет, при осмотре данных пациентов содержится перечень основных, наиболее часто встречающихся патологических состояний пожилого возраста. В связи с тем, что у пожилых пациентов физические и психические нарушения зачастую сосуществуют, отнесение каждого данного симптома к конкретной этиологической причине зачастую затруднено. Постановка диагноза может быть существенно затруднена также и тем, что проявления заболевания у пожилых людей часто существенно отличаются от проявлений той же патологии у более молодых взрослых пациентов, а также и потому, что у пожилых пациентов более часто, отмечаются соматические жалобы. Не типичные проявления заболеваний, гораздо более часто, встречаются среди престарелых, чем у молодых пациентов. Целый ряд различных заболеваний может стать причиной появления одних и тех же симптомов. Для многих пожилых пациентов потеря способности выполнять обычные ежедневные процедуры (такие как одевание, самостоятельная еда, ходьба) может стать начальным, и даже единственным, проявлением острого заболевания. Пожилые люди рассказывают о своих симптомах не так, как более молодые пациенты, и, возможно потому, что понимание сути здоровья связано с полученными ими когда-то культурными установками, они зачастую оттягивают момент обращения за медицинской помощью. Факторами, которые очень часто лежат в основе такого оттягивания, являются страх того, что врачи и больницы – это дорого, которая ведет в медицинские интернаты для престарелых и смерти, а также уверенность в том, что болезни и немощность являются естественными атрибутами старости. Кроме того, у пожилых людей могут быть проблемы с транспортом, у них могут наблюдаться периоды растерянности, спутанности сознания. Результатом всего этого является обращение пожилых людей за медицинской помощью на более поздних стадиях развития заболевания. Возросшее пожилое население испытывает повышенные потребности

в некоторых видах специализированного обслуживания. Около 10% населения в возрасте от 65 до 75 лет, не находящегося в специализированных учреждениях, нуждается в повседневной жизни в посторонней помощи. Эта пропорция возрастает до 20% в группе населения от 75 до 79 лет, до 31% от 80 до 84 лет и до 50% в группе населения старше 85 лет. Обычно, начальные проявления заболеваний, у пожилых, затрудняют принятие решения о рекомендации медикаментозной терапии. Например, у пожилых пациентов депрессия часто имитирует под соматическое заболевание, а соматические нарушения, такие, как например гипотиреоз могут впервые проявиться симптомами депрессии. Наличие у пациента целого ряда заболеваний, многие из которых требуют медикаментозного лечения, приносит дополнительные трудности в процесс отработки адекватной дозировки и оценки предполагаемого действия медикаментов, их взаимодействия и синергического эффекта при назначении нескольких медикаментов одновременно. Среди наиболее часто встречающихся осложнений медикаментозной терапии у пожилых отмечаются интоксикация дигиталисом, нарушение натриево-калиевого баланса, связанное с приемом мочегонных средств, экстрапирамидная симптоматика, связанная с приемом фенотиазинов, интоксикация фенилбутазоном, желудочно-кишечные кровотечения в связи с приемом аспирина или других нестероидных противовоспалительных средств, падения, связанные с приемом бензодиазепамина, геморрагические реакции на гепарин и варфарин. Некоторые проблемы лекарственной терапии у пожилых связаны с возрастными изменениями, отражающимися на распределении, метаболизме, выведении, чувствительности соответствующих рецепторов к лекарственным препаратам и связывающей способности. Наибольшую озабоченность вызывает способность медикаментов образовывать связи с белками и растворимость их в липидах, у пожилых. Содержание липидов в организме возрастает по мере старения на 25-40%, в то время, как количество альбуминов и протеинов снижается, как следствие, повышается концентрация свободного, не связанного лекарственного препарата в крови, а также пролонгируется или появляется отсроченный токсический эффект. Липофильные

лекарственные препараты особенно опасны, так как проникают через гематоэнцефалический барьер, процессы их метаболизма и выведения резко затягиваются. Эти изменения резко затрудняют расчет оптимальной дозы лекарственного препарата, хотя исследование концентраций лекарственного препарата в крови и расчет на основе этих показателей может несколько облегчить задачу. Такие состояния, как ортостатические нарушения, нарушения походки, глаукома, нарушения ритма сердца и нарушения функций мочевого пузыря могут утяжеляться под воздействием побочных эффектов медикаментозной терапии. В связи с этим, прежде чем выписывать каждое новое лекарственное средство, нужно тщательно взвесить соотношение возможного положительного эффекта и риск негативных побочных и токсических эффектов. Говоря в общем, наилучшим принципом при назначении медикаментозной терапии пожилым людям является «тише едешь, дальше будешь». Препараты начинают принимать с наименьшей дозировки, постепенно повышая дозу до достижения желаемого эффекта или проявления токсических эффектов. В последнем случае дозу можно понизить и пронаблюдать за состоянием пациента: действительно ли ему необходим данный лекарственный препарат или будет ли низкая дозировка также эффективна, как высокая. Однако, пожилые люди обычно негативно относятся к частым сменам дозировки, поэтому временное пространство и возможности смены дозировки для убеждения пациента в эффективности данного лекарственного средства зачастую весьма ограничены. Схемы приема медикаментов должны быть максимально упрощены, даже если для этого придется назначить более дорогие препараты с более длительным периодом полувыведения. Раскладка таблеток по дозам и схеме для приема очень удобна, особенно когда имеются когнитивные отклонения или наблюдение за пациентом не круглосуточное. Контейнеры, применяющиеся для раскладки, должны быть удобны в применении, как для пациента, так и для ухаживающего, и должны быть прозрачными, чтобы с первого взгляда можно было увидеть не принятые вовремя таблетки. Следует часто проводить пересмотр принимаемого медикаментозного лечения, корректировать дозировки и отменять более не показанные препараты. Зачастую ранее эффективные

препараты оказываются более не необходимыми для пациента. В связи с тем, что период полувыведения многих лекарственных препаратов возрастает в пожилом и старческом возрасте, при отмене препарата должен возрастать и период наблюдения за состоянием пациента, что делает отмену препарата более безопасной для пациента. Можно попросить пациента или пациентку приносить с собой на каждый прием все медикаменты, которые он/она принимает. Это является напоминанием пациенту о необходимости правильного приема медикаментов и дает врачу возможность аргументировано обсудить с пациентом развитие любых негативных побочных эффектов. Возможными результатами отмены лекарственного препарата являются те же эффекты, которые могут наблюдаться при его назначении: улучшение состояния, ухудшение, отсутствие эффекта. Следовательно, любые изменения в медикаментозном лечении (назначение, отмена или коррекция дозы) требуют тщательного наблюдения. Семейные врачи во многом полагаются на реабилитационный подход к лечению пациента. Нemoщность и нетрудоспособность оказывают выраженный негативный эффект как на способность пациента к самостоятельному передвижению, так и на продолжительность его жизни, и может привести к повышению его зависимости от посторонней помощи и снижению качества жизни. В связи с этим, реабилитация зачастую также важна в процессе лечения острых и хронических заболеваний в пожилом и старческом возрасте, как и любой другой аспект лечебного процесса. В случаях лечения таких патологических состояний, как инсульт, перелом бедра, ампутация, артриты, болезнь Паркинсона и сердечно-легочная недостаточность именно проведение реабилитационных мероприятий позволяют пациенту вернуться домой, а не быть помещенным в специализированный интернат. Включение реабилитационных мероприятий врачом общей практики, в процесс лечения пожилых пациентов дает положительные результаты и помогает поддерживать оптимистическую настроенность терапевтического процесса.

Результаты. Целями данного исследования являются, профилактика и коррекция деформаций, снижение болевых ощущений и ускорение восстановления функций. У более молодых пациентов реабилитация

прежде всего направлена на восстановление профессиональных способностей и навыков, у пожилых же пациентов этот процесс прежде всего нацелен на выполнение задач повседневной жизни и поддержание максимальной независимости пациента от посторонней помощи. Переобучение, тренировка навыков, может поддержать способность пациента выполнять определенные задачи. Другие методы включают себя обучение пользованию вспомогательными средствами, проведение необходимых изменений в окружающей обстановке, обучение пациентов новым способам выполнения привычных задач. Активная деятельность и самостоятельные передвижения обычно требуют от немощных пациентов дополнительных затрат энергии. Таким образом, очень важно учитывать состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем, костно-мышечного аппарата, сохранность когнитивных способностей. Остеопороз, значительное утяжеление основного заболевания, прием некоторых медикаментов, сниженное зрение и слух, сердечно-сосудистые и легочные заболевания, снижение проприорецептивной функции, снижение мышечной силы и нарушения равновесия могут значительно затруднить процесс реабилитации. Хотя положительная динамика в пожилом и старческом возрасте нарастает медленнее, небольшое функциональное улучшение уже может серьезно сказаться на способности пациента обходиться без посторонней помощи. Невозможность сохранения независимости от посторонней помощи, выраженное снижение или потеря способности передвигаться самостоятельно часто приводят к быстрому раскручиванию спирали физического и интеллектуального снижения. Состояние зачастую осложняется запорами, нарушением питания, депрессией, пневмонией, венозным тромбозом, пролежнями и т.д. Группой семейных врачей семейной поликлиники № 48, были проведены обучения пациентов, что его рекомендации направлены на сохранение максимально возможной самостоятельности пациента. Когнитивные нарушения, если таковые имеются, могут серьезно снизить эффективность усилий по обучению пациента. Однако, врач общей практики должен сохранять настороженность по поводу любых проявлений «заученной беспомощности», которая может стать серьезным барьером для всех попыток

обучить пациента и его желания сотрудничать. Некоторые проблемы более эффективно поддаются разрешению в контексте всей семьи, может потребоваться применение альтернативных мер для того, чтобы помочь пациенту найти эффективные пути восстановления самооценки, социального статуса и эмоциональных взаимоотношений. Некоторые задачи могут, зачастую, выполняться несколькими различными путями, возможно произвести нужные изменения в окружающей обстановке или использовать вспомогательные приспособления, которые помогут сохранить и продлить функциональную самостоятельность. В этом процессе обучения могут помочь специальные реабилитационные службы.

Выводы. практическое значение представленной проблемы на систему здравоохранения имеет особенно большое значение, на эту группу населения тратится непропорционально много рабочего времени врача, приходится гораздо больший процент направлений на госпитализацию, им требуется более массивное медикаментозное лечение. В связи с тем, что население продолжает стареть, можно ожидать нарастание потребности во врачах, оказывающих медицинские услуги пожилому населению, ожидается, что это будут, в основном, семейные врачи. Представленная проблема, в основном, фокусируется на проблемах рутинного наблюдения и лечения пациентов старше 65-85 лет в амбулаторных условиях. Однако, семейному врачу, следует помнить, что группу пожилых пациентов нельзя рассматривать как единую, однородную категорию. Заболевания, которые у молодых пациентов проходят самостоятельно, в пожилом и старческом возрасте заканчиваются нарушением функций, инвалидизацией и даже смертью, на основании чего, семейному врачу задача должна быть нацелена на реабилитацию, наблюдение и лечения гериатрических пациентов.

Литература.

1. Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. Киев: Книга плюс; 2011, т.1.
2. Окроков А.Н. Лечение болезней внутренних органов. М.: Медицинская литература; 2011.
3. Дорничев В.М., Гуревич П.С., Губачев Ю.М. Семейный врач и организация здорового образа жизни. Библиотека семейного врача. часть 2.

- Санкт-Петербург; 2000.
4. Оганов Р.Г. Первичная профилактика ишемической болезни сердца. М.: Медицина; 2000.
5. Миррахимов Э.М., Норузбаева А.М. Гиперлипидемии. Обучающая программа для врачей и студентов. Бишкек; 2004.
6. Matheson, E., & Hainer, B. L. (2017). Insomnia: Pharmacologic Therapy. American family physician, 96(1), 29–35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31982807>

РОЛЬ АЛЛЕРГИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ДИАГНОСТИКЕ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЭТИОЛОГИИ

THE ROLE OF ALLERGY IN THE PATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF INTESTINAL INFECTIONS OF BACTERIAL ETIOLOGY

Одилова Гулноза Махсудовна

Odilova Gulnoza.Maxsudovna.

Самаркандский медицинский университет

Samarkand Medical University

E-mail: gulnoza_5999@mail.ru

Резюме

Острые и хронические заболевания кишечника продолжают занимать ведущее место в патологии человека. Высокий процент, упорное и длительное течение, приводящее нередко к летальным исходам, неясность некоторых вопросов этиологии и патогенеза, а также отсутствие быстрых методов диагностики — все это делает проблему кишечных заболеваний актуальной. Под нашим наблюдением находилось 130 больных с острыми и хроническими гастроэнтероколитами и 186 практически здоровых лиц. Им проводились комплексные клинико-аллергологическое, бактериологическое и серологическое обследования. У больных положительные реакции на бактериальные аллергены встречались часто и в основном были интенсивными. Нас интересовал вопрос, насколько часто результаты кожных проб совпадают с данными бактериологических исследований, ибо это имеет важное значение для выяснения диагностической ценности, аллергических проб.

Ключевые слова: аллергия, бактериологическое, серологическое, Эндо, культура.

Acute and chronic intestinal diseases continue to occupy a leading place in human pathology. A high percentage, persistent and prolonged course, which often leads to fatal outcomes, the ambiguity of some issues of etiology and pathogenesis, as well as the lack of rapid diagnostic methods — all this makes the problem of intestinal diseases relevant. We observed 130 patients with acute and chronic gastroenterocolitis and 186 practically healthy individuals. He conducted comprehensive clinical and allergological, bacteriological and serological examinations. In patients, positive reactions to bacterial allergens were frequent and mostly intense. We were interested in the question of how often the results of skin tests coincide with the data of bacteriological studies, because this is important for determining the diagnostic value of allergic tests.

Key words: allergy, Bacteriological, Serological, Endo, culture.

Библиографическая ссылка на статью

Одилова Г. М. Роль аллергии в патогенезе и диагностике кишечных инфекций бактериальной этиологии // Innova. - 2023. - Т. 9 № 1. - С.49-51.

References to the article

Odilova G.M. The role of allergy in the pathogenesis and diagnosis of intestinal infections of bacterial etiology // Innova. - 2023. - V. 9 No. 1. - P.49-51.

DOI:

Острые и хронические заболевания кишечника продолжают занимать ведущее место в патологии человека [1]. Высокий процент, упорное и длительное течение, приводящее нередко к летальным исходам, неясность некоторых вопросов этиологии и патогенеза, а также отсутствие быстрых методов диагностики — все это делает проблему кишечных заболеваний актуальной [3].

Установлено, что в этиологии и патогенезе многих инфекционных заболеваний немаловажную роль играет аллергический компонент [5]. По мнению исследователей, многие инфекционные заболевания развиваются по механизму аллергии [7]. В связи с этим

большой интерес представляет изучение роли патогенных и условно патогенных, микроорганизмов «кишечника» в этиологии и патогенезе острых и хронических заболеваний кишечника [2]. Необходимость таких исследований продиктована отсутствием сведений о выраженности состояния сенсибилизации к бактериальным аллергенам и о значении отдельных представителей условно-патогенной флоры кишечника в патогенезе кишечных расстройств [6], а также о диагностическом значении кожных аллергических проб с бактериальными аллергенами при кишечных расстройствах не дизентерийной этиологии [4].

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 130 больных с острыми и хроническими гастроэнтероколитами и 186 практически здоровых лиц. Им проводились комплексные клинико-аллергологическое, бактериологическое и серологическое обследования. Аллергологическое обследование мы начали со сбора анамнеза по специально разработанной карте, принятой в лаборатории клиник №1 СамМУ. После сбора аллергологического анамнеза были проведены внутри-кожные аллергические-пробы (аллергены вводили в кожу предплечья) с аллергенами гемолитического стафилококка, стрептококка, энтерококка, кишечной и протейной палочек. Для контроля вводили внутрикожно стерильный физиологический раствор и раствор гистамина в концентрации 1:10000. Результаты кожных проб учитывали через 10-20 мин и 24—48 ч по схеме наставления.

Аэробную микрофлору кишечника изучали путем посева эмульсии испражнений на среды Эндо, Левина с желчью, Сабуро, Плоскирева, Плоскирева с риванолом, Мюллера, на 5-процентный кровяной, солевой, сахарный и висмут-сульфит агары, а также в конденсат косога агара по Шукевичу для выявления бактерий дизентерийной групп. После выделения чистой культуры микроорганизмов изучали их морфологические, культурально-биохимические, антигенные и другие свойства.

Антитела в сыворотке крови против кишечной, протейной и дизентерийной палочек выявляли постановкой реакции Видала с использованием стандартных антигенов шигелл Флекснера, Ньюкастл и Зонне изготовленных Ташкентским НИИ вакцин и сывороток. Антигены кишечной и протейной палочек изготовили сами по общепринятому методу, а культуры выделяли у больных.

Чтобы можно было сравнить и проследить динамическое развитие аллергизации организма к микрофлоре кишечника у больных с кишечными расстройствами, мы обследовали 11-6 практически здоровых детей и 70 — взрослых. У них при многократном исследовании испражнений не были обнаружены шигеллы, сальмонеллы, простейшие и глисты, проба Цуверкалова была отрицательной.

Результаты. У практически здоровых лиц положительные кожные реакции наблюдались в единичных случаях, со слабой интенсивностью.

В то же время у больных положительные реакции на бактериальные аллергены встречались часто и в основном были интенсивными (+ + +, + + + +). Анализ данных внутрикожных проб показывает, что из 111 больных с острыми кишечными расстройствами не дизентерийной этиологии у 60 (54,1 ± 4,7%) отмечалась положительная реакция на аллерген кишечной палочки, у 34 (30,6 ± 4,3%) — гемолитического стафилококка, у 23 (20,7 ± 3,8%) — протейной палочки, у 21 (18,9 ± 3,7%) — гемолитического стрептококка и у 15 (13,5 ± 3,3%) — энтерококка.

У больных же с хроническими формами кишечных расстройств, повышенная чувствительность организма к антигенам представителей кишечной флоры отличается не только интенсивностью, но и частотой развития. Так, при хроническом энтероколите внутрикожные пробы были положительными на антиген кишечной палочки у всех обследованных, к гемолитическому стрептококку - у 84,2%, к протейной палочке - у 63,1, гемолитическому стафилококку - у 52,7, энтерококку - у 31,5%. Большой интерес представляет и то, что при острых кишечных расстройствах доминируют положительные реакции на 1 и 2 аллергена (моно-и биаллергия), а при хронических формах - одновременно на 3, 4, 5 аллергенов (полиаллергия). Это позволяет сделать вывод, что в связи с переходом острого процесса в хронический первоначальная моноаллергия постепенно меняется полиаллергией.

Параллельно проведенные бактериологические исследования показали, что и у больных, и у здоровых наиболее часто из кишечника выделяются представители рода эшерихий, стафилококки, энтерококки, бактерии группы протей, дрожжевые грибки, синегнойные палочки и фекальные щелочеобразователи. Однако у больных с кишечными расстройствами указанные микроорганизмы довольно часто бывали с признаками патогенности.

Замечено, что у больных гемолитические и энтеропатогенные серологические типы эшерихий выделялись в 3 раза чаще, чем у здоровых. Еще чаще (в 3,5-4 раза) высевались дрожжеподобные грибки, гемолитические стафилококки (в 4-5 раз) и гемолитические энтерококки (в 5-8 раз).

Если у практически здоровых людей наиболее часто встречались ассоциации из 2-3

видов микроорганизмов, то у больных в основном - из 3-4 и 5 видов, преимущественно с признаками патогенности.

Нас интересовал вопрос, насколько часто результаты кожных проб совпадают с данными бактериологических исследований, ибо это имеет важное значение для выяснения диагностической ценности, аллергических проб. Для этого мы сопоставили результаты кожных проб с высевом соответствующих микробов из кишечника больных. Выяснилось, что в 91,2-100% случаев отмечаются совпадения между положительными аллергическими реакциями на введение антигена кишечной, протейной палочек, гемолитического стафилококка, стрептококка, энтерококка и положительным высевом соответствующих микробов из кишечника. Однако у большинства практически здоровых детей и взрослых (81,0- 78,6%), у которых были выделены представители эшерихий, энтерококки, протейные палочки и стафилококки, при введении им аллергенов «из названных микробов кожно-аллергические пробы были отрицательными.

Это подтверждают результаты серологических исследований, в частности реакции агглютинации типа Видаля. Так, агглютинирующие антитела против кишечной палочки при первой постановке реакции (на пятый-седьмой дни болезни) обнаруживались у 53,8% больных, а при повторном исследовании (перед выпиской) — у 83,7; против протейной палочки — соответственно у 42,3 и 70,9%. При сопоставлении результатов реакции агглютинации и данных внутри кожных проб в подавляющем большинстве случаев (у 2/3 больных) отмечалось соответствие, что также подтверждает специфичность кожных аллергических проб.

Выводы. На основании проведенных комплексных бактериологических, аллергологических и серологических обследований здоровых и больных с разными формами кишечных расстройств следует признать важную роль бактериальной сенсibilизации организма в развитии и течении

острых и хронических заболеваний кишечника. Совпадение результатов бактериологических, серологических и аллергологических исследований говорит о специфичности внутрикожных проб с бактериальными аллергенами, что позволяет включить эту пробу в арсенал диагностических методов при выяснении этиологии и патогенеза кишечных расстройств, обусловленных представителями условнопатогенной флоры кишечника.

Литература.

1. И.М Мухамедов, МИ Юсупов, ХШ Шайкулов Дифференциальный диагноз энтероколитов у детей // Innova, 2022. № 2 (27). - С. 35-39
2. М.И Юсупов, Г.М Одилова, Ф. А. Жамалова., Н. И. Мамарасулова. Течение стафилококковых энтероколитов у детей раннего возраста. Проблемы биологии и медицины. 2021, № 5 (130).
3. М.И Юсупов, ГМ Одилова, ФА Жамалова. Появление гемолитических свойств у кишечных палочек в зависимости от состава питательной среды - Экономика и социум, 2021.
4. М.И. Юсупов., Г.М. Одилова, Х.Ш. Шайкулов. Антигенные сходства штаммов е. Coli, выделенных от детей и их матерей. Журнал вестник врача. № 4 (97)—2020
5. Д.А. Валишин, Т.Д. Просвиркина, С.А. Ларшутин, Т.А. Хабелова, О.И. Кутуев. Учебное пособие 2020. 25 ст.
6. Г.М Одилова, Ш.А Рустамова., Иммунологические реакции при острой бактериальной дизентерии. // Молодежь и медицинская наука в XXI, 2019.
7. Д.В. Усенко, А.А. Плоскирева, А.В. Горелов. Острые кишечные инфекции у детей в практике педиатра: возможности диагностики и терапии. (Вопросы современной педиатрии. 2014; 13 (3): 12–20
8. Григорович М. С. Исходы острых кишечных инфекций у детей, факторы их определяющие, и оптимизация путей реабилитации. Автореф. дис. докт. мед. наук. М. 2012. 48 с.

ХИМИОТЕРАПИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И РИСК РАЗВИТИЯ КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ НА ПРИМЕРЕ ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО РЕКОМБИНИРОВАННОГО МОНОКЛОНАЛЬНОГО АНТИТЕЛА БЕВАЦИЗУМАБ

CHEMOTHERAPY FOR ONCOLOGICAL DISEASES AND THE RISK OF DEVELOPING A CARDIOTOXIC PROFILE ON THE EXAMPLE OF THE HUMAN RECOMBINED MONOCLONAL ANTIBODY BEVACIZUMAB

Хлямов Станислав Валерьевич

Khlyamov Stanislav Valerievich

Маль Галина Сергеевна

Mal Galina Sergeevna

Артюшкова Елена Борисовна

Artyushkova Elena Borisovna

Гладченко Михаил Петрович

Gladchenko Mikhail Petrovich

Курский государственный медицинский
университет

Kursk State Medical University

E-mail: malgs@kursksmu.net

Резюме

Выявление и лечение, связанной с химиотерапией онкологических нозологий, сердечно-сосудистой токсичности, определяемой либо как острое сердечное событие, либо как хроническое состояние, были тесно интегрированы в рутинную онкологическую помощь и стали важным компонентом при выборе лечения. Некоторые химиотерапевтические агенты, такие как антрациклины, традиционно характеризуются как кардиотоксические, но сердечно-сосудистые побочные эффекты также связаны с широко используемыми молекулярными таргетными препаратами. В последнее десятилетие бевацизумаб, моноклональное гуманизированное антитело против фактора роста эндотелия сосудов, был внедрен в лечение различных метастатических злокачественных новообразований. Несмотря на свою эффективность, бевацизумаб был связан со значительным риском сердечно-сосудистых осложнений, таких как артериальная гипертензия, ишемия сердца и застойная сердечная недостаточность. Основное внимание будет уделено токсичности бевацизумаба для сердечно-сосудистой системы с предоставлением последних данных о заболеваемости, клиническом спектре, факторах риска и ответственных механизмах.

Ключевые слова: бевацизумаб, сердечно-сосудистая токсичность, артериальная гипертензия, кардиоонкология..

The detection and management of chemotherapy-associated oncological nosologies, cardiovascular toxicity, defined as either an acute cardiac event or a chronic condition, has been tightly integrated into routine oncology care and has become an important component in treatment selection. Some chemotherapeutic agents, such as anthracyclines, are traditionally characterized as cardiotoxic, but cardiovascular side effects are also associated with commonly used molecular targeted drugs. In the last decade, bevacizumab, a monoclonal humanized antibody against vascular endothelial growth factor, has been introduced in the treatment of various metastatic malignancies. Despite its efficacy, bevacizumab has been associated with a significant risk of cardiovascular events such as hypertension, cardiac ischemia, and congestive heart failure. The focus will be on the cardiovascular toxicity of bevacizumab, with the latest data on incidence, clinical spectrum, risk factors, and responsible mechanisms provided.

Key words: bevacizumab, cardiovascular toxicity, arterial hypertension, cardiooncology.

Библиографическая ссылка на статью

Хлямов С.В., Маль Г.С., . Артюшкова Е.Б., Гладченко М.П.
Химиотерапия онкологических заболеваний и риск развития
кардиотоксического профиля на примере человеческого
рекомбинированного моноклонального антитела
бевацизумаб // Innova. - 2023. - Т. 9 № 1. - С.52-59.

References to the article

Khlyamov S.V., Mal G.S., . Artyushkova E.B., Gladchenko M.P.
Cancer chemotherapy and the risk of developing a cardiotoxic
profile on the example of the human recombinant monoclonal
antibody bevacizumab // Innova. - 2023. - V. 9 No. 1. - P.52-59.

DOI:

Системное противораковое лечение может оказывать негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему, либо оказывая собственно токсическое действие, либо усиливая побочные эффекты других лекарств [1]. По мере разработки новых лекарств выживаемость при раке улучшилась, а сердечно-сосудистая токсичность, вызванная различными противоопухолевыми агентами, стала оказывать большее потенциальное влияние на долгосрочные результаты в плане общей выживаемости пациентов. Развивающаяся область кардиоонкологии разрабатывает стратегии для минимизации сердечно-сосудистой токсичности и предотвращения долгосрочных побочных эффектов.

Кардиотоксичность включает в себя острые явления, такие как аритмии, ишемия миокарда, вазоспастическая и тромбоэмболическая ишемия, перикардит и/или миокардитоподобные синдромы, и хронические состояния, такие как дисфункция левого желудочка (ДЛЖ) с или без явной хронической сердечной недостаточности (ХСН), артериальная гипертензия (АГ) и удлинение интервала Qtc [4]. В частности, согласно Cardiac Review and Evaluation Committee, ДЛЖ характеризуется следующим: 1) снижением сердечной фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ); 2) симптомы ХСН; 3) признаки ХСН, включая, ритм галопа с третьим тоном, тахикардию или и то, и другое; и 4) снижение ФВ ЛЖ по сравнению с исходным уровнем не менее чем на 5% до менее 55% с сопутствующими признаками или симптомами ХСН или по меньшей мере на 10% до менее 55% без сопутствующих признаков или симптомов [7].

Противораковые препараты, вызывающие кардиотоксичность, были разделены на две категории в зависимости от обратимости повреждения миокарда [1, 2, 5]. Агенты типа I непосредственно вызывают гибель клеток, приводя к необратимому разрушению миоцитов и клинической ХСН. К ним относятся традиционные противораковые препараты, такие как антрациклины, алкилирующие агенты и антимицротрубочковые агенты. С другой стороны, агенты типа II изменяют нормальную

клеточную функцию, воздействуя на митохондриальную систему и уменьшая синтез белка, который является обратимым после прекращения приема препарата. Кардиотоксичность типа II была впервые описана при применении трастузумаба, хотя совсем недавно она была связана с новыми таргетными препаратами, включая ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и ингибиторы тирозинкиназы [1, 9].

Бевацизумаб представляет собой гуманизированное моноклональное антитело против лиганда VEGF-A, которое связывается со своей циркулирующей мишенью, изменяя кинетику связывания лиганда с эндотелиальными клетками и подавляя ангиогенез. Он был одобрен Европейским агентством по лекарственным средствам и/или Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и является химиотерапией первой или второй линии для лечения многих распространенных солидных опухолей, включая колоректальный рак (КРР), немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), рак молочной железы, глиобластома, почечно-клеточный рак (ПКР), рак яичников и рак шейки матки. Хотя эффективность бевацизумаба была продемонстрирована во многих клинических исследованиях, его применение было связано со многими сердечно-сосудистыми событиями, такими как гипертензия высокой степени и тромбоэмболия [6].

Цель исследования: обобщить имеющиеся данные о сердечно-сосудистой токсичности системных противоопухолевых препаратов, уделив особое внимание выявленным побочным эффектам бевацизумаба. В эпоху персонализированной медицины знание потенциального сердечно-сосудистого риска противоопухолевых препаратов может повлиять на оптимальный выбор лечения и позволит разработать стратегии профилактики.

Результаты. Сердечно-сосудистая токсичность бевацизумаба. В исследованиях, оценивающих эффективность и токсичность бевацизумаба, его применение чаще

осложнялось АГ, ХСН и тромбоэмболическими осложнениями.

Артериальная гипертензия. АГ является частым нежелательным явлением, возникающим у пациентов, получающих бевацизумаб, с общей частотой 4-35%, зарегистрированной в клинических исследованиях. Эта изменчивость может быть связана с различными критериями отбора, используемыми в клинических испытаниях (например, возрастом включенных пациентов), а также с различиями в определении АГ. Механизм гипертензии, связанной с терапией бевацизумабом, до конца не ясен. Было высказано предположение, что ингибирование VEGF снижает выработку оксида азота в эндотелии, что приводит к вазоконстрикции и, следовательно, к повышению периферического сосудистого сопротивления и артериального давления (АД). Снижение уровня оксида азота способствует экспрессии ингибитора плазминоген-активатора 1 (PAI-1), что приводит к обострению АГ. Кроме того, ингибирование VEGF связано с синдромом эмболизации холестерина, который относится к эмболизации содержимого атеросклеротической бляшки из проксимальной артерии большого калибра в дистальные мелкие артерии. Это приводит к множеству мелких эмболов, возникающих с течением времени, вызывая механическую закупорку артерий и гипертензию [12].

В испытаниях фазы I бевацизумаб безопасно вводился в дозе до 10 мг/кг без дозолимитирующей токсичности, но небольшое повышение АД наблюдалось при тестировании более высоких доз. В исследованиях фазы II, оценивающих эффективность и токсичность препарата, АГ (2 и 3 степени) была зарегистрирована у 9–15% пациентов. С другой стороны, в исследованиях фазы II, в которых оценивали бевацизумаб в комбинации с другими химиотерапевтическими агентами или таргетной терапией, АГ 2 или 3 степени варьировала от 0% до 19%. Как и ожидалось, у пациентов, перешедших из контрольной группы в группу бевацизумаба, также наблюдалась АГ. Средний интервал от начала лечения бевацизумабом до развития АГ составил примерно 4,6–6 мес. В большинстве исследований фазы III, которые привели к одобрению бевацизумаба, АГ чаще была статистически значимой в группе, получавшей бевацизумаб [8, 14]. В комбинации с иринотеканом при рецидивирующей

глиобластоме АГ чаще встречалась в группе монотерапии бевацизумабом. В недавнем метаанализе рандомизированных контролируемых исследований добавление бевацизумаба к химиотерапии было связано со статистически значимым повышением АД. Интересно, что пациентки с ПКР и раком молочной железы, получавшие препарат в дозе 5 мг/кг еженедельно, имели более высокий риск развития АГ [9].

АГ, связанная с бевацизумабом, может развиваться в любое время во время лечения, и данные свидетельствуют о наличии зависимости от дозы. Более конкретно, риск развития АГ увеличивается в три раза при низких дозах и в 7,5 раз при высоких дозах бевацизумаба. В большинстве случаев пациенты, у которых в клинических исследованиях развилась АГ, получали антигипертензивные препараты и продолжали лечение бевацизумабом. Это особенно важно, поскольку существует четкая связь между эффективностью и продолжительностью применения бевацизумаба. Однако резистентная к лекарствам АГ может привести к отмене бевацизумаба у 1,7% пациентов. Отмечались отдельные случаи гипертонического криза с энцефалопатией, а также сообщалось о субарахноидальном кровоизлиянии.

Интересно, что несколько клинических испытаний показали, что развитие связанной с бевацизумабом АГ является прогностическим маркером клинических исходов. Имеющиеся данные по различным злокачественным новообразованиям, таким как метастатический рак молочной железы, метастатический колоректальный рак, немелкоклеточный рак и рак яичников, а также злокачественная глиобластома, ясно указывают на улучшение выживаемости без прогрессирования и/или общей выживаемости у пациентов, у которых АГ развивается как побочный эффект препарата. Ответственный основной механизм еще не выяснен [13, 17].

Точные факторы, предрасполагающие к развитию АГ, вызванной бевацизумабом, не установлены. Тем не менее, было выявлено несколько факторов риска, связанных с АГ, связанной с ингибированием VEGF, в том числе АГ в анамнезе, возраст старше 65 лет, курение и гиперхолестеринемия [10].

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (ESC) и

Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) для лечения гипертензии, связанной с бевацизумабом, используются стандартные гипертензивные препараты [3, 14]. Важно не прекращать лечение раньше времени, а скорее применять активные антигипертензивные препараты с целью достижения АД <140/90 мм рт. ст. Может потребоваться комбинация антигипертензивных препаратов и обязательный тщательный мониторинг АД. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) предлагаются в качестве терапии первой линии, поскольку было показано, что они предотвращают протеинурию (также вызванную бевацизумабом) и экспрессию PAI-1. Кроме того, исследования *in vivo* показали, что ингибиторы АПФ увеличивают высвобождение природного сосудорасширяющего оксида азота, преодолевая предполагаемый механизм развития АГ, связанной с бевацизумабом [3, 15]. Однако они, по-видимому, обладают субоптимальным эффектом снижения АД при тяжелой форме АГ. В этом случае блокаторы кальциевых каналов особенно эффективны, потому что они уменьшают сокращение клеток гладких мышц в сосудах, которые гиперсокращаются из-за VEGF-индуцированного нарушения передачи сигналов оксида азота. Следует использовать только дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин или нифедипин, поскольку недигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов, такие как дилтиазем или верапамил, ингибируют цитохром P450 3A4, который метаболизирует VEGF, что приводит к потенциально высоким уровням бевацизумаба в плазме. Прекращение приема бевацизумаба может быть применимо, если систолическое АД > 200 мм рт. ст. или диастолическое АД > 100 мм рт. ст., или в случаях гипертонического криза [2].

Хроническая сердечная недостаточность. Приблизительно у 2–4% пациентов, получающих бевацизумаб, развивается ХСН. Предрасполагающие факторы включают предыдущую терапию кардиотоксическими химиотерапевтическими препаратами, такими как антрациклины и капецитабин, а также облучение средостения. Предполагается, что основным механизмом, ответственным за ХСН, связанную с бевацизумабом, является неконтролируемая АГ, приводящая к гипертрофии ЛЖ. С другой стороны, исследования на животных показали, что нормальный рост сердца и сохраненная

сократительная функция связаны с усиленным коронарным ангиогенезом; таким образом, нарушение скоординированного роста тканей и ангиогенеза в сердце, индуцированное бевацизумабом, способствует прогрессированию от адаптивной гипертрофии сердца к сердечной недостаточности (СН). Кроме того, ангиогенез играет ключевую роль в нормальной адаптивной реакции на перегрузку давлением. Исследование, в котором использовались стратегии, имитирующие механизм действия бевацизумаба, показало, что перегрузка давлением приводит к уменьшению сократительной дисфункции и, в конечном итоге, к декомпенсации СН [1, 2, 11].

Хроническая сердечная недостаточность в основном была зарегистрирована в ходе клинических исследований, посвященных оценке эффективности и токсичности бевацизумаба у пациентов с раком молочной железы. Это может быть связано с тем, что большинство пациенток с метастатическим раком молочной железы ранее лечились кардиотоксическими препаратами, такими как антрациклины. В исследовании III фазы рака молочной железы лечение антрациклинами предшествовало всем случаям кардиомиопатии и СН (2,6% пациентов). В другом исследовании сообщалось о ДЛЖ у <1% пациентов. Напротив, в исследованиях колоректального рака или рака легких, в которых оценивали бевацизумаб, не было зарегистрировано ни одного случая СН. В ретроспективном исследовании, включавшем 6937 пациентов в возрасте ≥65 лет с КРР, не было выявлено связи между бевацизумабом и ХСН или сердечной смертью. Эти результаты свидетельствуют о том, что основным предрасполагающим фактором развития ХСН у пациентов, получающих бевацизумаб, является не пожилой возраст, а предшествующая терапия кардиотоксическими препаратами [16].

Онкологических больных, получающих терапию бевацизумабом и у которых развивается СН, следует лечить в соответствии с рекомендациями, предложенными Европейским обществом кардиологов (ESC), а также с применением Евразийских клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии. Пациенты, у которых во время терапии бевацизумабом развивается бессимптомная дисфункция ФВ ЛЖ <50%, должны быть направлены к кардиологу и

получать ингибиторы АПФ. Бевацизумаб следует отменить до улучшения и нормализации ФВ ЛЖ. Пациенты с более поздними стадиями СН должны получать комбинацию ингибиторов АПФ и бета-блокаторов, если нет противопоказаний. По мере усугубления СН требуется дополнительное лечение, такое как диуретики. Всем пациентам с СН следует провести коронарографию для исключения ишемической болезни сердца [2, 14].

Артериальные тромбозмболические осложнения (АТЭО). Комбинированное лечение бевацизумабом и химиотерапией связано с повышенным риском артериальной тромбозмболии (миокардиальные и цереброваскулярные события). Ответственный основной механизм остается неясным. Хорошо известно, что характерным признаком любого АТЭО является нестабильность атеросклеротических бляшек и связанная с этим активация тромбоцитов. Бевацизумаб может снижать противовоспалительные эффекты хронического воздействия VEGF, что приводит к усилению воспаления и атеросклеротической нестабильности, а также к последующему разрыву бляшек и образованию тромбов. Кроме того, VEGF важен для пролиферации и восстановления эндотелиальных клеток. Следовательно, анти-VEGF терапия может снижать регенеративную способность эндотелиальных клеток в ответ на травму, что приводит к дисфункции эндотелиальных клеток и обнажению субэндотелиального коллагена. В результате воздействия субэндотелиального коллагена активируется тканевой фактор, увеличивая риск тромбоза. Анти-VEGF терапия вызывает снижение уровня оксида азота и простациклина, а также увеличение вязкости крови за счет перепроизводства эритропоэтина, каждый из которых включает предрасполагающие факторы повышенного риска тромбозмболических осложнений [5, 11].

Объединенный анализ пяти рандомизированных исследований метастатического КРР, НМРЛ и рака молочной железы, в которых приняли участие в общей сложности 1745 пациентов, продемонстрировал более высокий риск развития АТЭО (например, стенокардии, миокардиальной или церебральной ишемии/инфаркта и артериального тромбоза) у пациентов, получавших химиотерапию и бевацизумаб, по сравнению с пациентами, получавшими только химиотерапию (3,8% против

1,7% в контрольной группе; $P < 0,05$; отношение рисков = 2) [14]. Абсолютная частота развития АТЭО составила 5,5 случаев на 100 пациент-лет для пациентов, получающих химиотерапию в сочетании с бевацизумабом, по сравнению с 3,1 случая на 100 пациент-лет для тех, кто получает только химиотерапию (относительный риск [ОР] = 1,8; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,94–3,33). При рассмотрении инфаркта миокарда/стенокардии частота составила 1,5% против 1% в группе бевацизумаба по сравнению с контрольной группой соответственно. Было обнаружено, что предрасполагающими факторами являются пожилой возраст (> 65 лет) и АТЭО в анамнезе. Другой метаанализ, который включал 12 617 пациентов из 20 рандомизированных контролируемых исследований фазы II и III, дал аналогичные результаты, показывающие значительно повышенный риск тромбозмболий у пациентов, получавших бевацизумаб, по сравнению с контрольной группой (ОР = 1,44; 95% ДИ: 1,08–1,91). В частности, бевацизумаб был связан со значительно повышенным риском сердечной ишемии (ОР = 2,14; 95% ДИ: 1,12–4,08), но не инсульта (RR = 1,37; 95% ДИ: 0,67–2,79, $P = 0,39$). У пациентов, получавших бевацизумаб, общая частота развития тромбозмболических осложнений всех степеней составила 3,3%, тогда как частота событий высокой степени тяжести составила 2%. В отличие от АГ, связанной с бевацизумабом, зависимость «доза-эффект» не была обнаружена для риска АТЭО, которая была одинаковой для доз 2,5 мг/кг/неделю и 5 мг/кг/неделю. Кроме того, риск варьировался в зависимости от типа злокачественного новообразования, при этом самый высокий риск всех степеней тромбозмболии был продемонстрирован у пациентов с КРР (6,1%; 95% ДИ: 4,4–8,5); бевацизумаб значительно увеличивал этот риск (ОР=2,79; 95% ДИ: 1,42–5,49). С другой стороны, в обсервационном исследовании, в котором участвовали 6803 пожилых пациента с колоректальным раком, у пациентов, получавших бевацизумаб, был умеренно повышенный риск тромбозмболий; однако это обычно не приводило к клиническим последствиям, если выражать их в абсолютном выражении (четыре дополнительных случая тромбозмболии на 1000 человек-лет). В исследованиях фазы II, оценивающих применение бевацизумаба в комбинации с другими препаратами при раке головы и шеи,

сообщалось об ишемии сердца у одного пациента в двух исследованиях; другое исследование показало относительно высокую частоту обмороков (7%). Во всех упомянутых исследованиях сообщалось, что связанные с бевацизумабом нежелательные явления возникали в любое время во время терапии [8, 10, 14, 15].

Пациентов с подозрением на ишемию сердца следует вести в соответствии с рекомендациями, установленными ESC, и с применением Евразийских клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии [2, 14]. Однако одной из основных проблем у онкологических больных, получающих бевацизумаб, является использование антитромбоцитарной и антикоагулянтной терапии из-за повышенного риска кровотечения. Однако при одновременном применении химиотерапии, бевацизумаба и аспирина существенно не увеличивался риск кровотечения по сравнению с использованием только аспирина и химиотерапии, а профилактика АТЭО на основе аспирина рекомендуется при всех видах рака пациентам с риском, когда это не является противопоказанием [7]. Терапию бевацизумабом следует прекратить у пациентов, у которых во время лечения развилась тяжелая тромбоэмболия. Безопасность возобновления терапии бевацизумабом после разрешения АТЭО еще не изучена [1].

Венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). Роль бевацизумаба в развитии ВТЭО неоднозначна. В начальных клинических исследованиях фазы II и фазы III зарегистрированная частота ВТЭО варьировала от 3% до 19,4% по сравнению с контрольной группой [14]. В мета-анализе, проведенном Scarpaticci et al., терапия бевацизумабом не влияла на риск ВТЭО, и на основании этих результатов венозная тромбоэмболия не считалась серьезным побочным эффектом бевацизумаба. Однако метаанализ, включавший 7956 пациентов из 15 рандомизированных исследований с различными солидными опухолями (рак молочной железы, колоректальный рак, немелкоклеточный рак легких, почечно-клеточный рак и другие виды рака), выявил значительно повышенный риск ВТЭО, связанных с при терапии бевацизумабом (OR=1,33; 95% ДИ: 1,13–1,56; $p<0,001$); этот риск

наблюдался при ВТЭО всех степеней и ВТЭО высокой степени [5, 12]. Подобно тромбоэмболическим тромбозам, частота ВТЭО, связанных с бевацизумабом, не имела зависимости «доза-эффект». Более высокий риск был обнаружен при раке легкого [14]. Этот метаанализ подвергся критике, главным образом, за то, что он был основан на суммарных показателях, а не на данных отдельных пациентов, и не было поправки на разное время наблюдения [10]. Не было обнаружено значительного увеличения риска ВТЭО, связанного с бевацизумабом, и отсутствие риска ВТЭО соответствовало всем типам опухолей. Причина разногласий между этими двумя метаанализами, вероятно, связана с различиями во включенных испытаниях и аналитических методах [5].

Подобно бевацизумаб-индуцированному артериальному тромбозу, возможным родственным механизмом связанных с бевацизумабом ВТЭО может быть эффект бевацизумаба против VEGF. VEGF является защитным фактором для эндотелиальных клеток, регулирующим множество биологических функций, таких как выработка вазоактивных медиаторов и экспрессия компонентов тромболитического и коагуляционного путей [8]. Нарушение гомеостаза сосудов путем блокирования VEGF может привести к эндотелиальной дисфункции и последующим ВТЭО. Кроме того, бевацизумаб может усиливать высвобождение провоспалительных цитокинов, вызывая активацию системы свертывания крови [17]. Однако разница в связанном с бевацизумабом риске тромбоэмболических тромбозов и ВТЭО также подразумевает различия в патофизиологии.

Онкологических больных, у которых развилась ВТЭ, следует лечить в соответствии с Евразийских клинических рекомендаций по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии [2]. Как и у неонкологических больных, лечение низкомолекулярным гепарином (НМГ) следует начинать с дозы 200 ЕД/кг один раз в день или 100 ЕД/кг два раза в день. на 5–7 дней. Однако у онкологических больных было доказано, что продолжение НМГ вместо замены антагонистами витамина К является полезным. Большинство пациентов, получавших бевацизумаб, страдают от метастатического рака; для таких пациентов рекомендуется

бессрочное лечение НМГ в дозе 75–80% от начальной дозы [6].

Дополнительный эффект лучевой терапии. За прошедшие годы открытие новых активных противоопухолевых агентов резко увеличило выживаемость больных раком, хотя и увеличило частоту побочных эффектов, вызванных противораковым лечением. Сердечно-сосудистая токсичность у онкологических больных является проблемой большой важности, особенно из-за разнообразия задействованных механизмов и отсутствия конкретных руководств по лечению. Бевацизумаб, моноклональное человеческое антитело, направленное против VEGF, стал мощным инструментом при многих злокачественных новообразованиях, но он был связан с рядом сердечных событий. С другой стороны, некоторые другие молекулярные таргетные препараты, такие как трастузумаб, а также традиционные химиотерапевтические препараты, такие как антрациклины, также могут вызывать значительную кардиотоксичность. Раннее распознавание сердечных осложнений и успешное лечение этих нарушений с целью повышения безопасности противоопухолевого лечения требует тесного сотрудничества специалистов кардиологии и онкологии.

Выводы. За прошедшие годы открытие новых активных противоопухолевых агентов резко увеличило выживаемость больных раком, хотя и увеличило частоту побочных эффектов, вызванных противораковым лечением. Сердечно-сосудистая токсичность у онкологических больных является проблемой большой важности, особенно из-за разнообразия задействованных механизмов и отсутствия конкретных руководств по лечению. Бевацизумаб, моноклональное человеческое антитело, направленное против VEGF, стал мощным инструментом при многих злокачественных новообразованиях, но он был связан с рядом сердечных событий. С другой стороны, некоторые другие молекулярные таргетные препараты, такие как трастузумаб, а также традиционные химиотерапевтические препараты, такие как антрациклины, также могут вызывать значительную кардиотоксичность. Раннее распознавание сердечных осложнений и успешное лечение этих нарушений с целью повышения безопасности противоопухолевого лечения требует тесного сотрудничества специалистов кардиологии и онкологии.

Литература.

1. Сердечно-сосудистые осложнения противоопухолевой терапии: диагностика, профилактика, лечение / под ред. И.Е. Чазовой, М.В. Вицени, Ф.Т. Агеева. - М.: ГРАНАТ, 2019. - 160 с.
2. Чазова И.Е., Агеев Ф.Т., Аксенова А.В. [и др.] Евразийские клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению сердечно-сосудистых осложнений при противоопухолевой терапии (2022) // Евразийский Кардиологический Журнал. - 2022. - №1. - С. 6-79.
3. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. [et al.] Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // Annals of Oncology. - 2020. - Vol. 31. - № 2. - P. 171-190.
4. Dedong Cao, Yongfa Zheng, Huilin Xu [et al.] Bevacizumab improves survival in metastatic colorectal cancer patients with primary tumor resection: A meta-analysis // Nature. - 2019. - № 9. - P. 1-8.
5. Dent F.S. Practical cardio-oncology / F.S. Dent. - CRC Press, 2020. - 261 p.
6. Dobbin S.J.H., Mangion K., Berry C. [et al.] Cardiotoxicity and myocardial hypoperfusion associated with anti-vascular endothelial growth factor therapies: prospective cardiac magnetic resonance imaging in patients with cancer // European Journal Heart Failure. - 2020. - №22. - P. 1276–1277.
7. Gilchrist S.C., Barac A., Ades P.A. [et al.] Cardio-oncology rehabilitation to manage cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors: a scientific statement from the American Heart Association // Circulation. - 2019. - №139. P. e997–e1012.
8. Herrmann J. Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia // Nature Reviews Cardiology. - 2020. - №17. - P. 474–502.
9. Herrmann J. Vascular toxic effects of cancer therapies // Nature Reviews Cardiology. - 2020. - №17. - P. 503–522.
10. Herrmann J., Lenihan D., Armenian S. [et al.] Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement // European Heart Journal. - 2022. - №43. - P. 280-299.
11. Lancellotti P., Suter T.M., López-Fernández T. [et al.] Cardio-oncology services: rationale, organization, and implementation //

European Heart Journal. - 2019. - №40. - P. 1756–1763.

12. Li M., Kroetz D.L. Bevacizumab-induced hypertension: clinical presentation and molecular understanding // Pharmacology & Therapeutics. - 2018. - Vol. 182. - № 2. - P. 152-160.

13. Lyon A.R., Dent S., Stanway S. [et al.] Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society // European Journal Heart Failure. - 2020. - №22. - P. 1945–1960.

14. Lyon A.R., López-Fernández T., Couch L.S. [et al.] 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology

Society (IC-OS) // European Heart Journal. - 2022. - №43(41). - P. 4229-4361.

15. Nhola L.F., Abdelmoneim S.S., Villarraga H.R. [et al.] Echocardiographic assessment for the detection of cardiotoxicity due to vascular endothelial growth factor inhibitor therapy in metastatic renal cell and colorectal cancers // Journal American Society Echocardiogrhy. - 2019. - №32. - P. 267–276.

16. Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P. [et al.] Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitor-associated hypertension and vascular disease // Hypertension. - 2018. - №71. - P. E1–E8.

17. Ran Xu, Chen Xu, Chuntong Liu [et al.] Efficacy and safety of bevacizumab-based combination therapy for treatment of patients with metastatic colorectal cancer // OncoTargets and Therapy. - 2018. - № 11. - P. 8605-8621.

ЖЕЛУДОЧКОВЫЕ НАРУШЕНИЯ РИТМА. ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ: ОБЗОР РУКОВОДСТВА ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ И НАЦИОНАЛЬНЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ 2022 ГОДА

VENTRICULAR ARRHYTHMIAS. VENTRICULAR TACHYCARDIA AND SUDDEN CARDIAC DEATH: OVERVIEW OF THE EUROPEAN SOCIETY'S LEADERSHIP CARDIOLOGISTS AND NATIONAL RECOMMENDATIONS OF 2022

■ Шпадарева Елизавета Федоровна

■ Хардикова Елена Михайловна
Кандидат медицинских наук

■ Курский государственный медицинский
университет

■ Shpadareva Elizaveta Fyodorovna

■ Khardikova Elena Mikhailovna
Кандидат медицинских наук

■ Kursk State Medical University

E-mail: khardikovaem@kursksmu.net

Резюме

В экскурсе нашей литературы представлены основополагающие положения рекомендаций Российского кардиологического общества (РКО) и руководство Европейского общества кардиологов (ЕОК) по эпидемиологии, диагностике, терапии и профилактики желудочковых нарушений ритма.

Ключевые слова: желудочковые нарушения ритма, внезапная сердечная смерть, желудочковая тахикардия, аритмии.

The excursion of our literature presents the fundamental provisions of the recommendations of the Russian Society of Cardiology (RSC) and the guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) on epidemiology, diagnosis, therapy and prevention of ventricular arrhythmias.

Key words: ventricular arrhythmias, sudden cardiac death, ventricular tachycardia, arrhythmias

Библиографическая ссылка на статью

Шпадарева Е.Ф., Хардикова Е.М. Желудочковые нарушения ритма. желудочковая тахикардия и внезапная сердечная смерть: обзор руководства Европейского общества кардиологов и национальных рекомендаций 2022 года // Innova. - 2023. - Т. 9 № 1. - С.60-64.

References to the article

Shpadareva E.F., Khardikova E.M. Ventricular arrhythmias. ventricular tachycardia and sudden cardiac death: a review of the European Society of Cardiology guidelines and 2022 national guidelines. Innova. - 2023. - V. 9 No. 1. - P.60-64.

DOI:

Изучение желудочковых нарушения ритма в настоящее время остается релевантной задачей в кардиологии. Разнообразие проявления клинических признаков, которые могут возникнуть при выявлении иных заболеваний, вызываются трудности диагностики желудочковых нарушений ритма. В настоящее время проявления нарушений ритма начинают встречаться в самом раннем возрасте. Это

связано с внутрикардиальными и экстракардиальными факторами, которые приводят к формированию стабильного патологического процесса в будущем, что подтверждается эпидемиологическими данными и отображает важность исследуемой проблемы. [1,2].

Материал и методы. Для сравнительного анализа эпидемиологии,

диагностики, терапии и профилактики желудочковых нарушений ритма и внезапной сердечной смерти были использованы Национальные клинические рекомендации 2020 года и руководство ЕОК 2022 года.

Результаты. Желудочковые нарушения являются острой проблемой здравоохранения, так как они повышают риск внезапной сердечной смерти (ВСС) и являются предикторами снижения качества жизни. Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) занимают в Российской Федерации (РФ) 2-е место, в отличие от стран Западной Европы и США, где в структуре заболеваемости занимают 1-е место. [1,2]

В молодом возрасте 25-27 лет, по данным РКО, частота случаев 0,46 – 3,7 на 100 тыс. человека – лет. Данные показатели трансформируются до 9000 смертей в Европе и до 6000 смертей в США ежегодно. В 25-27 лет преобладают первичные электрические заболевания и кардиомиопатии, а также миокардит и коронарные аномалии [3]. Однако половина случаев ВСС в течение четвертого десятилетия связана с ИБС, особенно с острым коронарным синдромом (ОКС).

Следует отметить, наиболее часто ВСС можно обнаружить у лиц мужского пола. Так, в 2020 году по данным РКО было зарегистрировано 1,4 случаев ВСС женского пола на 100 тыс. человека – лет, у лиц мужского пола старшего возраста отмечается 6,68 случаев на 100 тыс. человека – лет. Однако, ЕОК не дает нам данных о заболеваемости женщин и мужчин [4].

Имеющиеся в литературе данные показывают наличие у пациентов в анамнезе желудочковых тахикардий (ЖТА), оказывают неблагоприятный прогноз на развитие ВСС, особенно у лиц старше 80-лет, что связано с высокой распространенностью ишемической болезни сердца (ИБС). Снижение кардиоваскулярными заболеваниями в России привело к уменьшению частоты случаев ВСС на 40%, это говорит о прямой связи между заболеваниями [5].

Для диагностики любого заболевания, в первую очередь собирают анамнез и оценивают тяжесть клинических симптомов. В клинику входит три основных симптома: увеличение частоты сердечных сокращений, пресинкопальное и синкопальное состояния. Представители ЕОК выделяют только один

симптом - аритмический обморок, т.е. отсутствует продромальный период блуждающего нерва [6].

В 2022 году ЕОК в лабораторные исследования желудочковых нарушений ритма был внесен анализ на натрийуретический пептид (натрийуретический пептид b-типа или N-концевой про-b-натрийуретический пептид), который помогает в обнаружении лиц с повышенным риском ВСС [7]. В Национальных клинических рекомендациях нет данных о назначении данного метода исследования, но четко прописаны основные лабораторные исследования включающие: общеклинический и биохимический анализ крови для определения уровня общего сердечно-сосудистого риска, проведение исследования уровня креатинина, натрия, калия, глюкозы, общего белка, С-реактивного белка, активности аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, общего билирубина, мочевины в крови. Следует отметить, что в Европейском руководстве назначение данных исследований не отражено [8].

Общеизвестно, что для определения сердечно-сосудистого риска, в настоящее время используется шкала SCORE. Она используется в странах с повышенным уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая Россию и Европейские страны. В шкале учитываются показатели из анамнеза пациента: возраст, пол, курение, уровень систолического артериального давления и общий холестерин [4,9].

Особое внимание следует уделить внутривенным провокационным пробам для диагностики ЖТА. Европейское общество включает пробы с блокаторами натриевых каналов (например, аймалин), для выявления синдрома Бругады, аденозиновый тест для исключения предварительного возбуждения, а также тест с эпинефрином, когда нельзя выполнять физические нагрузки [10]. В РФ выделяют пробы с эпинефрином и трифосаденином. Пробы считаются положительными, если длительность интервала QT увеличивается.

Пациентов, имеющих отягощенный семейный анамнез и клиническую картину СУИQT (синдром удлиненного интервала QT), зарегистрированное на ЭКГ, следует направить на проведение комплексного генетического теста на выявление потенциальных мутаций в генах

KCNQ1, KCNH2 и SCN5A [11]. В 2022 году ЕОК стали использовать большие панели генов, определяемые по ассоциациям с заболеванием, полученным в результате предыдущих исследований, то есть гены-кандидаты [12]. Были оспорены многие предыдущие ассоциации генов из-за их диагностической полезности.

Рассмотрим дифференцированные подходы терапии к проведению медикаментозной и хирургической помощи пациентам с ЖТА.

РКО считает, что лучше лечить основную патологию сердечно-сосудистого характера, которая в дальнейшем времени может развиться и привести к ЖТА и ВСС. Основой патологией сердечно-сосудистой системой является ИБС [13].

В Национальных клинических рекомендациях препаратами выбора у пациентов с ЖТА являются антиаритмики IC класса, такие как пропафенон, этацин, аллапинин, а также препараты III класса соталол и амиодарон. Однако, в странах Западной Европы специалисты придерживаются мнения, что следует исключить из списка препараты, которые изменяют электрические свойства сердца (например, удлинение QT) или вызывают нарушения электролитного баланса, к которым относится соталол [14]. Европейские специалисты считают, что в терапии лучше использовать внутривенное введение прокаинамида, чем амиодарона, т.к. прокаинамид показывает более эффективное купирование тахикардий, и вызывает меньшее количество серьезных побочных эффектов по сравнению с амиодароном [14,15].

РКО рассматривает вопрос о снижении смертности и назначении антиаритмических препаратов, то до сих пор ни один антиаритмический препарат, не показал своей эффективности [16]. Были проведены исследования, в которых было показано, что на снижение смертности населения напрямую влияют только бета-блокаторы. В США наиболее часто используют начальное лечение бета-блокаторами, предпочтительно неселективными, такими как, пропранолол. В двух небольших исследованиях было обнаружено, что ландиолол (β 1-селективный блокатор ультракороткого действия) эффективен для подавления аритмии у пациентов с рецидивирующими гемодинамически непереносимыми СДС (синдром длительного сдавления), устойчивыми

к амиодарону [14,17]. При этом следует отметить, что в Национальных клинических рекомендациях специалисты отдают предпочтение использовать селективные бета-адреноблокаторы, которые назначаются узким специалистом с учетом противопоказаний пациента и всевозможных негативных побочных эффектов [1].

В РФ хирургическое лечение ЖТА со структурными патологиями сердца заключается в проведении катетерной аблации, суть которой состоит в том, чтобы изолировать легочные вены от миокарда и левого желудочка, блокируя выход патологической пульсации. Медикаментозная терапия увеличивает риск развития электрического шторма и увеличение рецидивов, в сравнении с катетерной аблацией [18]. Основной конечной точкой может являться отсутствие любых вызванных ЖТ (желудочковая тахикардия). В настоящее время нет достаточного количества данных, чтобы сделать заключение о выборе условий эффективности процедуры.

В Европейских странах катетерная аблация, используется как терапия первой линии, она была очень успешной с начала 1990-х годов. Впоследствии было показано, что катетерная аблация очень эффективна для контроля непрекращающихся желудочковых тахикардий. Многие наблюдательные исследования показали положительное влияние аблации ЖТА на клинический исход с точки зрения рецидивов [19,20].

Как в РКО, так и в ЕОК, для первичной и вторичной профилактики ВСС, использование подкожного имплантируемого кардиовертер-дефибриллятора (ИКД), приводило к снижению смертности на 28% [21].

Инновационным методом лечения ЖТА, рекомендуемый РКО, является применение нейромодуляции. Применение нейромодуляции в настоящее время ограничено [9,22]. В настоящее время РКО изучает влияние стимуляции блуждающего нерва и спинного мозга на профилактику ЖТА. ЕОК так же приходит к заключению, что симпатическая и парасимпатическая нервная система играет роль в возникновении аритмий. Это наглядно демонстрирует треугольник Кумеля, который состоит из трех элементов: субстрат аритмии, пусковой механизм, моделирующие факторы. У пациентов с ЖТА, у которых лекарственная терапия и катетерная аблация неэффективны,

рекомендуется выполнение двусторонней симпатической денервации сердца. Это связано со снижением частоты аритмогенных обмороков при врожденном синдроме удлинения интервала QT [6,9].

Выводы. В результате сравнительного анализа положений РКО и ЕОК было выявлено значительное количество отличий как в эпидемиологии, так и в диагностике, терапии и профилактике желудочковых нарушений ритма. Западные страны и Российская Федерация выбирают те или иные методы оказания качественной медицинской помощи гражданам своей страны, на основании результатов анализа эпидемиологии.

Литература.

1. Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. Национальные клинические рекомендации «Желудочковые нарушения ритма. Желудочковые тахикардии и внезапная сердечная смерть» 2020. [Электронный ресурс] / Рубрикатор клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации. - Режим доступа: URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/569_1 (дата обращения 10.11.2022).
2. Zeppenfeld K. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Developed by the task force for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) //European Heart Journal. – 2022. – Т. 43. – №. 40. – С. 3997-4126.
3. Winkel B. G. et al. Nationwide study of sudden cardiac death in persons aged 1–35 years //European heart journal. – 2011. – Т. 32. – №. 8. – С. 983-990.
4. Agesen F. N. et al. Temporal trends and sex differences in sudden cardiac death in the Copenhagen City heart study //Heart. – 2021. – Т. 107. – №. 16. – С. 1303-1309.
5. Myerburg R. J., Junttila M. J. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease //Circulation. – 2012. – Т. 125. – №. 8. – С. 1043-1052.
6. Nakashima T. et al. Public-access defibrillation and neurological outcomes in patients with out-of-hospital cardiac arrest in Japan: a population-based cohort study //The Lancet. – 2019. – Т. 394. – №. 10216. – С. 2255-2262.
7. Patton K. K. et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is associated with sudden cardiac death risk: the Cardiovascular Health Study //Heart rhythm. – 2011. – Т. 8. – №. 2. – С. 228-233.
8. Morici N. et al. Relevance of complete blood count parameters in the assessment of acute coronary syndromes: a combined hematological and cardiological perspective //Giornale Italiano di Cardiologia (2006). – 2019. – Т. 20. – №. 12. – С. 694-705.
9. Al-Khatib S. M. et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society //Journal of the American College of Cardiology. – 2018. – Т. 72. – №. 14. – С. e91-e220.
10. Garratt C. J. et al. Use of intravenous adenosine in sinus rhythm as a diagnostic test for latent preexcitation //The American journal of cardiology. – 1990. – Т. 65. – №. 13. – С. 868-873.
11. Ackerman M. J. et al. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA) //Europace. – 2011. – Т. 13. – №. 8. – С. 1077-1109.
12. Bezzina C. R., Lahrouchi N., Priori S. G. Genetics of sudden cardiac death //Circulation research. – 2015. – Т. 116. – №. 12. – С. 1919-1936.
13. Myerburg R. J., Junttila M. J. Sudden cardiac death caused by coronary heart disease //Circulation. – 2012. – Т. 125. – №. 8. – С. 1043-1052.
14. Connolly S. J. et al. Comparison of β -blockers, amiodarone plus β -blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter defibrillators: the OPTIC study: a randomized trial //Jama. – 2006. – Т. 295. – №. 2. – С. 165-171.
15. Krahm A. D. et al. Diagnosis of unexplained cardiac arrest: role of adrenaline and procainamide infusion //Circulation. – 2005. – Т. 112. – №. 15. – С. 2228-2234.
16. Penela D. et al. Neurohormonal, structural, and functional recovery pattern after

premature ventricular complex ablation is independent of structural heart disease status in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study //Journal of the American College of Cardiology. – 2013. – Т. 62. – №. 13. – С. 1195-1202.

17. Leren I. S. et al. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with β 1-selective β -blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia //Heart Rhythm. – 2016. – Т. 13. – №. 2. – С. 433-440.

18. Nogami A. et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation from the Purkinje system //Heart rhythm. – 2005. – Т. 2. – №. 6. – С. 646-649.

19. Betensky B. P., Marchlinski F. E. Outcomes of catheter ablation of ventricular

tachycardia in the setting of structural heart disease //Current cardiology reports. – 2016. – Т. 18. – №. 7. – С. 1-10.

20. Nogami A. et al. Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation from the Purkinje system //Heart rhythm. – 2005. – Т. 2. – №. 6. – С. 646-649.

21. Kumar K. R. et al. Single coil implantable cardioverter defibrillator leads in patients with hypertrophic cardiomyopathy //The American journal of cardiology. – 2020. – Т. 125. – №. 12. – С. 1896-1900.

22. Ajjola O. A. et al. Bilateral cardiac sympathetic denervation for the management of electrical storm //Journal of the American College of Cardiology. – 2012. – Т. 59. – №. 1. – С. 91-92.

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ РОЖДАЕМОСТИ ЗА ПЕРИОД 2017-2021 ГГ. (НА ПРИМЕРЕ РФ, КУРСКОЙ И БЕЛГОРОДСКОЙ ОБЛАСТЕЙ)

DEMOGRAPHIC INDICATORS OF FERTILITY FOR THE PERIOD 2017-2021 (ON THE EXAMPLE OF RUSSIAN FEDERATION, KURSK AND BELGOROD REGIONS)

Петрова Арина Сергеевна

Petrova Arina Sergeevna

Глебов Артем Юрьевич

Glebov Artem Yurevich

Курский государственный медицинский
университет

Kursk State Medical University

E-mail: glebov-01@inbox.ru

Резюме

Актуальность проводимого исследования связана с неблагоприятной демографической ситуацией, сложившейся в настоящее время в России. Преодоление демографического кризиса является приоритетной задачей современного государства, в связи с чем был реализован национальный проект «Демография».

На основании данных показателей рождаемости, находящихся в открытом доступе в ежегодном статистическом сборнике Росстата, были выявлены следующие тенденции: в период с 2017 по 2021 гг. показатель общего коэффициента рождаемости по РФ снизился на 16,2% (с минимальным значением в 2021 г.), по Курской и Белгородской области данный коэффициент снизился на 11,6% (с минимальным значением в 2019 г.) и 17,35% (с минимальным значением в 2021 г.) соответственно. Зафиксирован более высокий коэффициент рождаемости в городской местности по сравнению с сельской, что объясняется большей долей людей репродуктивного возраста в общей структуре населения города при сравнении с селом. С 2017 по 2021 гг. отмечается изменение по возрасту коэффициента: рождаемость детей у женщин в возрасте 40-44 года повысилась на 5,7%, 45-49 лет – на 20%; при этом изучаемый показатель понизился в возрастном диапазоне с 15-19 лет на 67,6%, 20-24 г. – на 9,3%, 25-29 лет – на 7,5%, 30-34 г. – на 8,2%. Средний возраст первородящих женщин в 2021 году составил 30,2 +/- 0,6 года.

Ключевые слова: демография, показатели рождаемости, репродуктивный возраст, население, РФ, Курская область, Белгородская область.

The relevance of the study is related to the unfavorable demographic situation that has developed in the current period of time (from 2017 to 2021) in the Russian Federation. Overcoming the demographic crisis is a priority task of modern Russia, in connection with which the national project "Demography" was implemented. Based on the data of birth rates, which are publicly available in the annual statistical collection of Rosstat, the following trends were identified: in the period from 2017 to 2021, the indicator of the total fertility rate in the Russian Federation decreased by 16.2% (with a minimum value in 2021), while in the Kursk and Belgorod regions this coefficient decreased by 11.6% (with a minimum value in 2019) and 17.35% (with a minimum value in 2021), respectively. A higher fertility rate was recorded in urban areas compared with rural areas, which is explained by the greater proportion of people of reproductive age in the total population structure of the city compared with the village. From 2017 to 2021, there is a change in the age-related fertility rate: the birth rate of children among women aged 40-44 years increased by 5.7%, 45-49 years – by 20%; however, the indicator decreased in the age range of 15-19 years by 67.6%, 20-24 years – by 9.3%, 25-29 years – by 7.5%, 30-34 years – by 8.2%.

Key words: demography, fertility rates, reproductive age, population, Russian Federation, Kursk region, Belgorod region.

Библиографическая ссылка на статью

Петрова А.С., Глебов А.Ю. Демографические показатели рождаемости за период 2017-2021 гг. (на примере РФ, Курской и Белгородской областей) // Innova. - 2023. - Т. 9 № 1. - С.65-68.

References to the article

Petrova A.S., Glebov A.Yu. Demographic indicators of fertility for the period 2017-2021 (on the example of the Russian Federation, Kursk and Belgorod regions) // Innova. - 2023. - V. 9 No. 1. - P.65-68.

DOI:

Устойчивое увеличение численности населения наблюдалось вплоть до 1991 года,

однако в дальнейшем в стране отмечалась выраженная депопуляция. Резкое снижение рождаемости в 2000 г. с «демографической ямой», несколько выровнялось к 2015 году, затем наблюдается стабильная регрессия общего показателя рождаемости. По мнению академика РАН Н.Н. Володина, главными особенностями сложившегося демографического кризиса в РФ послужили последствия социальных потрясений, низкая рождаемость, массовое распространение однодетных семей, значительные потери населения от сверхсмертности мужчин, сокращение объема внутренней миграции [1]. Л.А. Хафизова утверждает, что в 1990-е гг. ярко проявился комплекс негативных явлений в сфере семьи и воспроизводства населения страны: нарастающий отрицательный естественный прирост, резкое падение рождаемости, рост смертности и снижение средней продолжительности жизни, рост разводов и падение брачности [2].

Современная Россия стоит на пороге очередной «демографической ямы». Компенсация отрицательных показателей правительственными мерами поддержки не оказывается успешной. Многие факторы неблагоприятно влияют на рождаемость в России: происходит снижение числа женщин репродуктивного возраста, увеличение возраста первородящих, изменение роли семьи и женщины в обществе и ребенка в семье. Играть роль также стремление многих женщин к карьерному росту, малодетная модель семьи, внебрачные отношения [3].

Целью проводимого исследования является анализ показателей рождаемости по РФ, Курской и Белгородской области за 2017-2021 гг.

Материалы и методы исследования.

Основным источником информации для исследования послужили данные ежегодного статистического сборника, находящегося в открытом доступе на электронном ресурсе Федеральной службы государственной статистики. Проанализирована динамика рождаемости по РФ, а также по Курской и Белгородской области с 2017 по 2021 гг.: общий коэффициент рождаемости, суммарный коэффициент рождаемости, повозрастной коэффициент рождаемости. Динамика общего коэффициента рождаемости демонстрируется в виде графика, построенного при помощи программы MS Excel.

Результаты и их обсуждение.

Важнейшим показателем рождаемости является общий коэффициент рождаемости. С 2017 по 2021 гг. наблюдается снижение данного показателя: в Курской области в сельской местности – на 8,7% с 8,1 до 7,4, в городской местности – на 14,6% с 10,3 до 8,8; в Белгородской области в сельской местности – на 16% с 8,7 до 7,3, в городской местности – на 18,7% с 10,2 до 8,3. При этом по РФ отмечается также снижение общего коэффициента рождаемости: в городской местности – на 17,2% с 11,6 до 9,6, в сельской местности – на 15,2% с 11,2 до 9,5 (рис. 1).

На рис. 1 можно отметить, что в период с 1990 по 2005 гг. Россия переживала демографический кризис. В ближайшее время следует ожидать начавшуюся в 2017 г. депопуляцию населения. Согласно прогнозу Росстата, в 2035 году общий коэффициент рождаемости составит 9,5 на тысячу человек населения.

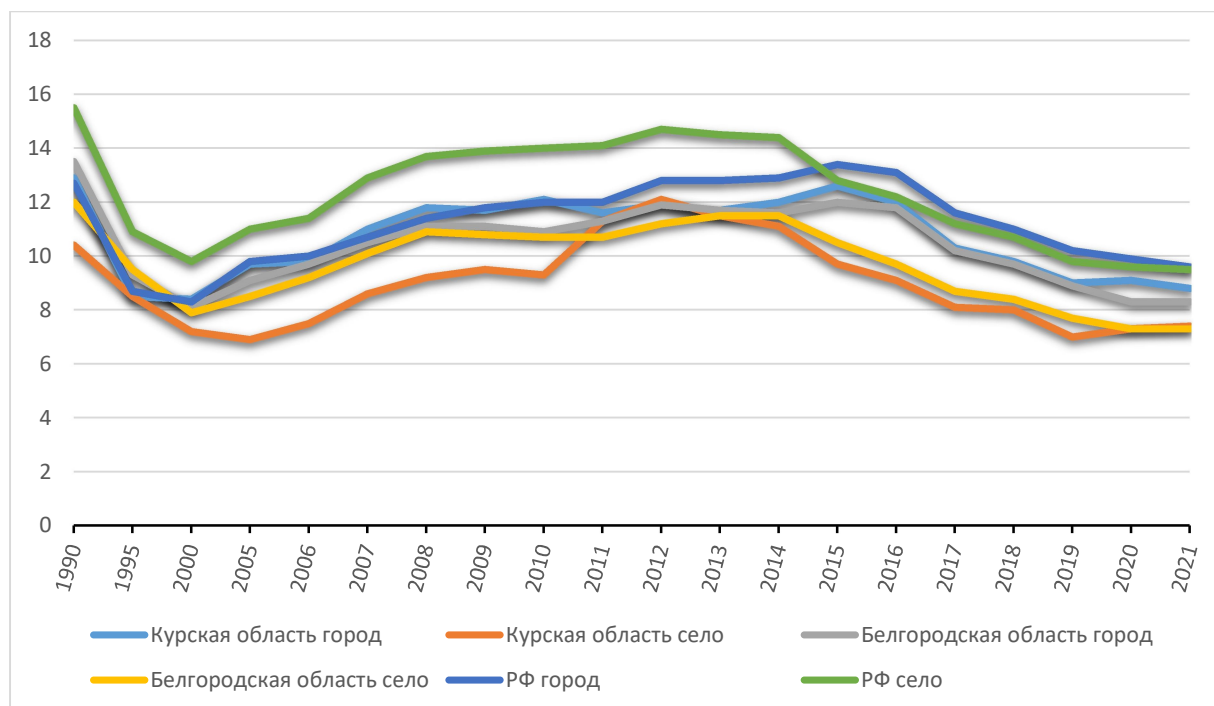


Рис. 1 Динамика общего коэффициента рождаемости с учетом городского и сельского населения на 1000 чел., период 1990-2021 гг.

За исследуемый период (2017-2021 гг.) следует отметить падение суммарного коэффициента рождаемости, это количество детей, которое должна родить каждая женщина на протяжении репродуктивного периода. В 2017 году в сельской местности ситуация с рождаемостью обстоит следующим образом: на 1 женщину в Белгородской области приходилось 1,5 ребенка, тогда как в Курской области – 1,8 ребенка. Однако по России данный показатель был выше, чем по регионам, и составил 1,9. В Курской области в период с 2017 по 2021 гг. можно отметить снижение данного показателя на 8,37% до 1,64; в Белгородской области также имеется тенденция к регрессу – на 7,14% до 1,3. По данным Росстата, по России в сельской местности отмечается снижение суммарного коэффициента рождаемости – с 1,9 до 1,7 (10,5%). Суммарный коэффициент рождаемости должен приближаться к 2,25 ребенка на 1 женщину репродуктивного возраста, что бы демографические показатели рождаемости превысили убыль населения. На основании вышеизложенного, суммарный коэффициент рождаемости за рассмотренный период ниже нормы, необходимой для прекращения депопуляции населения.

Ситуация с суммарным коэффициентом рождаемости в городской местности в Курской и Белгородской областях состоит следующим

образом: в Курской области на 1 женщину в 2017 году приходилось 1,36 ребенка, в Белгородской области – 1,34, а по РФ – 1,53, что соответствует регрессивному типу воспроизводства населения. В городской местности Белгородской, Курской областях отмечается снижение данного коэффициента с 2017 по 2021 гг. на 10,5% (до 1,2) и 7,7% (до 1,3) соответственно, а по РФ – на 6% (до 1,4). На основании вышеизложенного, суммарный коэффициент рождаемости за рассматриваемый период, ниже нормы, необходимой для прекращения депопуляции населения.

Проанализировав возрастные коэффициенты рождаемости на 1000 женщин репродуктивного возраста за период с 2017 по 2021 гг., можно прийти к выводу, что в 2017 и 2021 г. большинство рождений приходило на 25-29 лет. По сравнению с 2017 г. в 2021 г. увеличилось число рождений в возрастных группах 40-44, 45-49 и незначительно 35-39 и уменьшилось в возрастах 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39. Возрастной коэффициент рождаемости по Курской области за период с 2017 по 2021 гг. увеличился в возрастных группах 35-39 – на 0,7%, 40-44 – на 0,3%, 44-49 – на 0,2% и уменьшился в возрастах 15-19 – на 3,3%, 20-24 – на 8,4%, 25-29 – на 10,3%, 30-34 – на 1,2%. Возрастной коэффициент рождаемости по Белгородской области за период с 2017 по 2021

гг. увеличился в возрастных категориях 40-44 - на 0,7%, 45-49 - на 0,2% и уменьшился в возрастах 15-19 - на 4,6%, 20-24 - на 9,3%, 25-29 - на 11%, 30-34 - на 7,2%, 35-39 - на 0,8%. Таким образом, с 2017 по 2021 гг. отмечается изменение по возрасту коэффициента рождаемости: рождаемость детей у женщин в возрасте 40-44 года повысилась на 5,7%, 45-49 лет - на 20%; однако показатель понизился в возрастном диапазоне 15-19 лет на 67,6%, 20-24 г. - на 9,3%, 25-29 лет - на 7,5%, 30-34 г. - на 8,2%. Средний возраст первородящих женщин в 2021 году составил 30,2 +/- 0,6 года.

Выводы. С 2017 по 2021 гг. отмечается отчетливое снижение общего коэффициента рождаемости: в Курской области - на 14,6% с 10,3 до 8,8, в Белгородской области - на 18,7% с 10,2 до 8,3, по РФ - на 17,2% с 11,6 до 9,6 что соответствует крайне низким значениям. Наименьший коэффициент общей рождаемости отмечается в 2019 г. в сельской местности Курской области, наибольший - в городской местности по РФ. С 2017 по 2021 гг. отмечается снижение суммарного коэффициента рождаемости ниже порогового значения, что соответствует регрессивному типу воспроизводства населения. По сравнению с 2017 г. в 2021 г. увеличилось число рождений в возрастных группах 40-44 г., 45-49 лет и незначительно в возрасте 35-39 лет, и уменьшилось в возрастах 15-19 лет, 20-24 г., 25-34 лет.

Литература.

1. Володин, Н. Н. Показатели смертности и рождаемости в Российской Федерации / Н. Н. Володин // Детские инфекции. - 2006. - Т. 5. - № 2. - С. 3-5. - EDN JXUYLN.
2. Хафизова Л.А. Рождаемость в России: состояние и тенденции // Вестник РГГУ. Серия «Философия. Социология. Искусствоведение». - 2014. - № 4. - С. 156-164. [Khafizova LA. Birth rate in Russia: issues and tendencies. Vestnik RGGU. Seriya: Filosofija. Sociologija. Iskuststvovedenie. 2014;(4):156-164. (In Russ.)]
3. Лунева И.С., Иванова О.Ю., Хардинов А.В., Абросимова Н.В. Факторы, влияющие на рождаемость в современной России. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(2):14-20. <https://doi.org/10.17116/rosakush20191902114>
4. Демографические показатели рождаемости и медико-социальное влияние на них / И. С. Лунева, О. Ю. Иванова, А. В. Хардинов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. - 2017. - Т. 66. - № 2. - С. 40-48. - DOI 10.17816/JOWD66240-48. - EDN YNBWBX.
5. Российский статистический ежегодник. 2021: Стат.сб./Росстат. - Р76 М., 2021 - 692 с. [Russian Statistical Yearbook 2021: Stat. book/Rosstat - R76 M., 2021 - 692 p.] Доступно по: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Ejegodnik_2021.pdf Ссылка активна на 05.12.2022
6. Статистический ежегодник Курской области. 2021: Стат.сб./Курскстат. - С25 Курск, 2021 - 424 с Доступно по: <https://kurskstat.gks.ru/storage/mediabank/ezhegodnik-21.pdf> Ссылка активна на 05.12.2022
7. Статистический ежегодник. Белгородская область. 2021: Стат. сб./Белгородстат. - Белгород, 2021. - 508 с. Доступно по: https://belg.gks.ru/storage/mediabank/0109_2020.pdf Ссылка активна на 05.12.2022
8. Регионы России. Социально-экономические показатели. 2021: Р32 Стат. сб. / Росстат. - М., 2021. - 1112 с. Доступно по: https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Region_Pokaz_2021.pdf Ссылка активна на 05.12.2022
9. Здравоохранение в России. 2021: Стат.сб./Росстат. - М., 3-46 2021. - 171 с. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravooohran-2021.pdf> Ссылка активна на 05.12.2022



КУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

ул. К. Маркса, 3, г. Курск 305041 Тел.: (4712) 58-81-32; факс.: (4712) 56-73-99; 58-81-37
Интернет-адрес: www.kurskmed.com Электронная почта kurskmed@mail.ru

Медицина – дело на все времена!



Малое инновационное предприятие при Курском государственном медицинском университете ООО «МедТестИнфо» приглашает принять участие в мероприятиях, присоединиться к проектам в области медицины и фармации, высшего образования, а также опубликовать результаты исследований на страницах сборников конференций и научных журналов!



ИННОВАЦИИ В МЕДИЦИНЕ, ФАРМАЦИИ, БИОТЕХНОЛОГИИ И ВЫСШЕМ ОБРАЗОВАНИИ



[Цены](#) | [Мы в соцсетях](#) | [Наши партнеры](#) | [Контакты](#) | [Реквизиты](#)

Главное меню

[Главная](#)
[О нас](#)
[Документы](#)
[Вакансии](#)

Сферы деятельности

[Исследования](#)
[Конференции](#)
[Издательство](#)
[Проекты](#)
[Обучение](#)
[Программы](#)
[Лечение](#)

[Главная](#)

Последние новости

- [\[АВСТРИЯ\] ЦЕНТР «АСПАХ РЕВИТАЛ» И ЛЕЧЕБНО-ОЗДОРОВИТЕЛЬНЫЙ ОТЕЛЬ «ВИЛЛА ВИТАЛИС»](#)
- [\[АВСТРИЯ\] МЕДИЦИНСКИЙ ХОЛДИНГ SANLAS КЛИНИКА ЛЕЕХ](#)
- [\[АВСТРИЯ\] ARMONA MEDICAL ALPIN RESORT](#)
- [\[АВСТРИЯ\] КЛИНИКИ КОМПАНИИ «PREMIQAMED»](#)
- [\[ГЕРМАНИЯ\] ЦЕНТР ПО ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ КИНДКРВУНШ ЦЕНТРУМ МЮНХЕНА](#)

Популярное

- [Прейскурант цен](#)
- [МОЛОДЕЖНАЯ НАУКА И СОВРЕМЕННОСТЬ](#)
- [Медицинские импланты](#)
- [МедТестИнфо и КГМУ приглашают представителей бизнеса к сотрудничеству](#)
- [X Юбилейная Международная научно-практическая конференция молодых ученых-медиков](#)

Официальный сайт малого инновационного предприятия при Курском государственном медицинском университете

<http://medtestinfo.ru/>