

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

**Учредитель:**  
федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации  
**ISSN 2500-0764**

**Адрес редакции и издателя:** 650056, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д.22а

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

Периодичность:  
4 раза в год.

Подписано в печать  
12.12.17 г.

Дата выхода в свет  
21.12.17 г.

Печать офсетная.

Тираж 950 шт.

Заказ № 1627.

Полная версия журнала в электронном виде доступна на сайте Российской электронной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Распространяется по подписке.

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

Воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия не допускается.

Авторские материалы могут не отражать точку зрения редакции.

Ответственность за достоверность информации в рекламных публикациях несет рекламодатель.

## Журнал «Фундаментальная и клиническая медицина»

### Главный редактор

Проф. Е.Б. Брусина

### Заместитель главного редактора

Проф. Т.В. Попонникова

### Научный редактор

Проф. Д.Ю. Кувшинов

### Ответственный секретарь

Проф. Л.А. Леванова

### Редакционный совет

Академик РАН, проф. В.Г. Акимкин (Москва, Россия)  
Проф. М. Абу-Абдаллах (Ливан)  
Академик РАН, проф. Л.С. Барбараш (Кемерово, Россия)  
Член-корр. РАН, проф. О.Л. Барбараш (Кемерово, Россия)  
Проф. Т.Е. Белокрыницкая (Чита, Россия)  
Проф. А.Д. Ботвинкин (Иркутск, Россия)  
Академик РАН, проф. Н.И. Брико (Москва, Россия)  
Член-корр. РАН, засл. деят. науки РФ, проф. И.В. Бухтияров (Москва, Россия)  
Академик РАН, проф. В.И. Злобин (Иркутск, Россия)  
Засл. деят. науки, проф. С.Н. Занько (Республика Беларусь)  
Засл. деят. науки, проф. Е.Ф. Кира (Москва, Россия)  
Проф. А. Крамер (Германия)  
Проф. В.А. Куркин (Самара, Россия)  
Проф. М. Лех (Польша)  
Академик РАН, проф. М.А. Медведев (Томск, Россия)  
Проф. Е.Л. Потеряева (Новосибирск, Россия)  
Член-корр. РАН, проф. В.Е. Радзинский (Москва, Россия)  
Проф. Н.В. Рудаков (Омск, Россия)  
Проф. А.Б. Салмина (Красноярск, Россия)  
Проф. В. Цубке (Германия)  
Проф. В.В. Цуканов (Красноярск, Россия)  
Проф. А. Шиндлер (Германия)  
Член-корр. РАН, проф. О.И. Уразова (Томск, Россия)  
Проф. М. Эл-Джефут (Иордания)

### Редакционная коллегия

Проф. Н.В. Артымук (Кемерово, Россия)  
Проф. Е.В. Григорьев (Кемерово, Россия)  
Проф. В.М. Ивойлов (Кемерово, Россия)  
Проф. Е.В. Коськина (Кемерово, Россия)  
Проф. Е.А. Киселева (Кемерово, Россия)  
Проф. Л.В. Начева (Кемерово, Россия)  
Проф. А.Л. Онищенко (Новокузнецк, Россия)  
Проф. Е.А. Тё (Кемерово, Россия)

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

**Founder:** Kemerovo State Medical University

ISSN 2500-0764

**Editorial/Publisher**

**Address:** 22a, Voroshilova Street, Kemerovo, Kemerovo Region, 650056, Russian Federation

**Printing House Address:**

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

The Journal is published quarterly.

Signed and confirmed for publication on 2017/12/12

Published on 2017/12/21

Offset printing, 950 copies.

Order № 1627.

The Journal is entirely available at the official site of Scientific Electronic Library ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru))

Subscription-based distribution.

Subscription index P3593 (Russian Post catalogue). Free Price

Reproduction of the published content is strictly prohibited if not specially permitted.

Authors' and Editorial Board positions can be different.

Advertisers bear full responsibility for the authenticity in their advertisements.

## Fundamental and Clinical Medicine

### Editor-in-Chief

Prof. Elena B. Brusina, MD, PhD

### Deputy Editor-in-Chief

Prof. Tatiana V. Poponnikova, MD, PhD

### Science Editor

Prof. Dmitriy Y. Kuvshinov, MD, PhD

### Technical Editor

Prof. Lyudmila A. Levanova, MD, PhD

### Editorial Board

Prof. Vasilii G. Akimkin, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Michel Abou Abdallah, MD, PhD (Lebanon)

Prof. Natalia V. Artymuk, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Leonid S. Barbarash, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Olga L. Barbarash, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Tatiana E. Belokrinskaya, MD, PhD (Chita, Russian Federation)

Prof. Alexander D. Botvinkin, MD, PhD (Irkutsk, Russian Federation)

Prof. Nikolay I. Briko, Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Igor V. Bukhtiyarov, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Evgeniy V. Grigoriev, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Valeriy M. Ivoylov, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Evgeniy F. Kira, MD, PhD (Moscow, Russian Federation)

Prof. Moamar Al-Jefout, MD, PhD (Jordan)

Prof. Axel Kramer, MD, PhD (Germany)

Prof. Medard Lech, MD, PhD (Poland)

Prof. Elena A. Kiseleva, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Elena V. Kos'kina, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Vladimir A. Kurkin, MD, PhD (Samara, Russian Federation)

Prof. Mikhail A. Medvedev, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)

Prof. Lyubov' V. Natcheva, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Alexander L. Onishchenko, MD, PhD (Novokuznetsk, Russian Federation)

Prof. Elena L. Poteryaeva, MD, PhD (Novosibirsk, Russian Federation)

Prof. Viktor E. Radzinskiy, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)

Prof. Nikolay V. Rudakov, MD, PhD (Omsk, Russian Federation)

Prof. Alla B. Salmina, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russian Federation)

Prof. Adolf Schindler, MD, PhD (Germany)

Prof. Elena A. Te, MD, PhD (Kemerovo, Russian Federation)

Prof. Olga I. Urazova, MD, PhD, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russian Federation)

Prof. Sergey N. Zan'ko, MD, PhD (Republic of Belarus)

Prof. Vladimir I. Zlobin, MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences (Irkutsk, Russian Federation)

Prof. Wolfgang Zubke, MD, PhD (Germany)

Prof. Vladimir V. Zukanov, MD, PhD (Krasnoyarsk, Russian Federation)

## Уважаемые коллеги!

Новый номер нашего журнала посвящен фундаментальным исследованиям в области изучения сердечно-сосудистых заболеваний, теоретическим вопросам инфекционных болезней, подходам к решению проблем бесплодия и невынашивания беременности, изучению абдоминальной травмы, поиску и разработке противогрибковых средств из лекарственных растений.

На протяжении последнего десятилетия главной целью сосудистой тканевой инженерии является создание сосудистого графта малого диаметра, устойчивого к тромбозу. Опубликованные на страницах журнала результаты исследования особенно актуальны в свете того, что одним из важных преимуществ создания тканеинженерных сосудистых графтов *in vitro* является возможность придания им высокой тромборезистентности за счет культивирования монослоя артериальных эндотелиальных клеток при биомеханической стимуляции.

Отечественной науке принадлежит приоритет в изучении сапронозных инфекций. В.И. Терских на примере лептоспироза в 1958 году предложил для обозначения подобных болезней термин «сапронозы». В 2018 году этому эпохальному событию исполнится 60 лет. В этом номере журнала в статье известного ученого-эпидемиолога А.Б. Белова обсуждаются проблемные вопросы общей теории сапронозов и возможные пути их решения.

Глобальное распространение микроорганизмов, полирезистентных к антимикробным средствам, ставит задачу поиска путей преодоления лекарственной устойчивости. На страницах журнала читатели найдут детальное обсуждение подходов к созданию противогрибковых препаратов на основе лекарственных растений и биологически активных веществ.

Статья нашего немецкого коллеги, профессора А. Шиндлера посвящена концепции использования прогестагенов для профилактики и лечения преждевременных родов и преэклампсии.

Редакция журнала  
«Фундаментальная и клиническая медицина»  
поздравляет своих читателей

*с наступающим Новым годом*

и желает новых научных идей  
и их успешной реализации!

Главный редактор  
доктор медицинских наук, профессор  
Е.Б. Брусина





# TABLE OF CONTENTS

## ORIGINAL ARTICLES

**Elena A. Velikanova, Larisa V. Antonova, Victoria V. Sevostyanova, Anton G. Kutikhin, Tatiana V. Glushkova, Vera G. Matveeva, Evgeniya O. Krivkina, Olga L. Barbarash, Leonid S. Barbarash** **6** стр.  
SEPARATE FEED OF TYPE I COLLAGEN SOLUTION AND POLY(3-HYDROXYBUTYRATE-CO-3-HYDROXYVALERATE)/POLY(ε-CAPROLACTONE) BLEND DURING ELECTROSPINNING INCREASES BIOCOMPATIBILITY OF VASCULAR GRAFTS: IN VITRO TESTING (Kemerovo, Russian Federation)

**Zorikto Yu. Darzhaev, Alina V. Atalyan, Marina P. Rinchindorzhiyeva, Larisa V. Suturina** **14** стр.  
PREVALENCE OF FEMALE INFERTILITY AMONG URBAN AND RURAL POPULATION IN BURYAT REPUBLIC (Irkutsk, Ulan-Ude, Russian Federation)

**Valeriy I. Podoluzhnyi, Orlan V. Oorzhak, Igor A. Radionov** **22** стр.  
DIAGNOSIS OF ABDOMINAL TRAUMA IN KEMEROVO: 20-YEAR EXPERIENCE (Kemerovo, Russian Federation)

**Anastasia V. Lebedeva, Olga A. Zotova, Valentina I. Chernyaeva** **27** стр.  
PREGNANCY COURSE AND FETAL CONDITIONS IN WOMEN WITH EXTREMELY PREMATURE BIRTH (Kemerovo, Russian Federation)

## REVIEW ARTICLES

**Alexandr B. Belov** **34** стр.  
CONTROVERSIAL ISSUES OF SAPRONOSES AND POSSIBLE SOLUTIONS (St. Petersburg, Russian Federation)

**Andrey A. Mar'in, Natalia E. Kolomiets** **45** стр.  
MEDICINAL PLANTS AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES WITH ANTIFUNGAL PROPERTIES (Kemerovo, Tomsk, Russian Federation)

**Adolf E. Schindler** **56** стр.  
A NEW GUIDELINE PROPOSAL FOR PREVENTION OR THERAPY OF PREGNANCY DISORDERS WITH PROGESTOGENS (Essen, Germany)

## LECTURE

**Valeriy I. Podoluzhnyi** **62** стр.  
ACUTE PANCREATITIS: CURRENT UNDERSTANDING OF DEVELOPMENT, DIAGNOSIS, AND TREATMENT (Kemerovo, Russian Federation)

## CASE REPORTS

**Amin R. Shabaev, Anton N. Kazantsev, Andrey V. Dubovoy, Roman S. Tarasov, Andrey V. Mironov, Elena V. Ruban** **72** стр.  
MICROSURGERY OF ANEURYSM WITHIN THE FOURTH SEGMENT OF LEFT VERTEBRAL ARTERY AND POSTERIOR INFERIOR CEREBELLAR ARTERY (Kemerovo, Novosibirsk, Russian Federation)

**Ivan E. Vereschagin, Vladimir I. Ganyukov, Irina N. Sizova, Evgeniy I. Vereschagin** **79** стр.  
CARDIOPROTECTION DURING PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION (Kemerovo, Novosibirsk, Russian Federation)

# СОДЕРЖАНИЕ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

**Великанова Е.А., Антонова Л.В., Севостьянова В.В., Кутихин А.Г., Глушкова Т.В., Матвеева В.Г., Кривкина Е.О., Барбараш О.Л., Барбараш Л.С.** 6 стр.  
РАЗДЕЛЬНАЯ ПОДАЧА КОЛЛАГЕНА I ТИПА И ПОЛИ(3-ГИДРОКСИБУТИРАТА-КО-3-ГИДРОКСИВАЛЕРАТА)/ПОЛИ(ε-КАПРОЛАКТОНА) ПРИ ЭЛЕКТРОСПИННИНГЕ ПОВЫШАЕТ БИОСОВМЕСТИМОСТЬ СОСУДИСТЫХ ГРАФТОВ: ТЕСТИРОВАНИЕ IN VITRO (Кемерово, Россия)

**Даржаев З.Ю., Аталян А.В., Ринчиндоржиева М.П., Сутурина Л.В.** 14 стр.  
ЧАСТОТА БЕСПЛОДИЯ В БРАКЕ СРЕДИ ГОРОДСКОГО И СЕЛЬСКОГО ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (Иркутск, Улан-Удэ, Россия)

**Подолужный В.И., Ооржак О.В., Радионов И.А.** 22 стр.  
ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ ОБЪЕМОВ И СТРУКТУРЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ОРГАНОВ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАВМЕ ЗА ДВАДЦАТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД (Кемерово, Россия)

**Лебедева А.В., Зотова О.А., Черняева В.И.** 27 стр.  
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И СОСТОЯНИЯ ПЛОДОВ У РОЖЕНИЦ СО СВЕРХРАННИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ (Кемерово, Россия)

## ОБЗОРЫ

**Белов А.Б.** 34 стр.  
ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ САПРОНОЗОВ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ (ВЗГЛЯД ЭПИДЕМИОЛОГА) (г. Санкт-Петербург, Россия)

**Марьин А.А., Коломиец Н.Э.** 45 стр.  
ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ (Кемерово, Томск, Россия)

**Шиндлер А.Е.** 56 стр.  
НОВОЕ РУКОВОДСТВО ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРОГЕСТАГЕНАМИ (Эссен, Германия)

## ЛЕКЦИИ

**Подолужный В.И.** 62 стр.  
ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ (Кемерово, Россия)

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

**Шабаетов А.Р., Казанцев А.Н., Дубовой А.В., Тарасов Р.С., Миронов А.В., Рубан Е.В.** 72 стр.  
СЛУЧАЙ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АНЕВРИЗМЫ ЧЕТВЕРТОГО СЕГМЕНТА ЛЕВОЙ ПОЗВОНОЧНОЙ – ЛЕВОЙ ЗАДНЕЙ НИЖНЕЙ МОЗЖЕЧКОВОЙ АРТЕРИЙ (Кемерово, Новосибирск, Россия)

**Верещагин И.Е., Ганиюков В.И., Сизова И.Н., Верещагин Е.И.** 79 стр.  
КАРДИОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ У ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТМ МИОКАРДА (Кемерово, Новосибирск, Россия)

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-4-6-13

# РАЗДЕЛЬНАЯ ПОДАЧА КОЛЛАГЕНА I ТИПА И ПОЛИ(3-ГИДРОКСИБУТИРАТА-КО-3-ГИДРОКСИВАЛЕРАТА)/ПОЛИ(ε-КАПРОЛАКТОНА) ПРИ ЭЛЕКТРОСПИННИНГЕ ПОВЫШАЕТ БИОСОВМЕСТИМОСТЬ СОСУДИСТЫХ ГРАФТОВ: ТЕСТИРОВАНИЕ *IN VITRO*

ВЕЛИКАНОВА Е.А., АНТОНОВА Л.В., СЕВОСТЬЯНОВА В.В., КУТИХИН А.Г., ГЛУШКОВА Т.В., МАТВЕЕВА В.Г., КРИВКИНА Е.О., БАРБАРАШ О.Л., БАРБАРАШ Л.С.

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

## ORIGINAL ARTICLE

### SEPARATE FEED OF TYPE I COLLAGEN SOLUTION AND POLY(3-HYDROXYBUTYRATE-CO-3-HYDROXYVALERATE)/POLY(ε-CAPROLACTONE) BLEND DURING ELECTROSPINNING INCREASES BIOCOMPATIBILITY OF VASCULAR GRAFTS: *IN VITRO* TESTING

ELENA A. VELIKANOVA, LARISA V. ANTONOVA, VICTORIA V. SEVOSTYANOVA, ANTON G. KUTIKHIN, TATIANA V. GLUSHKOVA, VERA G. MATVEEVA, EVGENIYA O. KRIVKINA, OLGA L. BARBARASH, LEONID S. BARBARASH

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation

## Резюме

**Цель.** Сравнить структурные характеристики и биомеханические свойства сосудистых графтов из смеси поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) и поли(ε-капролактона) с коллагеном I типа при совместной и отдельной подаче растворов данных полимеров в процессе электроспиннинга, а также параметры адгезии и жизнеспособности эндотелиальных клеток к обоим типам графтов.

**Материалы и методы.** Графты диаметром 4 мм (для оценки морфологии и биомеханических свойств) или 8 мм (для анализа адгезии и жизнеспособности эндотелиальных клеток) изготавливались методом электроспиннинга. Структура поверхности графтов изучалась при помощи сканирующей электронной микроскопии, биомеханические свойства графтов (прочность, эластичность, жесткость, характер кривой «растяжение-деформация») определялись посредством одноосного растяжения на универсальной испытательной машине, адгезия и жизнеспособность эндотелиальных кле-

ток на поверхности графтов оценивались путем флуоресцентной микроскопии после окрашивания Hoechst 33342/РКН26 и акридиновым оранжевым/бромистым этидием соответственно.

**Результаты.** Графты, изготовленные с отдельной подачей смеси поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) с поли(ε-капролактоном) и раствора коллагена I типа, характеризовались локализацией поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) и поли(ε-капролактона) в стержне волокон, а коллагена – в оболочке волокон. Это позволило увеличить биосовместимость данного типа графтов, что выразилось в повышении адгезии эндотелиальных клеток к графтам более чем в 5 раз, а жизнеспособности эндотелиальных клеток на поверхности графтов – более чем в 1,5 раза. Таким образом, количество живых клеток на поверхности графтов, изготовленных при помощи отдельной подачи растворов, увеличилось более чем в 8 раз. Оба типа графтов продемонстрировали повышенные прочность, эла-

стичность и жесткость в сравнении с внутренней грудной артерией.

**Заключение.** Раздельная подача смеси поли(3-гидроксибутирата-ко-3-гидроксивалерата) с поли(ε-капролактоном) и коллагена I типа в процессе электроспиннинга значительно

увеличивает биосовместимость сосудистых графтов при сохранении их биомеханических свойств.

**Ключевые слова:** сосудистые графты, коллаген I типа, электроспиннинг, биосовместимость, эндотелиальные клетки.

## Abstract

**Aim.** To compare structural and tensile properties of electrospun vascular grafts fabricated of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/poly(ε-caprolactone) blend and type I collagen solution utilizing either joint or separate feed of these polymers, and to further evaluate adhesion and viability of endothelial cells on both types of the grafts.

**Materials and Methods.** Either 4 mm or 8 mm diameter electrospun grafts were assessed by scanning electron microscopy and uniaxial tension test following culture of human umbilical vein endothelial cells on the graft surface, either Hoechst 33342/PKH26 or acridine orange/ethidium bromide staining, and fluorescence microscopy.

**Results.** Grafts fabricated using the separate feed had poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/poly(ε-caprolactone) blend and type I collagen

located in core and sheath of electrospun fibers, respectively. This two-layer structure of fibers resulted in 5-fold increase in adhesion and 1.5-fold increase in viability of endothelial cells cultured on the graft surface; therefore, the total number of viable endothelial cells increased more than 8-fold. Both types of the grafts demonstrated higher durability and elasticity compared to internal mammary artery, a widely applied vascular conduit.

**Conclusion.** Separate feed of poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/poly(ε-caprolactone) blend and type I collagen solution significantly increases the biocompatibility of the electrospun vascular grafts while not affecting their mechanical competence.

**Keywords:** vascular grafts, type I collagen, electrospinning, biocompatibility, endothelial cells.

◀ English

## Введение

Поскольку использование сосудистых протезов из синтетических биостабильных полимеров (политетрафторэтилена, полиэтилентерефталата или полиуретанов) при реконструкции сосудов диаметром меньше 6 мм чрезвычайно затруднительно вследствие высокого риска тромбоза и гиперплазии неоинтимы, на протяжении последнего десятилетия главной целью сосудистой тканевой инженерии является создание графта малого диаметра (менее 6 мм). Современная сосудистая тканевая инженерия основывается на использовании трех компонентов: биологически совместимого материала, клеток и биомеханической стимуляции. При этом создаваемый полимерный графт должен как выдерживать механическую нагрузку пульсирующего потока крови, так и обладать высокой биосовместимостью для эффективной адгезии эндотелиальных прогениторных клеток из кровотока. Синтетические биodeградируемые полимеры обладают привлекательными биомеханическими свойствами, низкой иммуногенностью и высокой тех-

нологичностью, однако их гидрофобность и отсутствие сайтов клеточной адгезии препятствуют адгезии и пролиферации клеток [1]. В то же время природные полимеры обладают высокой биосовместимостью и в организме полностью подвергаются постепенной деградации до нетоксичных веществ, однако они вызывают выраженный иммунный ответ, обладают низкой технологичностью, и их биомеханические свойства далеки от таковых у нативных кровеносных сосудов [1-3]. Поэтому в настоящее время оптимальным подходом для выбора биоматериалов с целью изготовления сосудистых графтов признается комбинирование синтетических и природных полимеров [1, 2, 4].

Коллаген I типа, как и многие другие белки внеклеточного матрикса, содержит в своей структуре трипептид RGD (аргинин-глицин-аспарагиновая кислота), который является лигандом для интегринов и, следовательно, стимулирует клеточную адгезию [5]. При этом коллаген I типа является самым распространенным белком внеклеточного матрикса и, в отличие от обладающих более высоким сред-

ством к интегринам фибронектина и витронектина, способен применяться при изготовлении графтов методом электроспиннинга [6, 7]. Раздельная подача полимерных растворов в процессе электроспиннинга позволяет изготавливать волокна, центральная часть которых содержит синтетический полимер (к примеру, поли(ε-капролактон)), обеспечивающий хорошие биомеханические свойства, а оболочка – коллаген I типа, придающий графту высокую биосовместимость [6-10]. Также было показано, что иммобилизация коллагена на поверхность матриксов из поли(ε-капролактона) путем карбодиимидного связывания значительно повышает гидрофильность и адгезию фибробластов [11].

## Цель исследования

Сравнить морфологию и биомеханические свойства сосудистых графтов из смеси поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) и поли(ε-капролактона) с коллагеном I типа при совместной и раздельной подаче растворов данных полимеров в процессе электроспиннинга, а также адгезию и жизнеспособность эндотелиальных клеток к поверхности обоих данных типов графтов.

## Материалы и методы

### *Изготовление сосудистых графтов*

Графты изготавливали методом электроспиннинга на приборе Nanon-01A (MECC) из поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) (Sigma-Aldrich) и поли(ε-капролактона) (Sigma-Aldrich) в соотношении 1:2, растворенных в 1,1,1,3,3,3-гексафлуоро-2-пропанол (Sigma-Aldrich). Коллаген I типа (Gibco) вводился в состав внутренней трети стенки графтов в двух режимах: посредством совместной подачи в составе общего полимерного раствора в концентрации 5 мг/мл и путем раздельной подачи смеси поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) с поли(ε-капролактоном) и раствора коллагена в 1,1,1,3,3,3-гексафлуоро-2-пропанол в двух отдельных шприцах с конечной концентрацией коллагена 5 мг/мл. При изготовлении графтов для сканирующей электронной микроскопии и оценки биомеханических свойств диаметр намоточного коллектора составил 4 мм (n = 6 в каждой группе), а для проведения культуральных работ – 8 мм (n = 5 в каждой группе). Для изготовления внутренней трети графтов использовалась иг-

ла калибра 27G, для изготовления других двух третей – 22G. Напряжение на игле составило 23 kV, скорость подачи раствора полимера – 0,3 мл/ч, скорость вращения коллектора – 200 об/мин, расстояние от иглы до намоточного коллектора – 15 см.

### *Изучение структуры поверхности*

Структуру поверхности графтов изучали методом сканирующей электронной микроскопии в условиях высокого вакуума на микроскопе Hitachi S-3400N (Hitachi).

### *Исследование биомеханических свойств*

Оценку механических свойств графтов в продольном и поперечном направлении проводили в условиях одноосного растяжения в соответствии с ГОСТ Р ИСО 7198-2013, используя образцы в виде трубок. В качестве контроля использовали нативную внутреннюю грудную артерию человека, поскольку она является «золотым стандартом» шунта, используемого при аортокоронарном шунтировании [12]. Образцы внутренней грудной артерии забирали во время проведения операции у пациентов, подписавших протокол информированного согласия на забор материала. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». Испытания проводились на универсальной испытательной машине Zwick/Roell (Zwick Roell Group), с использованием датчика с номинальной силой 50 Н и скоростью перемещения траверсы 50 мм/мин.

Предел прочности материала оценивали как максимальное напряжение при растяжении (МПа) до начала разрушения. Упруго-деформативные свойства материала оценивали по относительному удлинению до начала разрушения образца (%) и модулю Юнга (МПа), который определяли в диапазоне физиологического давления (80-120 мм рт. ст.).

### *Оценка биосовместимости матриксов in vitro*

Для оценки адгезии клеток к матриксам, изготовленных путем совместной и раздельной подачи раствора, использовали эндотелиальные клетки пупочной вены человека (human umbilical vein endothelial cells, HUVEC). HUVEC выделяли согласно адаптированному протоколу Jaffe с соавт. [13]. Последующее культивирование клеток проводили с использованием наборов Endothelial Cell Culture



Medium Kit (BD Biosciences), в эксперименте использовали культуру HUVEC пятого пассажа. Образцы стерильных матриксов ( $n = 15$  для каждой группы) с помощью 0,6% раствора агарозы (Helicon) фиксировали на дно стерильных 24-луночных культуральных планшетов. На образцы матриксов вносили по  $2,5 \times 10^5$  клеток и культивировали в течение 8 суток. Абсолютное количество адгезированных клеток на  $1 \text{ мм}^2$  поверхности оценивали с помощью флуоресцентной микроскопии (Axio Observer Z1, Carl Zeiss). С этой целью за 2 часа до окончания срока культивирования клеток в среду вносили мембранный флуоресцентный краситель RKN26 в количестве 2 мкг/мл среды, за 30 мин до микроскопического исследования добавляли ядерный флуоресцентный краситель Hoechst 33342 в количестве 2 мкг/мл среды. Для подготовки образцов к микроскопии их отделяли от агарозы и переносили в стерильный 24-луночный планшет клетками вниз. Подсчет количества клеток проводился в 10 различных полях зрения при увеличении  $\times 200$  с последующим пересчетом на  $1 \text{ мм}^2$  изучаемой поверхности.

Долю живых и мертвых клеток на матриксах исследовали также с помощью флуоресцентной микроскопии (AxioImager A1, Carl Zeiss; LSM 700, Carl Zeiss) после комбинированного окрашивания образцов бромистым этидием (EtBr) в концентрации 0,03 мг/мл (оранжевое окрашивание ядер погибших клеток) и 0,4% раствором акридинового оранжевого в фосфатно-солевом буфере (зеленое окрашивание цитоплазмы всех клеток). Красители вносили на образцы за 3 минуты до микроскопии. Пробоподготовку и подсчет количества живых и мертвых клеток проводили аналогично описанному ранее способу. Долю живых клеток рассчитывали по формуле:

$$\% \text{ живых клеток} = \left( \frac{\text{количество жизнеспособных клеток на } 1 \text{ мм}^2 \text{ поверхности}}{\text{количество клеток на } 1 \text{ мм}^2 \text{ поверхности}} \right) \times 100\%$$

#### Статистический анализ

Статистический анализ результатов был выполнен при помощи программы GraphPad Prism 6 (GraphPad Software). Поскольку объем выборки был недостаточен для оценки нормальности распределения, условно было принято, что данные имеют распределение, отличное от нормального. Поэтому данные были представлены в виде медианы и межквартильного размаха. Межгрупповое сравнение проводилось посредством критерия Краскала-Уоллиса в случае

трех групп и U-критерия Манна-Уитни в случае двух групп. В случае выявления статистически значимых различий (вероятность отвергнуть верную нулевую гипотезу  $p \leq 0,05$ ) между тремя группами осуществлялось последующее попарное сравнение групп с использованием критерия Данна. Статистически значимыми признавались полученные по критерию Данна либо по U-критерию Манна-Уитни  $p$ -значения  $\leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Сканирующая электронная микроскопия показала, что сосудистые графты, изготовленные при помощи как совместной, так и раздельной подачи смеси поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) с поли( $\epsilon$ -капролактоном) и раствора коллагена I типа обладали высокопористой структурой с толщиной стенки 300-350 мкм и гомогенными, хаотично переплетенными волокнами диаметром от 0,7 до 3,0 мкм (**рисунок 1**). При раздельной подаче растворов было выявлено, что коллаген значительно более интенсивно обволакивал полимерные нити, не закупоривая при этом просвета пор, однако уменьшая их диаметр (медиана диаметра пор при совместной и раздельной подаче 15,0 и 8,0 мкм соответственно, **рисунок 1**). Таким образом, именно раздельная подача растворов в процессе электроспиннинга позволила создать волокна со смесью поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) и поли( $\epsilon$ -капролактона), обеспечивающей биомеханическую компетентность графтов, в стержневой части волокон, и коллагеном I типа, придающим графтам биосовместимость, в оболочке волокон.

Далее была выполнена оценка биомеханических свойств графтов, изготовленных с совместной либо раздельной подачей коллагена I типа со смесью поли(3-гидроксibuтирата-ко-3-гидроксивалерата) и поли( $\epsilon$ -капролактона), в сравнении с внутренней грудной артерией (**рисунок 1**). Было выявлено, что по прочностным свойствам оба типа графтов не уступали внутренней грудной артерии, а по эластичности — значительно превосходили ее, причем раздельная подача растворов делала графты прочнее и эластичнее в сравнении с совместной подачей (**рисунок 2А**). К сожалению, жесткость графтов была многократно выше, чем у внутренней грудной артерии, без статистически значимых

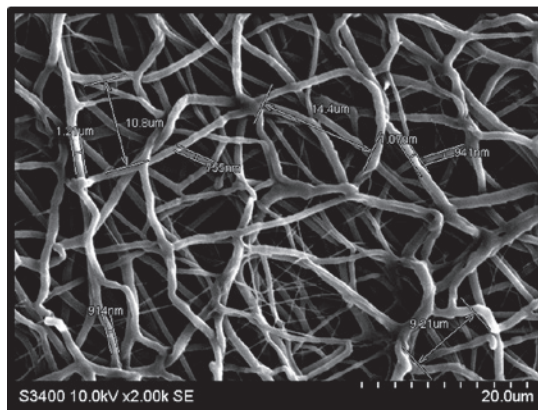
Рисунок 1.

Сканирующая электронная микроскопия сосудов графтов, изготовленных методом электроспиннинга с совместной либо раздельной подачей коллагена I типа со смесью поли(3-гидроксибутирата-ко-3-гидроксивалерата) и поли(ε-капролактона), ув. x2000

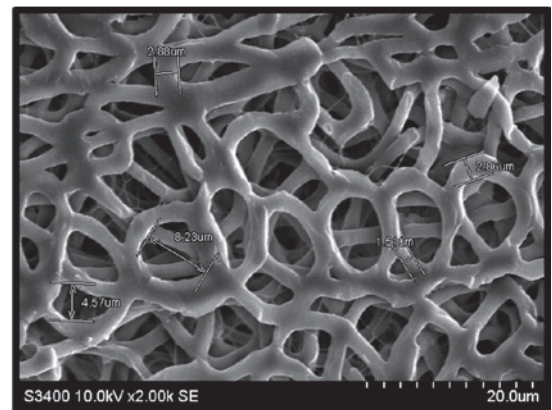
Figure 1.

Scanning electron microscopy of the electrospun vascular grafts fabricated via either joint or separate feed of type I collagen solution and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/poly(ε-caprolactone) blend, x2000

## Совместная подача



## Раздельная подача



различий между типами графтов (рисунок 2А). Однако повышенная жесткость может нивелироваться в процессе инкубации с клетками в условиях проточного биореактора. Построен-

ная по результатам измерений кривая «растяжение-деформация» обоих типов графтов, хотя и существенно отличалась от таковой внутренней грудной артерии в широком диапазоне зна-

Рисунок 2.

Тестирование биомеханических свойств сосудистых графтов, изготовленных методом электроспиннинга с совместной либо раздельной подачей коллагена I типа со смесью поли(3-гидроксибутирата-ко-3-гидроксивалерата) и поли(ε-капролактона), в продольном и поперечном направлениях. А) оценка прочности, эластичности и жесткости образцов внутренней грудной артерии и обоих типов графтов; Б) построение кривой «растяжение-деформация» для внутренней грудной артерии и обоих типов графтов. \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ .

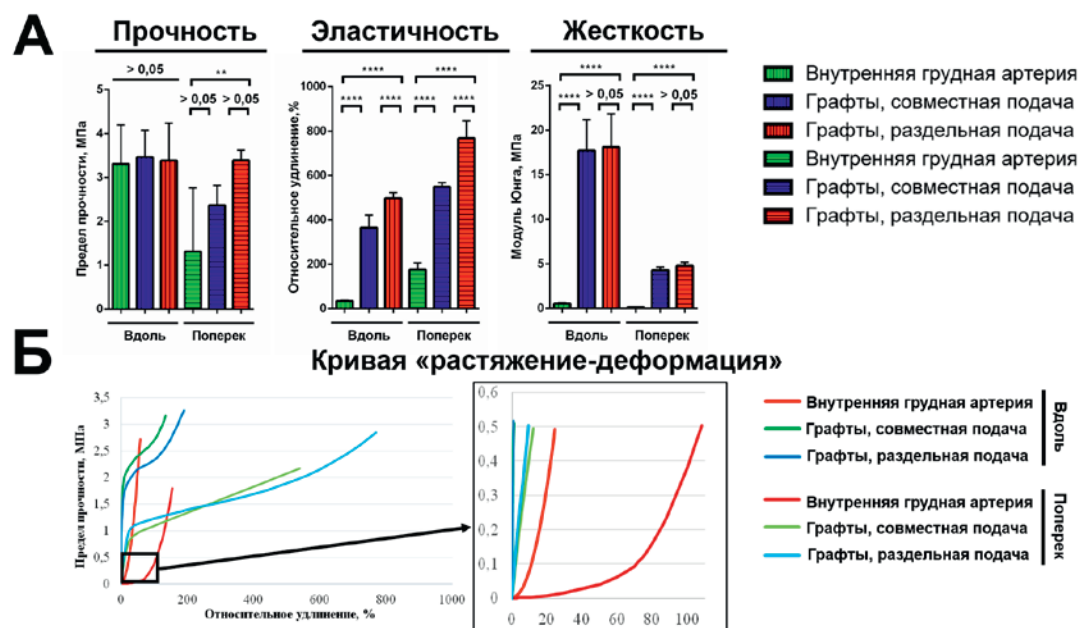


Figure 2.

Longitudinal and transverse tensile testing of the vascular grafts fabricated via either joint or separate feed of type I collagen solution and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/poly(ε-caprolactone) blend. A) evaluation of durability and elasticity of internal mammary artery and both types of the grafts; B) stress-strain curve calculated for internal mammary artery and both types of the grafts. \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\*\* $p < 0,0001$ .

чений предела прочности, тем не менее, была достаточно схожа с ней в диапазоне физиологических значений при тестировании биомеханических свойств в продольном направлении (рисунок 2Б). Поэтому, учитывая удовлетворительные прочность и эластичность обоих типов графтов, можно сделать вывод об их потенциальной механической пригодности в качестве сосудистых протезов для имплантации.

Наконец, была проведена сравнительная оценка биосовместимости разработанных нами двух типов графтов. Экспериментальные наблюдения показали, что HUVEC не способны к

адгезии в отсутствии фидерного слоя, содержащего белки внеклеточного матрикса. В ранних исследованиях нашей группы было показано, что немодифицированные матриксы на основе поли(3-гидроксибутирата-ко-3-гидроксивалерата/поли(ε-капролактона) также не поддерживают адгезию культур HUVEC [14]. Добавление к графтам коллагена I типа при раздельной подаче смеси поли(3-гидроксибутирата-ко-3-гидроксивалерата с поли(ε-капролактоном) и коллагена в процессе электроспиннинга более чем в 5 раз повысило клеточную адгезию и более чем в 1,5 раза - жизнеспособность адгезировав-

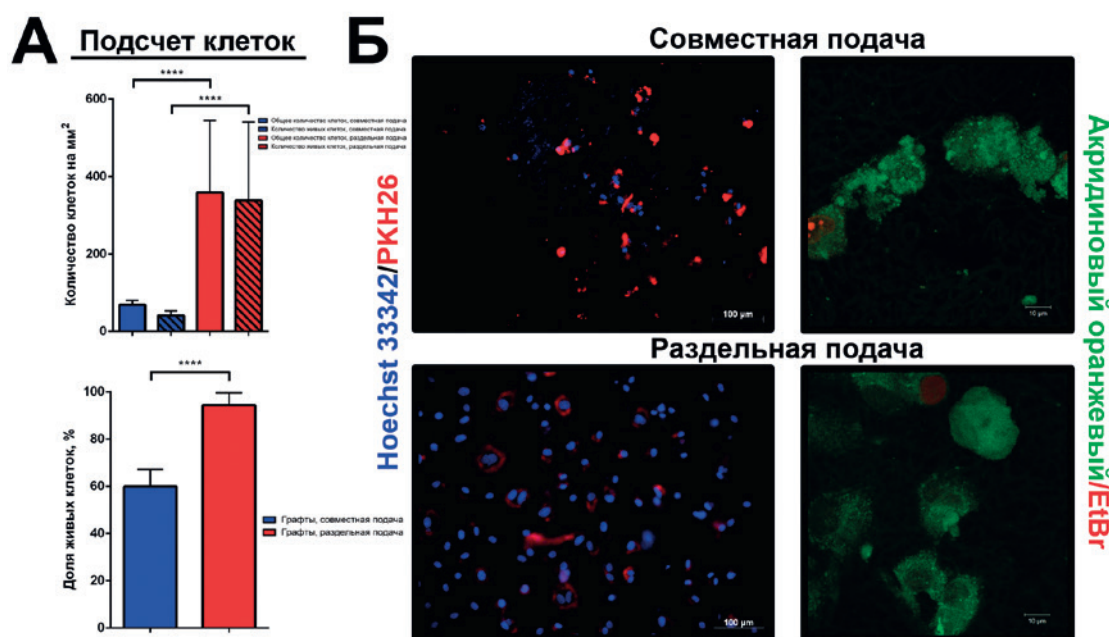


Рисунок 3.

Оценка биосовместимости сосудистых графтов, изготовленных методом электроспиннинга с совместной либо раздельной подачей коллагена I типа со смесью поли(3-гидроксибутирата-ко-3-гидроксивалерата) и поли(ε-капролактона). А) подсчет общего количества клеток, количества и доли живых клеток; Б) репрезентативные снимки, сделанные при флуоресцентной микроскопии графтов. \*\*\*\* $p < 0,0001$ .

Figure 3.

Biocompatibility testing of the vascular grafts fabricated via either joint or separate feed of type I collagen solution and poly(3-hydroxybutyrate-co-3-hydroxyvalerate)/poly(ε-caprolactone) blend. A) cell count; B) representative fluorescence microscopy images. \*\*\*\* $p < 0,0001$ .

шихся клеток, что в сумме привело к повышению количества жизнеспособных клеток на поверхности графтов более чем в 8 раз в сравнении с совместной подачей растворов (рисунок 3). На основании полученных данных можно утверждать о достаточно высокой биосовместимости графтов, изготовленных посредством раздельной подачи растворов при электроспиннинге.

Таким образом, можно предположить, что коллаген I типа при растворении в 1,1,1,3,3,3-гексафлуоро-2-пропанолe сохраняет свою функциональную активность и обеспечивает высокую биосовместимость сосудистых графтов при раздельной подаче со смесью поли(3-гидроксибутирата-ко-3-гидроксивалерата) и поли(ε-капролактона) в процессе электроспиннинга. Данные результаты особенно актуальны в свете того, что одним из важных преимуществ создания тканеинженерных сосу-

дистых графтов *in vitro* является возможность придания им высокой тромбозрезистентности за счет культивирования монослоя артериальных эндотелиальных клеток при биомеханической стимуляции, к примеру, в условиях высокого напряжения сдвига [15].

## Заключение

Высокие показатели адгезии и жизнеспособности HUVES на поверхности матриц с введенным в оболочку волокон коллагеном I типа демонстрируют перспективность подобных графтов для создания тканеинженерного сосуда *in vitro* с культивированием клеток в условиях пульсирующего потока. При этом повышенная жесткость гибридных полимерных графтов при прочих удовлетворительных физико-механических характеристиках может нивелироваться в процессе инкубации с клетками в условиях проточного биореактора.

## Литература / References:

1. Ren X, Feng Y, Guo J, Wang H, Li Q, Yang J, et al. Surface modification and endothelialization of biomaterials as potential scaffolds for vascular tissue engineering applications. *Chem Soc Rev*. 2015; 44(15): 5680-5742.
2. Sankaran KK, Subramanian A, Krishnan UM, Sethuraman S. Nanoarchitecture of scaffolds and endothelial cells in engineering small diameter vascular grafts. *Biotechnol J*. 2015; 10(1): 96-108.
3. Ingavle GC, Leach JK. Advancements in electrospinning of polymeric nanofibrous scaffolds for tissue engineering. *Tissue Eng Part B: Rev*. 2014; 20(4): 277-293.
4. Rocco KA, Maxfield MW, Best CA, Dean EW, Breuer CK. In vivo applications of electrospun tissue-engineered vascular grafts: a review. *Tissue Eng Part B: Rev*. 2014; 20(6): 628-640.
5. Ferreira AM, Gentile P, Chiono V, Ciardelli G. Collagen for bone tissue regeneration. *Acta Biomater*. 2012; 8(9): 3191-3200.
6. Lee SJ, Liu J, Oh SH, Soker S, Atala A, et al. Development of a composite vascular scaffolding system that withstands physiological vascular conditions. *Biomaterials*. 2008; 29(19): 2891-2898.



7. Tillman BW, Yazdani SK, Lee SJ, Geary RL, Atala A, et al. The in vivo stability of electrospun polycaprolactone-collagen scaffolds in vascular reconstruction. *Biomaterials*. 2009; 30(4): 583-588.
8. Mahjour SB, Sefat F, Polunin Y, Wang L, Wang H. Improved cell infiltration of electrospun nanofiber mats for layered tissue constructs. *J Biomed Mater Res Part A*. 2016; 104(6): 1479-1488.
9. Dippold D, Cai A, Hardt M, Boccaccini AR, Horch R, Beier JP, et al. Novel approach towards aligned PCL-Collagen nanofibrous constructs from a benign solvent system. *Materials Science and Engineering: C*. 2017; 72: 278-283.
10. Wang YF, Guo HF, Ying DJ. Multilayer scaffold of electrospun PLA-PCL collagen nanofibers as a dural substitute. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2013; 101(8): 1359-1366.
11. Sousa I, Mendes A, Pereira R, Bartolo P. Collagen surface modified poly( $\epsilon$  caprolactone) scaffolds with improved hydrophilicity and cell adhesion properties. *Mater Lett*. 2014; 134: 263-267.
12. Otsuka F, Yahagi K, Sakakura K, Virmani R. Why is the mammary artery so special and what protects it from atherosclerosis? *Ann Cardiothorac Surg*. 2013; 2(4): 519-526.
13. Jaffe EA, Nachman RL, Becker CG, Minick CR. Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria. *J Clin Invest*. 1973; 52(11): 2745-2756.
14. Antonova LV, Seifalian AM, Kutikhin AG, Sevostyanova VV, Krivkina EO, Mironov AV, et al. Bioabsorbable Bypass Grafts Biofunctionalised with RGD Have Enhanced Biophysical Properties and Endothelialisation Tested In vivo. *Front Pharmacol*. 2016; 7: 136.
15. Elliott MB, Gerecht S. Three-dimensional culture of small-diameter vascular grafts. *J Mater Chem B*. 2016; 4 (Issue 20): 3443-3453.

## Сведения об авторах

**Великанова Елена Анатольевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация

**Вклад в статью:** разработка экспериментального дизайна, выполнение клеточных экспериментов, написание статьи.

**Антонова Лариса Валерьевна**, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация

**Вклад в статью:** разработка экспериментального дизайна, выполнение клеточных экспериментов, написание статьи.

**Севостьянова Виктория Владимировна**, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация

**Вклад в статью:** изготовление сосудистых графтов, выполнение клеточных экспериментов, написание статьи.

**Кутихин Антон Геннадьевич**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории геномной медицины отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация

**Вклад в статью:** статистический анализ, написание статьи.

**Глушкова Татьяна Владимировна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории новых биоматериалов отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация

**Вклад в статью:** проведение сканирующей электронной микроскопии и тестирования биомеханических свойств.

## Authors

**Dr. Elena A. Velikanova**, PhD, Researcher, Laboratory for Cell Technologies, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** conceived and designed the study; performed the cell culture experiments; wrote the manuscript.

**Dr. Larisa V. Antonova**, MD, PhD, Head of the Laboratory for Cell Technologies, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** conceived and designed the study; performed the cell culture experiments; wrote the manuscript.

**Dr. Victoria V. Sevostyanova**, MD, PhD, Researcher, Laboratory for Cell Technologies, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** fabricated the vascular grafts; performed the cell culture experiments; wrote the manuscript.

**Dr. Anton G. Kutikhin**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Genomic Medicine, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** performed the statistical analysis; wrote the article.

**Dr. Tatiana V. Glushkova**, PhD, Researcher, Laboratory for Novel Biomaterials, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** performed the scanning electron microscopy; carried out the mechanical testing.

**Dr. Vera G. Matveeva**, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory for Cell Technologies, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** performed the cell culture experiments.

**Ms. Evgeniya O. Krivkina**, MSc, Junior Researcher, Laboratory for Cell Technologies, Division of Experimental and Clinical Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** fabricated the vascular grafts.



**Матвеева Вера Геннадьевна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация  
**Вклад в статью:** выполнение клеточных экспериментов.

**Кривкина Евгения Олеговна**, младший научный сотрудник лаборатории клеточных технологий отдела экспериментальной и клинической кардиологии, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация  
**Вклад в статью:** изготовление сосудистых графтов.

**Барбараш Ольга Леонидовна**, директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация  
**Вклад в статью:** координация работы научной группы.

**Барбараш Леонид Семенович**, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Российская Федерация  
**Вклад в статью:** координация работы научной группы.

**Корреспонденцию адресовать:**

Великанова Елена Анатольевна,  
ул. Сосновый бульвар, д. 6, г. Кемерово, 650002  
E-mail: velikanova\_ea@mail.ru

**Выражение благодарности:** Данное исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант №17-75-20004 «Разработка физиологически обоснованной технологии изготовления персонализированного тканеинженерного сосудистого имплантата малого диаметра *in vitro* в условиях имитации естественного кровотока с использованием клеточных технологий»).

Статья поступила: 16.10.17г.

Принята к печати: 24.11.17г

**Prof. Olga L. Barbarash**, MD, PhD, Professor, Chief Executive Officer, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** organized the study.

**Prof. Leonid S. Barbarash**, MD, PhD, Professor, Principal Researcher, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** organized the study.

**Corresponding author:**

Dr. Elena A. Velikanova,  
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation  
E-mail: velikanova\_ea@mail.ru

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

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-4-14-21

# ЧАСТОТА БЕСПЛОДИЯ В БРАКЕ СРЕДИ ГОРОДСКОГО И СЕЛЬСКОГО ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БУРЯТИЯ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПОПУЛЯЦИОННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ДАРЖАЕВ З.Ю.<sup>2</sup>, АТАЛЯН А.В.<sup>1</sup>, РИНЧИНДОРЖИЕВА М.П.<sup>2</sup>, СУТУРИНА Л.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия<sup>2</sup>ГАУЗ «Республиканский перинатальный центр МЗ РБ», г. Улан-Удэ, Республика Бурятия, Россия

## ORIGINAL ARTICLE

### PREVALENCE OF FEMALE INFERTILITY AMONG URBAN AND RURAL POPULATION IN BURYAT REPUBLIC

ZORIKTO YU. DARZHAEV<sup>1,2</sup>, ALINA V. ATALYAN<sup>1</sup>, MARINA P. RINCHINDORZHIYEVA<sup>2</sup>, LARISA V. SUTURINA<sup>1</sup><sup>1</sup>Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (16, Timiryazeva Street, Irkutsk, 664003), Russian Federation<sup>2</sup>Buryat Republic Perinatal Center (4a, Solnechnaya Street, Ulan-Ude, 670013), Russian Federation

## Резюме

**Цель.** Установить частоту бесплодия в браке среди городского и сельского женского населения Республики Бурятия.

**Материалы и методы.** Объектами исследования явились 2038 женщин репродуктивного возраста: 1495 женщин, проживающих в г. Улан-Удэ (826 европеоидов, 669 азиаток), рекрутированные методом случайной выборки из числа прикрепленных к женской консультации, и 543 женщины (сплошная выборка), проживающих в сельских районах Республики Бурятия (302 европеоида, 241 азиатка). Методы исследования включали анкетный опрос с последующим распределением респонденток на пять категорий в соответствии с классификационным алгоритмом (Филиппов О.С., 1999): фертильные, предполагаемо фертильные, первично бесплодные, вторично бесплодные, с неизвестной фертильностью.

**Результаты.** В целом частота бесплодия в браке в Республике Бурятия при активном выявлении составила 22,82% (95%ДИ [21,05–24,69]) и не имела существенных отличий среди европеоидов и азиаток - 21,9% (95% ДИ [19,58–24,41]) и 23,96% (95% ДИ [21,29–26,84])

соответственно ( $p=0,3$ ). У пациенток с бесплодием, вне зависимости от их расовой принадлежности, вторичная форма бесплодия встречалась чаще, чем первичная; при этом среди азиаток доля женщин с вторичным бесплодием была существенно выше, чем среди европеоидов. В популяции городского женского населения репродуктивного возраста в целом уровень бесплодия в браке составил 19,67% (95% ДИ [17,73–21,76]) и не имел существенных отличий среди европеоидов и азиаток - 18,64% (95% ДИ [16,13–21,45]) и 20,93% (95% ДИ [18,01–24,18]) соответственно ( $p=0,3$ ), при этом частота вторичного бесплодия значительно превышала уровень первичного независимо от этнической принадлежности пациенток. Среди сельского населения частота бесплодия в браке при активном выявлении составила 31,49% (95% ДИ [27,72–35,52]), без существенных отличий среди европеоидов и азиаток - 30,79% (95% ДИ [25,85–36,22]) и 32,36% (95% ДИ [26,77–38,52]), соответственно ( $p=0,7$ ). Однако, если у сельских женщин азиатской расы уровни первичного и вторичного бесплодия существенно не различались, то в популяции европеоидов частота первичного бесплодия в сравнении со

вторичным была выше. При сравнении характера распределения по группам фертильности городских и сельских женщин установлено, что уровень бесплодия в сельской популяции Республики Бурятия в целом выше, чем в городской - 31,49% и 19,67% ( $p < 0,001$ ), со значимо более высокой частотой первичного бесплодия у сельских женщин в сравнении с городскими - 19,15% и 5,35% ( $p < 0,001$ ).

**Заключение.** Частота бесплодия в браке в

Республике Бурятия, по данным популяционного исследования, не зависит от этнической принадлежности респондентов, регистрируется при активном выявлении в среднем у 22,8% опрошенных, преимущественно за счет сельских женщин, среди которых уровень бесплодия в целом достигает 31,5% и преобладает его первичная форма.

**Ключевые слова:** бесплодие, фертильность, этничность, городское и сельское население.

## Abstract

**Aim.** To determine the prevalence of female infertility among the urban and rural population of Buryat Republic.

**Materials and Methods.** We recruited 2,038 women of reproductive age: 1,495 women living in Ulan-Ude (826 Caucasians and 669 Asians) and 543 women from the rural areas (302 Caucasians and 241 Asians). We used a questionnaire (Filippov, 1999) which eventually distributed the study participants into five categories: fertile, probably fertile, with primary infertility, with secondary infertility, and with unknown fertility.

**Results.** The prevalence of female infertility in Buryat Republic was 22.82% (95% CI: 21.05-24.69), with no significant differences among Caucasians and Asians (21.9%, 95% CI: 19.58-24.41 and 23.96%, 95% CI: 21.29-26.84, respectively,  $p = 0.3$ ). Overall, secondary infertility was more common in comparison with the primary one; furthermore, the prevalence of secondary infertility was significantly higher in Asians compared to Cauca-

sians. In the urban population, the prevalence of female infertility was 19.67% (95% CI: 17.73-21.76), without significant differences among Caucasians and Asians. The prevalence of secondary infertility in urban population significantly exceeded those of primary infertility regardless of the ethnicity. Among the rural population, the prevalence of female infertility was 31.49% (95% CI: 27.72-35.52), with no significant differences between Caucasians and Asians. Notably, Caucasian females living in the rural areas had higher prevalence of primary infertility compared to the secondary infertility. Female infertility in the rural population was considerably higher than in urban population (31.49% and 19.67%,  $p < 0.001$ ), with a significantly higher frequency of primary infertility in rural women (19.15% and 5.35%,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** The prevalence of female infertility in the Buryat Republic is around 23% and depends on the area of living rather than on the ethnicity.

**Keywords:** infertility, fertility, ethnicity, urban and rural population.

◀ English

## Введение

Бесплодие в браке является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в течение последних нескольких десятилетий [1-5]. Данные официальной статистики, как правило, не отражают истинной частоты бесплодия в популяции, поскольку не все случаи бесплодия регистрируются. Поздняя диагностика бесплодия и отсроченное выяснение его причин могут быть связаны с низкой образованностью пациентов, отсутствием мотивации для обращения за медицинской помощью, ее малодоступностью или неэффективностью [6]. Одним из существенных резервов повышения эффективности лечения бесплодия является его ранняя диагностика, однако длительность бесплодия при первичной постановке

диагноза в среднем превышает 5 лет [1].

Относительно недавно сформировалось новое научное направление - этническая медицина, которая рассматривает особенности распространенности и механизмов возникновения заболеваний с учетом расовой и этнической принадлежности пациентов [7-9]. Распространенность бесплодия в браке изучалась в различных этнических и возрастных группах. В популяционном исследовании Wellons M.F показана существенно более высокая частота бесплодия у афроамериканок в отличие от женщин-европеоидов [10]. Согласно данным Rostami Dovom M. [11], суммарная частота бесплодия среди иранских женщин достигает 21,1%. По данным Meng Q. [12], в азиатской популяции частота бесплодия в браке состав-

ляет 13,6%. Установлено, что распространенность наиболее частых гинекологических заболеваний, ассоциированных с репродуктивными нарушениями, также существенно варьирует в зависимости от расы и этнической принадлежности [13]. Существенное влияние на результаты изучения особенностей заболеваний в целом и бесплодия в частности в различных этнических группах оказывают социально-экономические факторы: различия в уровне информированности пациентов, доступности специализированной медицинской помощи [6,14]. В связи с этим целесообразно проведение подобных исследований в популяциях женщин, имеющих сопоставимые условия жизни.

Бурятия - многонациональная республика, в которой проживает 963,5 тысячи человек более ста национальностей. Основными коренными жителями Республики Бурятия являются буряты, которые составляют 27,8% населения. К наиболее многочисленным национальностям относятся русские (665,5 тыс. чел. или 67,8% всего населения), украинцы (9,9 тыс. чел. - 0,98%), татары (8,2 тыс. чел. - 0,83%), белорусы (2,3 тыс. чел.), евреи (0,6 тыс. чел.). Около 40% женщин региона в настоящее время проживает в сельских условиях, однако проведенные ранее пилотные исследования позволили установить частоту и структуру бесплодия в браке только среди городского населения республики [15].

## Цель исследования

Установить частоту бесплодия в браке в основных этнических группах городского и сельского женского населения Республики Бурятия.

## Материалы и методы

Для изучения частоты бесплодия в популяциях объектами явились 2038 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет): 1495 женщин, проживающих в г. Улан-Удэ (826 европеоидов, 669 азиаток), рекрутированные методом случайной выборки с использованием генератора случайных чисел из числа прикрепленных к женской консультации, и 543 женщины (сплошная выборка), проживающих в сельских районах Республики Бурятия (пос. Хоринск и пос. Турунтаево) (302 европеоида, 241 азиатка). Подсчет мощности и объема выборки производился с использованием интерактивной программы «PS: Power and Sample Size Calculation»

версии 3.1.2 (Vanderbilt University, USA, 2014).

Анкеты включали демографические данные, сведения о семейном положении, менструальном и репродуктивном анамнезе, а также используемых средствах контрацепции.

В ходе исследования все респондентки были разделены на пять категорий в соответствии с классификационным алгоритмом (Филиппов О.С., 1999) [4]: фертильные (женщины, имевшие беременность в течение текущего года или продолжающие сохранять беременность в данное время), предполагаемо фертильные (женщины, имевшие в анамнезе беременность более 1 года назад), первично бесплодные (женщины, в анамнезе которых не было беременности, несмотря на регулярные половые контакты в течение года при условии отсутствия использования методов контрацепции), вторично бесплодные (бесплодные женщины с наличием беременности в анамнезе), с неизвестной фертильностью (женщины с отсутствием беременности в анамнезе вследствие использования методов контрацепции, и/или при условии нерегулярных половых контактов).

Статистический анализ данных проводили с применением программы Statistica 6.1 StatsoftInc., США (правообладатель лицензии - ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»). Величина уровня статистической значимости ( $p$ ) принята равной 0,05. Для проверки статистической гипотезы о равенстве двух независимых выборок использовался непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney), при сравнении более 2-х независимых групп использовался параметрический однофакторный анализ вариаций (ANOVA). Для проверки нулевой статистической гипотезы о равенстве относительных частот в двух популяциях использовался  $z$ -критерий. При анализе таблиц сопряженности  $2 \times 2$  использовались: критерий  $\chi^2$ , критерий  $\chi^2$  с поправкой Йетса (Yates corrected Chi-square), двусторонний точный критерий Фишера (two-tailed Fisher exact). Интервальная оценка долей и частот проводилась подсчетом 95% доверительных интервалов (ДИ).

В работе с пациентами соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (с поправками 2013г.), все исследования были одобрены локальным этическим комитетом.



## Результаты

Средний возраст обследованных женщин составил  $32,3 \pm 7,8$  лет. В целом частота бесплодия в браке при активном выявлении составила 22,82% (95% ДИ [21,05-24,69]). Полученные нами данные сопоставимы с результатами исследований других авторов: так, в Западной Сибири, на примере Томской области, частота бесплодия составляла 16,7-19%, а в Иркутской области - 18,9-21,3% [1, 4].

В подавляющем большинстве случаев опрошенные женщины относились к категории

предполагаемо фертильных, то есть у них более года назад наступали роды или имелись прерванные беременности. На втором месте были женщины с неизвестной фертильностью, которые или используют определенные методы контрацепции, или живут нерегулярной половой жизнью. Пациентки, страдающие бесплодием в браке, преимущественно вторичным, оказались на третьем месте. И последнее по частоте место занимали фертильные женщины, у которых в течение года наступили роды или имела прерванная беременность (таблица 1).

	Группы фертильности <i>Fertility group</i>	Всего женщин <i>Total females</i> n = 2038		Уровень значимости (z-критерий) p value (z-test)
		n	% [95% ДИ] % [95% CI]	
1	Первичное бесплодие <i>Primary infertility</i>	184	9,03 [4,21-13,78]	p1-2 = 0,00002 p1-3 = 0,009 p1-4 = 0,00002 p1-5 = 0,00002 p2-3 = 0,00002 p2-4 = 0,00002 p2-5 = 0,00002 p3-4 = 0,00002 p3-5 = 0,00002 p4-5 = 0,00002
2	Вторичное бесплодие <i>Secondary infertility</i>	281	13,79 [9,11-16,87]	
3	Фертильные <i>Fertile</i>	139	6,82 [2,35-9,72]	
4	Предполагаемо фертильные <i>Probably fertile</i>	888	43,57 [38,45-47,43]	
5	С неизвестной фертильностью <i>With unknown fertility</i>	546	26,79 [22,43-30,39]	

Таблица 1.

Распределение по группам фертильности опрошенных женщин

Table 1.

Distribution of women by groups of fertility

	Группы фертильности <i>Fertility group</i>	Европеоиды (русские) <i>Caucasians (Russians)</i> n = 1128		Азиаты (буряты) <i>Asians (Buryats)</i> n = 910		Уровень значимости (z-критерий) p value (z-test)
		n	% [95% ДИ] % [95% CI]	n	% [95% ДИ] % [95% CI]	
1	Первичное бесплодие <i>Primary infertility</i>	109	9,66 [4,87-13,97]	75	8,24 [3,23-14,39]	p = 0,3
2	Вторичное бесплодие <i>Secondary infertility</i>	138	12,23 [7,19-18,51]	143	15,71 [10,21-21,67]	p = 0,02
3	Фертильные <i>Fertile</i>	82	7,27 [2,14-12,01]	57	6,26 [2,43-9,89]	p = 0,4
4	Предполагаемо фертильные <i>Probably fertile</i>	479	42,47 [38,05-47,69]	409	44,95 [39,05-49,66]	p = 0,3
5	С неизвестной фертильностью <i>With unknown fertility</i>	320	28,37 [23,09-33,57]	226	24,84 [20,05-29,69]	p = 0,07
	Уровень значимости (z-критерий) p value (z-test)		p1-2 = 0,05 p1-3 = 0,04 p1-4 = 0,0002 p1-5 = 0,0002 p2-3 = 0,0007 p2-4 = 0,0002 p2-5 = 0,0002 p3-4 = 0,0002 p3-5 = 0,0002 p4-5 = 0,0002		p1-2 = 0,0001 p1-3 = 0,1 p1-4 = 0,0002 p1-5 = 0,0002 p2-3 = 0,0002 p2-4 = 0,0002 p2-5 = 0,0001 p3-4 = 0,0002 p3-5 = 0,0002 p4-5 = 0,0002	

Таблица 2.

Распределение женщин по группам фертильности в зависимости от их этнической принадлежности

Table 2.

Distribution of women by groups of fertility depending on their ethnicity

В целом частота бесплодия в браке при активном выявлении не имела существенных отличий среди европеоидов и азиаток - 21,9% (95% ДИ [19,58-24,41]) и 23,96% (95% ДИ [21,29-26,84]) соответственно ( $p=0,3$ ). В результате анализа полученных данных установлено, что первое место среди европеоидов и азиаток с сопоставимой частотой занимают предполагаемо фертильные женщины, на втором месте в обеих группах оказались женщины с неизвестной фертильностью. Пациентки с бесплодием, преимущественно вторичным, находились на

третьем месте вне зависимости от расовой принадлежности, при этом среди азиаток доля женщин с вторичным бесплодием была существенно выше, чем среди европеоидов. Женщины с доказанной фертильностью встречались среди опрошенных реже всего, при этом этнических отличий отмечено не было (таблица 2).

Среди обследованных городских женщин было 826 европеоидов, 669 азиаток; средний возраст составил  $31,9 \pm 6,62$  лет, а в различных этнических группах -  $31,1 \pm 4,9$  и  $32,3 \pm 5,7$  года, соответственно ( $p>0,05$ ). В целом уровень

Таблица 3.

Распределение по группам фертильности городских женщин

Table 3.

Distribution of urban women by groups of fertility

	Группы фертильности <i>Fertility group</i>	Всего женщин <i>Total females</i> n = 1495		Уровень значимости (z-критерий) <i>p value (z-test)</i>
		n	% [95% ДИ] % [95% CI]	
1	Первичное бесплодие <i>Primary infertility</i>	80	5,35 [4,31-6,62]	p1-2 = 0,00002 p1-3 = 0,5 p1-4 = 0,00002 p1-5 = 0,00002 p2-3 = 0,00002 p2-4 = 0,00002 p2-5 = 0,00002 p3-4 = 0,00002 p3-5 = 0,00002 p4-5 = 0,00002
2	Вторичное бесплодие <i>Secondary infertility</i>	214	14,32 [12,63-16,18]	
3	Фертильные <i>Fertile</i>	88	5,89 [3,89-6,99]	
4	Предполагаемо фертильные <i>Probably fertile</i>	779	52,11 [48,12-59,65]	
5	С неизвестной фертильностью <i>With unknown fertility</i>	334	22,34 [16,32-29,56]	

Таблица 4.

Распределение по группам фертильности в зависимости от этнической принадлежности опрошенных городских женщин

Table 4.

Distribution of urban women by groups of fertility depending on their ethnicity

	Группы Фертильности <i>Fertility group</i>	Европеоиды (русские) <i>Caucasians (Russians)</i> n = 826		Азиатки (бурятки) <i>Asians (Buryats)</i> n = 669		Величина значения $\chi^2$ $\chi^2$ test
		n	% [95% ДИ] % [95% CI]	n	% [95% ДИ] % [95% CI]	
1	Первичное бесплодие <i>Primary infertility</i>	41	4,9 [3,67-6,68]	39	5,8 [4,28-7,89]	$\chi^2=8,46$
2	Вторичное бесплодие <i>Secondary infertility</i>	113	13,7 [11,51-16,21]	101	15,1 [12,58-18,02]	
3	Фертильные <i>Fertile</i>	50	6,0 [4,47- 8,21]	38	5,7 [3,98-7,58]	
4	Предполагаемо фертильные <i>Probably fertile</i>	415	50,3 [44,72-57,11]	364	54,4 [49,84-61,12]	
5	С неизвестной фертильностью <i>With unknown fertility</i>	207	25,1 [19,74-32,29]	127	19,0 [11,86-25,99]	
	Уровень значимости (z-критерий) <i>p value (z-test)</i>		p1-2 = 0,00001 p1-3 = 0,3 p1-4 = 0,00001 p1-5 = 0,00001 p2-3 = 0,00001 p2-4 = 0,00001 p2-5 = 0,00001 p3-4 = 0,00001 p3-5 = 0,00001 p4-5 = 0,00001		p1-2 = 0,00001 p1-3 = 0,9 p1-4 = 0,00001 p1-5 = 0,00001 p2-3 = 0,00001 p2-4 = 0,00001 p2-5 = 0,05 p3-4 = 0,00001 p3-5 = 0,00001 p4-5 = 0,00001	

бесплодия в браке при активном выявлении у городских женщин составил 19,67% (95% ДИ [17,73–21,76]), при этом частота вторичного бесплодия значимо превышала уровень первичного (таблица 3).

Установлено, что в популяции городского женского населения репродуктивного возраста частота бесплодия в браке при активном выявлении в целом не имела существенных отличий среди европеоидов и азиаток – 18,64% (95% ДИ [16,13–21,45]) и 20,93% (95% ДИ [18,01–24,18]) соответственно ( $p=0,3$ ), при этом, независимо от этнической принадлежности пациенток, ча-

стота вторичного бесплодия значимо превышала уровень первичного (таблица 4).

Среди сельских женщин было 302 европеоида и 241 азиатка, и их средний возраст составил  $30,3 \pm 4,7$  лет и  $34,3 \pm 6,8$  года соответственно ( $p>0,05$ ). В целом частота бесплодия в браке при активном выявлении у сельского населения в Республике Бурятия составила 31,49% (95% ДИ [27,72–35,52]) (таблица 5).

Существенных отличий частоты бесплодия в целом при активном выявлении у сельского населения среди европеоидов и азиаток выявлено не было – 30,79% (95% ДИ [25,85–36,22]) и

	Группы фертильности <i>Fertility group</i>	Всего женщин <i>Total females</i> n = 543		Уровень значимости (z-критерий) <i>p value (z-test)</i>
		n	% [95% ДИ] % [95% CI]	
1	Первичное бесплодие <i>Primary infertility</i>	104	19,15 [16,06–22,68]	p1-2 = 0,002 p1-3 = 0,0004 p1-4 = 0,7 p1-5 = 0,0002 p2-3 = 0,1 p2-4 = 0,0005 p2-5 = 0,0002 p3-4 = 0,0001 p3-5 = 0,0002 p4-5 = 0,0002
2	Вторичное бесплодие <i>Secondary infertility</i>	67	12,34 [9,82–15,39]	
3	Фертильные <i>Fertile</i>	51	9,39 [5,74–14,11]	
4	Предполагаемо фертильные <i>Probably fertile</i>	109	20,07 [16,53–25,03]	
5	С неизвестной фертильностью <i>With unknown fertility</i>	212	39,04 [33,65–44,08]	

Таблица 5.

Распределение по группам фертильности сельских женщин

Table 5.

Distribution of rural women by groups of fertility

	Группы фертильности <i>Fertility group</i>	Европеоиды (русские) <i>Caucasians (Russians)</i> n = 302		Азиатки (бурятки) <i>Asians (Buryats)</i> n = 241		Уровень значимости (z-критерий) <i>p value (z-test)</i>
		n	% [95% ДИ] % [95% CI]	n	% [95% ДИ] % [95% CI]	
1	Первичное бесплодие <i>Primary infertility</i>	68	22,5 [18,16–27,57]	36	14,9 [10,96–20,02]	p = 0,03
2	Вторичное бесплодие <i>Secondary infertility</i>	25	8,3 [5,63–11,98]	42	17,4 [13,13–22,74]	p = 0,001
3	Фертильные <i>Fertile</i>	32	10,6 [6,66–14,74]	19	7,9 [4,54–11,87]	p = 0,3
4	Предполагаемо фертильные <i>Probably fertile</i>	64	21,2 [16,45–26,18]	45	18,8 [12,64–23,78]	p = 0,5
5	С неизвестной фертильностью <i>With unknown fertility</i>	113	37,4 [31,87–43,78]	99	41,0 [33,55–48,42]	p = 0,4
	Уровень значимости (z-критерий) <i>p value (z-test)</i>		p1-2 = 0,0001 p1-3 = 0,0008 p1-4 = 0,7 p1-5 = 0,0006 p2-3 = 0,3 p2-4 = 0,0008 p2-5 = 0,0002 p3-4 = 0,0003 p3-5 = 0,0002 p4-5 = 0,0001		p1-2 = 0,5 p1-3 = 0,02 p1-4 = 0,3 p1-5 = 0,0002 p2-3 = 0,001 p2-4 = 0,8 p2-5 = 0,0002 p3-4 = 0,0004 p3-5 = 0,0002 p4-5 = 0,0002	

Таблица 6.

Распределение сельских женщин по группам фертильности в зависимости от этнической принадлежности опрошенных

Table 6.

Distribution of rural women by fertility groups depending on their ethnicity

32,36% (95% ДИ [26,77–38,52]) соответственно ( $p=0,7$ ). Однако, как представлено в **таблице 6**, у обследованных сельских женщин азиатской расы уровни первичного и вторичного бесплодия при активном выявлении существенно не различались, а в популяции европеоидов частота первичного бесплодия, в сравнении со вторичным, была значимо выше.

При сравнении характера распределения по группам фертильности городских и сельских женщин установлено, что уровень бесплодия в сельской популяции Республики Бурятия в целом выше, чем в городской - 31,49% и 19,67% ( $p<0,001$ ), со значимо более высокой частотой первичного бесплодия у сельских женщин в сравнении с городскими - 19,15% и 5,35% ( $p<0,001$ ).

## Обсуждение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что при активном выявлении частота бесплодия в браке в Республике Бурятия в целом сопоставима с зарегистрированной в ходе исследований, проведенных в Западной и Восточной Сибири другими авторами [1, 4].

Хотя имеются сведения об этнических особенностях эпидемиологии бесплодия [10, 12], в нашем исследовании частота бесплодия в браке при активном выявлении не имела существенных отличий среди европеоидов и азиаток. В то же время уровень бесплодия в целом и первичного, в частности, в сельской популяции Республики Бурятия был существенно выше, чем в городской. Кроме того, при анализе структуры бесплодия нами отмечено, что в городской популяции преобладала вторичная, а в сельской - первичная форма бесплодия. Различия частоты

и структуры бесплодия у городского и сельского населения могут быть связаны, на наш взгляд, с более низким уровнем образованности и более поздней обращаемостью сельских женщин, а также меньшей доступностью и эффективностью медицинской помощи в условиях сельской местности, что подтверждается и другими исследователями [6].

Обращает на себя внимание то, что доля женщин с первичным бесплодием выше у пациенток европеоидной расы в сравнении с таковой среди азиаток. Причины отмеченных различий не очевидны, но можно предположить, что преобладание первичного бесплодия у женщин европеоидной расы может быть связано с этнически-обусловленными особенностями гинекологической заболеваемости [16].

## Заключение

Таким образом, частота бесплодия в браке в Республике Бурятия, по данным популяционного исследования, не зависит от этнической принадлежности респондентов, регистрируется при активном выявлении в среднем у 22,8% опрошенных, преимущественно за счет сельских женщин, среди которых уровень бесплодия в целом достигает 31,5% с преобладанием его первичной формы. Потенциальной причиной более высокого уровня бесплодия, как правило, первичного, у сельских женщин может быть несвоевременность оказания квалифицированной медицинской помощи при гинекологических заболеваниях, в частности, при воспалительных заболеваниях органов малого таза, что может обуславливать развитие трубно-перитонеального бесплодия, а также поздняя диагностика эндокринных причин бесплодия в сельской местности.

## Литература / References:

1. Kuz'menko ET. Clinical and epidemiological aspects of infertility in marriage. PhD Thesis Abstract, Irkutsk, 2008. 22 p. Russian (Кузьменко Е.Т. Клинико-эпидемиологические аспекты бесплодия в браке: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2008. 22 с.)
2. Ustinova TA, Artymuk NV, Vlasova VV, Pyzhov AY. Infertility in couples of Kemerovo Region. Mother and Newborn in Kuzbass. 2010; 1: 37-39. Russian (Устинова Т.А., Артымук Н.В., Власова В.В., Пыжов А.Я. Бесплодие в Кемеровской области // Мать и дитя в Кузбассе. 2010. № 1. С. 37-39.)
3. Frolova NI, Belokrinitskaya TE, Anokhova LI, Bogomazova TV. Epidemiology and causes of infertility in young female adults aged 18-25 years as a demographic characteristic of the population. Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2015; 3: 19-25. Russian (Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Анохова Л.И., Богомазова Т.В. Эпидемиология и причины бесплодия у девушек в возрасте 18-25 лет как характеристика демографического потенциала популяции // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015. № 3. С.19-25)
4. Filippov OS. Infertile marriage in Western Siberia. Doctoral Thesis Abstract. Moscow, 1999. 20 p. Russian (Филиппов О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 1999. 20 с.)
5. Whitehouse B, Hollos M. Definitions and the experience of fertility problems: infertile and sub-fertile women, childless mothers, and honorary mothers in two southern Nigerian communities. Med Anthropol Q. 2014; 28(1): 122-139.



6. Swift BE, Liu KE. The effect of age, ethnicity, and level of education on fertility awareness and duration of infertility. J Obstet Gynaecol Can. 2014; 36(11): 990-996.
7. Doyle JM. What race and ethnicity measure in pharmacologic research. J Clin Pharmacol. 2006; 46(4): 401-404.
8. Lee C. "Race" and "ethnicity" in biomedical research: how do scientists construct and explain differences in health? Soc Sci Med. 2009; 68(6): 1183-1190.
9. Winker MA. Race and ethnicity in medical research: requirements meet reality. J Law Med Ethics. 2006; 34(3): 520-525.
10. Wellons MF, Lewis CE, Schwartz SM, Gunderson EP, Schreiner PJ, et al. Racial differences in self-reported infertility and risk factors for infertility in a cohort of black and white women: the CARDIA Women's Study. Fertil Steril. 2008; 90(5): 1640-1648.
11. Rostami Dovom M, Ramezani Tehrani F, Abedini M, Amirshakeri G, Hashemi S, et al. A population-based study on infertility and its influencing factors in four selected provinces in Iran (2008-2010). Iran J Reprod Med. 2014; 12(8): 561-566.
12. Meng Q, Ren A, Zhang L, Liu J, Li Z, et al. Incidence of infertility and risk factors of impaired fecundity among newly married couples in a Chinese population. Reprod Biomed Online. 2015; 30(1): 92-100.
13. Jacoby VL, Fujimoto VY, Giudice LC, Kuppermann M, Washington AE. Racial and ethnic disparities in benign gynecologic conditions and associated surgeries. Am J Obstet Gynecol. 2010; 202(6): 514-521.
14. Huddleston HG, Cedars MI, Sohn SH, Giudice LC, Fujimoto VY. Racial and ethnic disparities in reproductive endocrinology and infertility. Am J Obstet Gynecol. 2010; 202(5): 413-419.
15. Rinchindorzhieva MP, Kolesnikov SI, Suturina LV, Labigina AV, Darzhayev ZJ, et al. Epidemiology of women infertility among urban population of the Republic of Buryatia. Acta Biomedica Scientifica. 2011; 4-2: 295-298. Russian (Ринчиндоржиева М.П., Колесников С.И., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Даржаев З.Ю. и др. Эпидемиология женского бесплодия городского населения Республики Бурятия // Acta Biomedica Scientifica. 2011. № 4-2. С. 295-298.)
16. Tsyrenov TB, Darzhayev ZYu, Suturina LV, Labygina AV, Pavlova VP, et al. Hormone-dependent gynecological diseases in infertile women from main ethnic groups of Buryat Republic. Acta Biomedica Scientifica. 2013; 4(92): 74-76. Russian (Цыренов Т.Б. Даржаев З.Ю., Сутурина Л.В., Лабыгина А.В., Павлова В.П. и др. Гормональнозависимые гинекологические заболевания у бесплодных женщин основных этнических групп Республики Бурятия // Acta Biomedica Scientifica. 2013. № 4 (92). С. 74-76.)

## Сведения об авторах

**Даржаев Зорикто Юрьевич**, кандидат медицинских наук, заведующий отделом охраны репродуктивного здоровья ГАОУЗ «Республиканский перинатальный центр МЗ РБ», г. Улан-Удэ, Россия

**Вклад в статью:** планирование исследования, набор клинического материала и интерпретация результатов исследования, написание статьи

**Аталян Алина Валерьевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории социально значимых инфекций ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия  
**Вклад в статью:** статистический анализ и интерпретация результатов

**Ринчиндоржиева Марина Петровна**, кандидат медицинских наук, заведующая оргметодотделом ГАОУЗ «Республиканский перинатальный центр МЗ РБ», г. Улан-Удэ, Россия

**Вклад в статью:** набор клинического материала и интерпретация результатов исследования

**Сутурина Лариса Викторовна**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск, Россия

**Вклад в статью:** теоретическое обоснование, руководство и планирование исследования, интерпретация результатов исследования, написание статьи

## Корреспонденцию адресовать:

Сутурина Лариса Викторовна  
664003, Иркутск, ул. Тимирязева, 16  
E-mail: lsuturina@mail.ru

## Authors

**Dr. Zorikto Yu. Darzhayev**, PhD, Head of the Department of Reproductive Health Protection, Buryat Republic Perinatal Center, Ulan-Ude, Russian Federation

**Contribution:** conceived and designed the study; collected and analyzed the clinical data; wrote the manuscript.

**Dr. Alina V. Atalyan**, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Socially Significant Infections, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation  
**Contribution:** performed the statistical analysis.

**Dr. Marina P. Rinchindorzhieva**, MD, PhD, Head of the Department of Organization and Methods, Buryat Republic Perinatal Center, Ulan-Ude, Russian Federation  
**Contribution:** collected and analyzed the clinical data.

**Dr. Larisa V. Suturina**, MD, PhD, Head of the Department of Reproductive Health, Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems, Irkutsk, Russian Federation  
**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the manuscript.

## Corresponding author:

Dr. Larisa V. Suturina,  
Timiryazeva Street 16, Irkutsk, 664003, Russian Federation  
E-mail: lsuturina@mail.ru

**Acknowledgements:** There was no funding for this project.

Статья поступила: 13.07.17 г.

Принята к печати: 24.11.17г.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-4-22-26

# ХАРАКТЕРИСТИКА ДИНАМИКИ ОБЪЁМОВ И СТРУКТУРЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ОРГАНОВ ПРИ ИЗОЛИРОВАННОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ ТРАВМЕ ЗА ДВАДЦАТИЛЕТНИЙ ПЕРИОД

ПОДОЛУЖНЫЙ В.И.<sup>1</sup>, ООРЖАК О.В.<sup>2</sup>, РАДИОНОВ И.А.<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия<sup>2</sup>ГАОУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия

## ORIGINAL ARTICLE

## DIAGNOSIS OF ABDOMINAL TRAUMA IN KEMEROVO: 20-YEAR EXPERIENCE

VALERIY I. PODOLUZHNYI<sup>1</sup>, ORLAN V. OORZHAK<sup>2</sup>, IGOR A. RADIONOV<sup>1</sup><sup>1</sup>Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation<sup>2</sup>Regional Clinical Emergency Hospital (22, Nikolaya Ostrovskogo Street, Kemerovo, 650099), Russian Federation

### Резюме

**Цель.** Определить объём и структуру госпитализаций в мирное время по экстренным показаниям в хирургическое отделение №1 ГАОУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» пациентов с изолированной абдоминальной травмой за последние 20 лет.

**Материалы и методы.** Проведен сравнительный анализ объёмов и структуры госпитализаций и лечения больных с изолированной абдоминальной травмой за 1997-2016 годы. Статистическая обработка проводилась с использованием компьютерной программы IBM SPSS Statistica версия 24 и непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскала-Уоллиса.

**Результаты.** Всего пролечено за 20 лет 2207 человек. Закрытые повреждения составили 37,2%, открытые - 62,8%, проникающие -

51,4%. Повреждения паренхиматозных органов было в 54,9%, полых - в 34,3%, брыжеечных и крупных внеорганных сосудов - в 9,8% случаев. И реже всего (1-2%) выявлялась травма забрюшинно расположенных отделов 12-перстной кишки, поджелудочной железы и почек.

**Заключение.** Общее количество пролеченных за последние 10 лет уменьшилось по сравнению с предыдущим десятилетием на 36,9%. В среднем выявлено снижение на 30-40% открытых и закрытых травматических повреждений полых и паренхиматозных органов. Значительное снижение повреждений поджелудочной железы (42,9%), 12-перстной кишки, почек и крупных внеорганных сосудов (более 60%) Уменьшение числа травмированных произошло на фоне некоторого увеличения населения города.

**Ключевые слова:** абдоминальная травма, повреждения органов живота.

### English ►

### Abstract

**Aim.** To analyze a 20-year experience of Regional Clinical Emergency Hospital with regard to the diagnosis of abdominal trauma.

**Materials and Methods.** We compared the extent and localization of both blunt and penetrating abdominal trauma in 2207 patients admitted to our hospital during 1997-2016.

**Results.** In 2007-2016, an incidence of abdominal trauma reduced by 36.9% compared to 1997-2006. A particular decrease (around 60%) in incidence was found regarding pancreatic, duodenal, kidney, and large vessel injury. Expectedly, penetrating abdominal trauma prevailed over the blunt abdominal trauma (62.8% and 37.2%, respectively). Parenchymal and hollow organs were injured in 54.9% and 34.3% of

patients, respectively, while mesenteric and large vessels were damaged in 9.8% of cases. Retroperitoneal trauma was identified in 1-2% of the patients.

**Conclusion.** In Kemerovo, a moderate reduc-

tion of abdominal trauma incidence is currently observed.

**Keywords:** abdominal trauma, urban settings, retroperitoneal trauma.

## Введение

Абдоминальная травма – одна из актуальных проблем ургентной абдоминальной хирургии. Повреждение внутренних органов брюшной полости в мирное время наблюдается в 1,5-4,4% от всех травмированных. Анализ литературы последнего десятилетия, посвящённой абдоминальной травме, указывает на то, что она является одной из основных причин смерти среди всех возрастных групп [1], главной причиной смертности среди населения в возрасте до 35 лет во всём мире [2]. Причём дорожно-транспортные происшествия (ДТП) являются основной причиной смерти у детей и взрослых [3, 4]. На долю пожилых пациентов приходится только 10-12 % от всех пострадавших [5]. При политравме повреждения органов брюшной полости лидируют по причинам летальных исходов [6].

В публикациях освещаются причины повреждений, отмечается, что в 28% наблюдается политравма [7,8]. Значительное число исследований посвящено вопросам современной диагностики и лечению травмированных [9-15], частоте повреждений паренхиматозных [16-18] и полых [19] органов, отмечено, что редко повреждаются поджелудочная железа, желчный пузырь и органы мочевыделительной системы [8, 20, 21]. В работах мы не нашли данных об объёмах и структуре госпитализируемых с изолированной абдоминальной травмой в динамике, нет сравнительного анализа этих показателей за последние десятилетия.

## Цель исследования

Определить объём и структуру госпитализаций по экстренным показаниям в хирургическое отделение № 1 ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» г. Кемерово больных с изолированной абдоминальной травмой за последние 20 лет.

## Материалы и методы

Проанализированы годовые отчёты хирургического отделения ГАУЗ КО «Областная клини-

ческая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» за 20 лет. Проведен сравнительный анализ объёмов и структуры госпитализаций и лечения больных с абдоминальной травмой за 1997-2016 годы. Критерий включения - изолированная травма живота. Критерий исключения - сочетанная травма и политравма. Оценено в сравнительном аспекте за два десятилетия среднее ежегодное число пролеченных с закрытыми, открытыми и проникающими ранениями живота, повреждениями паренхиматозных, полых и забрюшинно расположенных органов, брыжеечных и крупных внеорганных сосудов. Статистическая обработка проводилась с использованием компьютерной программы IBM SPSS Statistica версия 24 и непараметрических критериев Манна-Уитни и Краскала-Уоллиса.

## Результаты и обсуждение

Общее количество пролеченных за 20 лет – 2207 человек (1353 пациента в первое и 854 – во второе десятилетие). Закрытые повреждения составили 37,2%, открытые 62,8%, проникающие (в 95% ножевые ранения) 51,4% от общего числа находившихся на лечении пациентов. При этом из всех травм внутренних органов на повреждения паренхиматозных приходилось 54,9%, полых 34,3%. Лидировали при проникающих ранениях повреждения кишечника и желудка. При тупой травме живота разрывы селезёнки составили 28,5% от всех повреждений, печени - 22,9%. Реже всего травмировались 12-перстная кишка (1%), поджелудочная железа (1,6%) и почка (1,9%). На повреждения брыжеечных и крупных внеорганных сосудов приходилось 9,8%. ДТП явились причиной травмирования пациентов в 30% случаев.

Общее количество пролеченных за последние десять лет уменьшилось по сравнению с предыдущим десятилетием на 36,9% (таблица 1). При этом следует отметить, что уменьшение числа травмированных произошло на фоне некоторого увеличения населения города (прирост населения г. Кемерово за изучаемый период составил 43900 человек).

Таблица 1.

Среднегодовая госпитализация больных с изолированной абдоминальной травмой по десятилетиям

Table 1.

Average hospital admission rate of the patients with abdominal trauma during the last two decades

Годы/показатели <i>Year/value</i>	1997-2006 <i>n = 10</i>	2007-2016 <i>n = 10</i>	p <i>p value</i>
Всего <i>Total</i> ( <i>M ± m</i> )	135,3±11,4	85,4±11,0	0,011
Открытые повреждения <i>Penetrating abdominal trauma</i> ( <i>M ± m</i> )	85,3±5,8	53,3±8,2	0,005
Закрытые повреждения <i>Blunt abdominal trauma</i> ( <i>M ± m</i> )	49,8±7,1	32,3±3,5	0,035
Проникающие ранения <i>Deeply penetrating abdominal trauma</i> ( <i>M ± m</i> )	72,1±4,4	41,4±5,2	0,0001
Повреждения желудка и кишечника <i>Gastrointestinal injury</i> ( <i>M ± m</i> )	30,1±2,5	18,0±2,2	0,004
Повреждения селезёнки <i>Splenic injury</i> ( <i>M ± m</i> )	22,8±1,7	17,1±1,6	0,015

Примечание: М – выборочная средняя, m – ошибка средней, n – объём выборки, p – достигнутый уровень значимости

M is for mean, m is for standard error of the mean, n is for sample size

За последнее десятилетие в сравнении с предыдущим на треть снизилось число пациентов с закрытыми и открытыми травмами живота, изолированными повреждениями органов брюшной полости. Наибольшее снижение приходится на проникающие ранения и повреждения желудка и кишечника (40,2%), повреждения брыжеечных и крупных внеорганных сосудов (60,6%), поджелудочной железы (42,9%), 12-перстной кишки (60%), почек (63,2%). Средние показатели летальности по десятилетиям составили соответственно 5,6 и 6,1%.

Причинами снижения числа госпитализаций пациентов с изолированной абдоминальной травмой на фоне возрастающего числа жителей и количества автомобилей в городе (за последние 10 лет ежегодно в среднем регистрируется на территории города около 5000 новых автомобилей) могут быть несколько факторов. Мы бы отнесли к ним снижение употребления населением алкоголя. Употребление чистого алкоголя в России на душу населения за последние 7 лет сократилось с 18 до 13,5 литров. Снижение числа изолированных повреждений связано и с изменением со-

отношения в сторону возросшего числа пациентов с тяжелой сочетанной травмой и поли-травмой, о чём сообщают многие авторы [22-24].

## Заключение

1. Закрытые изолированные повреждения живота за 20 лет составили 37,2 % от числа всех пролеченных пациентов, открытые - 62,8 %, проникающие - 51,4 %. Повреждение паренхиматозных органов было в 54,9 %, полых - в 34,3 %, брыжеечных и крупных внеорганных сосудов - в 9,8 % случаев. Травмы 12-перстной кишки, поджелудочной железы и почек не превышали в структуре 2%.

2. Общее количество пролеченных с изолированной абдоминальной травмой за последние 10 лет уменьшилось по сравнению с предыдущим десятилетием на 36,9 %. На 30-40% выявлено снижение открытых и закрытых травматических повреждений полых и паренхиматозных органов. На 40-60 % снизилось число пациентов с повреждениями поджелудочной железы, 12-перстной кишки, почек и крупных внеорганных сосудов.



## Литература / References:

1. Singh RP, Garg N, Nar AS, Mahajan A, Mishra A, Singh J, et al. Role of Amylase and Lipase Levels in Diagnosis of Blunt Trauma. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(2): 20-23.
2. Ahmed Z, Nabir S, Ahmed MN, Al Hilli S, Ravikumar V, Momin UZ. Renal Artery Injury Secondary to Blunt Abdominal Trauma - Two Case Reports. *Pol J Radiol*. 2016; 81: 572-577.
3. Kundal VK, Debnath PR, Sen A. Epidemiology of Pediatric Trauma and its Pattern in Urban India: A Tertiary Care Hospital-Based Experience. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2017; 22(1): 33-37.
4. Gönüllü D, Ilgun S, Gedik ML, Demiray O, Öner Z, Er M, et al. Gastrointestinal Injuries in Blunt Abdominal Traumas. *Chirurgia*. 2015; 110(4): 346-350.
5. Braun BJ, Holstein J, Fritz T, Veith NT, Herath S, Mörsdorf P, et al. Polytrauma in the elderly: a review. *EFORT Open Rev*. 2017; 1(5): 146-151.
6. Chrysou K, Halat G, Hokscho B, Schmid RA, Kocher GJ. Lessons from a large trauma center: impact of blunt chest trauma in polytrauma patients-still a relevant problem? *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2017; 25(1): 42.
7. Khairullin AA. Analysis of traumatic injuries of abdominal organs in specialized department. *Smolensk Medical Almanac*. 2016. 1: 271-273. Russian (Хайруллин А.А. Анализ травматических повреждений органов брюшной полости в специализированном отделении // Смоленский медицинский альманах. 2016. № 1. С. 271-273.)
8. Agalaryan AKh, Shatalin AV. Diagnostics and treatment of urinary system injuries in patients with polytrauma. *Polytrauma*. 2012; 4: 35-39. Russian (Агаларян А.Х., Шаталин А.В. Диагностика и лечение повреждений органов мочевыделительной системы у пострадавших с политравмой // Политравма. 2012. № 4. С. 35-39.)
9. Justin V, Fingerhut A, Uranues S. Laparoscopy in Blunt Abdominal Trauma: for Whom? When? and Why? *Curr Trauma Rep*. 2017; 3(1): 43-50.
10. Vafaei A, Heidari K, Saboorizadeh A, Shams Akhtari A. Diagnostic Accuracy of Abdominal wall Ultrasonography and Local Wound Exploration in Predicting the Need for Laparotomy following Stab Wound. *Emerg (Tehran)*. 2017; 5(1): e34.
11. Bhakta A, Magee DS, Peterson MS, O'Mara MS. Angioembolization is necessary with any volume of contrast extravasation in blunt trauma. *Int J Crit Illn Inj Sci*. 2017; 7(1): 18-22.
12. Tsap NA, Komarova SJ, Ogarkov IP, Chukreev VI, Potapenko JV. Trauma of abdominal and retroperitoneal organs in children: Optimisation of diagnostics and treatment. *The Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Resuscitation Science*. 2010; 1: 104-107. Russian (Цап Н.А., Комарова С.Ю., Огарков И.П., Чукуев В.И., Потапенко Ю.В. Травматические повреждения органов брюшной полости и забрюшинного пространства у детей: оптимизация диагностики и лечения // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2010. № 1. С. 104-107.)
13. Hubutiya MSh, Rogal ML, Yartsev PA, Gulyayev AA, Tlibekova MA, Chernish OA, et al. Laparoscopy possibilities in the treatment of patients with abdominal trauma. *Bulletin of Surgical Gastroenterology*. 2012. 3: 74-80. Russian (Хубутия М.Ш., Рогаль М.Л., Ярцев П.А., Гуляев А.А., Тлибекова М.А., Черныш О.А. и др. Возможности видеолaparоскопии при лечении пострадавших с травмой живота // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2012. № 3. С. 74-80.)
14. Mustafakulov IB, Murtazaev ZI, Sherbekov UA, Dusiyarov MM, Rakhmatova LT. Modern possibilities of diagnostics and treatment of combined abdominal traumas // *National Association of Scientists*. 2016; 3-1(19): 48-50. Russian (Мустафакулов И.Б., Муртазаев З.И., Шербеков У.А., Дусяи-  
ров М.М., Рахматова Л.Т. Современные возможности диагностики и лечения сочетанной травмы живота // Национальная ассоциация ученых. 2016. № 3-1(19). С. 48-50.)
15. Dorovskikh GN, Degovcov EN, Sedelnikov SS, Kozhedub SA. Complex diagnostics of damages of abdominal cavity organs at the polytrauma. *Radiology and Practice*. 2013; 3: 4-14. Russian (Доровских Г.Н., Деговцов Е.Н., Седельников С.С., Кожедуб С.А. Комплексная диагностика повреждений органов брюшной полости при политравме // Радиология - практика. 2013. № 3. С. 4-14.)
16. Hamidian Jahromi A, Migliaro M, Romano M, Sangster G. Delayed Splenic Rupture; Normal Appearing Spleen on the Initial Multidetector Computed Tomography (MDCT) Can Sometimes Be Misleading. *Trauma Mon*. 2016; 21(5): e24465.
17. Muhin AS, Otdelnov LA, Simutis IS, Prilukov DB. Abdominal trauma: the analysis of lethality for the correction of diagnostic and treatment protocols. *MediAl Journal*. 2014; 1(11): 11-13. Russian (Мухин А.С., Отдельнов Л.А., Симутис Ионес Стасио, Прилуков Д.Б. Травма живота: анализ летальности для коррекции диагностико-лечебных протоколов // Журнал МедиАль. 2014. № 1 (11). С. 11-13.)
18. Broska CA, Linhares AC, Luz AM, Naufel CR, DE-Oliveira MS, Benção AL, et al. Profile of renal trauma victims treated at a university hospital in Curitiba. *Rev Col Bras Cir*. 2016; 43(5): 341-347.
19. Naiem AA, Taqi KM, Al-Kendi BH, Al-Qadhi H. Missed Gastric Injuries in Blunt Abdominal Trauma: Case report with review of literature. *Sultan Qaboos University Medical J*. 2016; 16(4): e508-510.
20. Addison P, Iurcotta T, Amodu LI, Crandall G, Akerman M, Galvin D, et al. Outcomes following operative vs. non-operative management of blunt traumatic pancreatic injuries: a retrospective multi-institutional study. *Burns Trauma*. 2016; 4: 39.
21. Ruiz-Clavijo D, Rullan M, Casi M, Urman JM. Gallbladder perforation after closed thoracoabdominal trauma, diagnosed and treated by ERCP. *Rev Esp Enferm Dig*. 2017; 109(4): 284-285.
22. Tulupov AN, Besaev GM, Sinenchenko GI, Afonchikov VS, Taniya SSh. Polytrauma in motor vehicle accidents: solved and unsolved problems in St-Petersburg. *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. 2015; 2: 30-35. Russian (Тулунов А.Н., Бесаев Г.М., Сinenchenko Г.И., Афончиков В.С., Тания С.Ш. Политравма при дорожно-транспортных происшествиях: решенные и нерешенные проблемы в условиях Санкт-Петербурга // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2015. № 2. С. 30-35.)
23. Matveev RP, Gudkov SA, Bragina SV. Organization Aspects of Medical Care Delivery to Casualties with Road Traffic Accident Polytraumas. *Literature Review. Emergency Medicine*. 2015; 4 (92): 45-48. Russian (Матвеев Р.П., Гудков С.А., Брагина С.В. Организационные аспекты оказания медицинской помощи пострадавшим с дорожно-транспортной политравмой: обзор литературы // Медицина катастроф. 2015. № 4 (92). С. 45-48.)
24. Lapshin DV, Berezka NI, Litovchenko VA, Garyachy YeV. Determination of the Optimal Surgical Approach in Long Bones Fractures Based on Objective Methods of Assessing the Severity of Polytrauma (Literature Review). *Trauma*. 2014; 3 (15): 121-124. Russian (Лапшин Д.В., Березка Н.И., Литовченко В.А., Гарячий Е.В. Определение оптимальной хирургической тактики при переломах длинных костей с учетом объективных методов оценки тяжести политравмы (обзор литературы) // Травма. 2014. Т. 15, № 3. С. 121-124.)

### Сведения об авторах

**Подолужный Валерий Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** разработка дизайна исследования, анализ и написание статьи.

**Ооржак Орлан Валерьевич** – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением ГАУЗ КО «Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** подготовка и обработка годовых отчётов, их анализ.

**Радионов Игорь Александрович** – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** написание статьи.

#### Корреспонденцию адресовать:

Подолужный Валерий Иванович  
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а  
E-mail: pvi2011@mail.ru

Статья поступила: 14.11.17г.

Принята в печать: 24.11.17г.

### Authors

**Prof. Valeriy I. Podoluzhnyi**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** conceived and designed the study; wrote the article.

**Dr. Orlan V. Oorzhak**, MD, PhD, Head of the Surgical Unit, Regional Clinical Emergency Hospital, Kemerovo. Russian Federation

**Contribution:** collected and analyzed the data.

**Prof. Igor A. Radionov**, MD, PhD, Professor, Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** wrote the article.

#### Corresponding author:

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

**Acknowledgements:** There was no funding for this project.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-4-27-33

# ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И СОСТОЯНИЯ ПЛОДОВ У РОЖЕНИЦ СО СВЕРХРАННИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ

ЛЕБЕДЕВА А.В., ЗОТОВА О.А., ЧЕРНЯЕВА В.И.

<sup>1</sup>ГБУЗ КО «Кемеровский Клинический Консультативно-Диагностический Центр», Поликлиника №2, г. Кемерово, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

## ORIGINAL ARTICLE

## PREGNANCY COURSE AND FETAL CONDITIONS IN WOMEN WITH EXTREMELY PREMATURE BIRTH

ANASTASIA V. LEBEDEVA, OLGA A. ZOTOVA, VALENTINA I. CHERNYAEVA

<sup>1</sup>Kemerovo Clinical Diagnostic Centre (53/1, Oktyabr'skiy Prospekt, Kemerovo, 650066), Russian Federation<sup>2</sup>Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

### Резюме

**Цель.** Изучить особенности течения беременности и исходы сверхранных преждевременных родов.

**Материалы и методы.** Дизайн исследования: ретроспективное типа «случай-контроль». В исследование включены 100 женщин, родоразрешенных в ГБУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр имени Л.А. Решетовой» за 2014-2015 гг. и их 100 новорожденных. I группу (наблюдения) составили 50 пациенток со сверхранными преждевременными родами (ПР) и 50 их новорожденных, II группу (сравнения) составили 50 женщин со срочными родами и 50 их новорожденных. Средний возраст пациенток I группы составил  $30,66 \pm 1,90$  лет, во II группе –  $29,59 \pm 1,40$  лет ( $p=0,07$ ).

**Результаты.** Особенности течения беременности у женщин со сверхранными ПР являлись высокая частота угрожающего выкидыша в ранних сроках беременности (56%); родового излития околоплодных вод (42%); предлежания плаценты (36%); многоводия (22%), бактериального вагиноза (22%); преэклампсии (8%). Особенности ведения этих пациенток являлись высокая частота

применения глюкокортикоидов для профилактики РДС плода (72%); гестагенов (28%); токолитиков (8%), разгрузочного акушерского pessaria (8%). Новорожденные с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) имели закономерно меньшие антропометрические показатели, большую частоту асфиксии и, как правило, нуждались в респираторной поддержке продолжительностью в среднем 12 суток. 68% новорожденных с ЭНМТ имели врожденные пороки развития, среди которых в половине случаев регистрировались пороки сердца.

**Заключение.** Особенности течения беременности у женщин со сверхранными преждевременными родами являются высокая частота акушерских осложнений, а также назначения медикаментозной терапии и длительного пребывания в стационаре. Новорожденные с ЭНМТ характеризуются высокой частотой асфиксии, пороков развития и потребности в респираторной поддержке.

**Ключевые слова:** экстремально низкая масса тела новорожденного, врожденные пороки развития, сверхранные преждевременные роды.

English ►

## Abstract

**Aim.** To study the course of pregnancy in women having an extremely premature labor.

**Materials and Methods.** We recruited 100 women who delivered in Kemerovo Regional Perinatal Centre during 2014-2015 following stratification into two equal groups (n = 50): with extremely premature labor and with urgent delivery.

**Results.** Women with extremely premature labor had a high prevalence of threatened miscarriage (56%), preterm premature rupture of membranes (42%), placenta previa (36%), polyhydramnios (22%), bacterial vaginosis (22%), and pre-eclampsia (8%). These patients were prescribed to

glucocorticoids (72%), progestogens (28%), tocolytics (8%), and cervical pessary (8%). Newborns with extremely low birth weight (ELBW) had higher prevalence of asphyxia and required a respiratory support on average of 12 days. A majority (68%) of newborns with ELBW had congenital malformations, particularly congenital heart disease (34% of newborns with ELBW).

**Conclusion.** Women with extremely premature labor are characterized by a high prevalence of pregnancy complications. Newborns with ELBW frequently have asphyxia, congenital malformations, and demand a longer respiratory support.

**Keywords:** extremely low birth weight, congenital malformations, extremely premature birth.

## Введение

За последние 40 лет в мире не прослеживается тенденция к снижению числа преждевременных родов. Частота невынашивания возрастает, особенно в связи с неразвивающейся беременностью [1]. По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире ежегодно происходит 14870000 преждевременных родов, около 15 миллионов детей рождаются преждевременно [1-3]. Как минимум каждый десятый ребенок (11,1%) рождается раньше положенного срока [4]. Ведущими причинами преждевременных родов являются: инфекционный процесс - 30-40%, аномалия расположения плаценты - 30,8-62,1%, преждевременное излитие околоплодных вод - 19,8%, истмико-цервикальная недостаточность с последующим пролабированием и инфицированием оболочек плодного пузыря - 14-65,3% случаев [1, 2].

На долю недоношенных детей приходится до 70% ранней неонатальной смертности и до 65-75% детской смертности [5, 6]. Перинатальная смертность при преждевременных родах составляет около 10 случаев на 1000 родившихся, а 70% потерь приходится именно на новорожденных с массой тела в диапазоне от 500 до 1000 г [7]. Мертворождаемость при преждевременных родах в 8-13 раз выше, чем при родах в срок. В структуре причин перинатальной смертности значимую долю (19-24%) составляют врожденные аномалии [7]. В европейских странах только 2% новорожденных имеют те или иные врожденные пороки развития (ВПР). В мире, согласно данным ВОЗ, около 3% или один ребенок из 33 имеет ВПР.

В России статистика не отличается от общемировой: частота ВПР составляет примерно 3%. За 13 лет, начиная с 2000 года, частота ВПР и хромосомных аномалий в России выросла почти вдвое – на 75,5%. Наиболее тяжелыми ВПР для ребенка, его семьи и общества считают дефекты развития нервной трубки, синдром Дауна и пороки сердца. Самыми распространенными в мире ВПР являются пороки сердца [8].

Несмотря на все усилия научного и практического акушерства, частота преждевременных родов за последнее десятилетие не снижается. При этом следует учитывать тот факт, что в последние годы увеличилось количество женщин, входящих в группу риска по развитию преждевременных родов, к которым относятся пациентки с рубцом на матке, экстрагенитальной патологией. Значительная роль в отсутствии тенденции к снижению количества преждевременных родов принадлежит широкому внедрению вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), интрацитоплазматическая инъекция сперматозоида в яйцеклетку, Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ИКСИ), стимуляция овуляции), в связи с чем выросло количество многоплодных беременностей, являющихся фактором риска преждевременного прерывания беременности. При этом заболеваемость и смертность у недоношенных детей при многоплодии в 4-11 раз выше, чем при развитии преждевременных родов одним плодом [1, 2]. Также следует отметить ухудшение экологии, увеличение количества мигрантов, что способствует повышению количества преждевременных родов.

Преждевременные роды - многофакторный процесс. Этиология и патогенез преждевременных родов до конца не изучены. Преждевременные роды в 22-27 недель беременности (масса плода от 500 до 1000г) чаще всего обусловлены истмико-цервикальной недостаточностью, инфицированием нижнего полюса плодного пузыря и преждевременным его разрывом. Преждевременные роды при сроке гестации 28-33 недель (масса плода 1000-1800 г) и преждевременные роды при сроке гестации 34-37 недель (масса плода 1900-2500 г и более) обусловлены разнообразными причинами: возрастом женщины (до 20 лет и старше 35 лет), преэклампсией, многоплодной беременностью и др. Наибольшая частота прерывания беременности приходится на сроки 34-37 недель беременности, тогда как в сроки беременности 22-27 недель этот показатель в 12 раз ниже. Высокая заболеваемость и смертность недоношенных новорожденных отмечается в ранних сроках - 22-33 недель гестации [9].

Беременность и сами преждевременные роды сопровождаются значительным числом осложнений, а исходы для матери и плода - повышенным уровнем репродуктивных потерь. Именно преждевременные роды определяют уровень перинатальной заболеваемости и смертности. Проблема преждевременных родов приобретает огромную социальную значимость, учитывая высокую стоимость выхаживания детей низкой массы [9].

Социальный аспект проблемы преждевременных родов, осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек, в настоящее время широко обсуждается, так как выхаживание глубоко недоношенных новорожденных связано с большими экономическими затратами, а также высокой долей таких детей среди инвалидов детства [10].

Проведен анализ исходов беременностей, осложненных преждевременным разрывом плодных оболочек в 22-36 недель в зависимости от длительности безводного периода. Выявлено что женщины с преждевременным разрывом плодных оболочек при недоношенной беременности и безводным периодом более 7 суток чаще страдают анемией и острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) во время настоящей беременности. Пациентки с безводным периодом более 7 суток относительно женщин с меньшей продолжительностью безводного периода характеризова-

лись более высокой частотой оперативных родов, потребностью в респираторной поддержке новорожденных, реализацией внутриутробной инфекции в виде конъюнктивита и энцефалита. Длительность госпитализации и респираторной поддержки, а также частота врожденной пневмонии не зависели от продолжительности безводного периода. Новорожденные от женщин в группе с безводным периодом менее 2 суток относительно более продолжительного безводного периода нуждались в более продолжительной респираторной поддержке. Таким образом, подход к выбору продолжительности пролонгирования беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности должен быть индивидуальным, однако его увеличение более 7 суток должно быть строго обоснованным и проводиться под четким контролем [11].

Частота преждевременных родов в мире колеблется от 5 до 10%. Вместе с тем, в 40-50% случаев причину преждевременных родов установить не удастся. Известно, что женщины с преждевременными родами составляют группу риска высоких репродуктивных потерь [9]. В последнее время особый интерес представляет поиск предикторов преждевременных родов, для того чтобы выявить группы риска по развитию этого осложнения и предупредить его развитие, что является фундаментом для данного исследования.

## Цель исследования

Изучить особенности течения беременности и исходы сверхранных преждевременных родов.

## Материалы и методы

Дизайн исследования: ретроспективное типа «случай-контроль». В исследовании выявлено 100 женщин, родоразрешенных в ГБУЗ КО «Областной клинический перинатальный центр имени Л.А. Решетовой» за 2014-2015 гг., и 100 новорожденных.

I группу (группу наблюдения) составили 50 пациенток со сверхранными ПР, II (группу сравнения) - 50 женщин, родоразрешенных в срок.

Критерии включения в I группу: сверхранние ПР (срок беременности от 22 до 28 недель), масса тела новорожденного от 500 до 1000 г; критерии исключения из I группы: срочные роды, масса тела новорожденного более 2500 граммов.



Критерии включения во II группу: срочные роды, масса тела новорожденного более 2500 граммов; критерии исключения из II группы: масса тела новорожденного менее 2500 граммов, ПР.

Исследование осуществлялось согласно этическим стандартам в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России № 266 от 19.06.2003 г. с обязательным информированным согласием исследуемых.

Изучены данные анамнеза, особенности течения беременности, исходы родов и состояние здоровья новорожденных детей.

Статистическая обработка материала проводилась с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11), а также Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177). Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. В зависимости от вида распределения применялись различные алгоритмы статистического анализа. Для представления качественных признаков использовали относительные показатели (доли, %). По каждому признаку в сравниваемых группах определили среднюю арифметическую величину (М), ошибку (m). Проверку гипотезы о равенстве генеральных средних в двух сравниваемых группах проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок. Сравнение полученных результатов между

Таблица 1.

Особенности течения беременности у женщин со сверхранними преждевременными родами

Table 1.

Features of pregnancy course in women with extremely premature labor

Показатель <i>Feature</i>	I группа <i>Extremely premature labor</i> n = 50	II группа <i>Urgent delivery</i> n = 50	p <i>p value</i>
Профилактика РДС плода, % <i>Prevention of fetal respiratory distress, %</i>	72%	0%	< 0,0001
Преэклампсия, % <i>Pre-eclampsia, %</i>	8%	2%	0,359
Угрожающий выкидыш, % <i>threatened miscarriage, %</i>	56%	12%	< 0,0001
Дородовое излитие околоплодных вод (ДИОВ), % <i>Preterm premature rupture of membranes, %</i>	42%	8%	0,0002
Безводный период, мин <i>Anhydrous period, min</i>	572,96±315,72	324,0±90,95	0,133
Назначение токолитиков, % <i>Administration of tocolytics, %</i>	8%	0%	0,126
Применение разгрузочного акушерского пессария, % <i>Use of cervical pessary, %</i>	8%	2%	0,3594
Бактериальный вагиноз, % <i>Bacterial vaginosis, %</i>	22%	6%	0,0437
Многоводие, % <i>Polyhydramnios, %</i>	22%	0%	0,0014
Терапия гестагенами, % <i>Administration of progestogens, %</i>	28%	12%	0,0802
Предлежание плаценты, % <i>Placenta previa, %</i>	36%	10%	0,0044

группами определяли с помощью t - критерия Стьюдента, анализа таблиц сопряженности ( $\chi$ ). Нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Особенности течения беременности у женщин со сверхранными преждевременными родами представлены в **таблице 1**.

Результаты проведенного исследования показали, что особенностями течения беременности, завершившейся сверхранными преждевременными родами являлись: угроза вы-

кидыша, преэклампсия, предлежание плаценты, многоводие и бактериальный вагиноз. Особенности ведения этих пациенток предполагали профилактику респираторного дистресс-синдрома (РДС) плода, терапию гестагенами, назначение токолитиков, применение разгрузочного pessaria. Исходу преждевременных родов предшествовали дородовое излитие околоплодных вод и длительный безводный период.

Исходы для новорожденных при сверхранных преждевременных родах показаны в таблице 2.

Показатель Feature	I группа Extremely premature birth n = 50	II группа Urgent delivery n = 50	p p value
Оценка по шкале Апгар, $M \pm m$ Apgar score, $M \pm m$ На первой минуте At the 1 <sup>st</sup> minute На пятой минуте At the 5 <sup>th</sup> minute	5,20±0,28 6,54±0,23	7,76±0,40 8,98±0,15	< 0,0001 < 0,0001
Частота асфиксии, % Prevalence of asphyxia, % Тяжелая/severe, % Умеренная/moderate, %	42% 58%	0% 2%	< 0,0001 < 0,0001
Частота ВПР, % Prevalence of congenital malformations, %	68%	0%	< 0,0001
Средний вес (г), $M \pm m$ Average weight (g), $M \pm m$	879,5 ± 31,11	3465,8 ± 161,03	< 0,0001
Средний рост (см), $M \pm m$ Average height (cm), $M \pm m$	32,58 ± 0,66	52,22 ± 0,79	< 0,0001
ИВЛ Artificial ventilation, %	76%	0%	< 0,0001
Продолжительность ИВЛ, дни, $M \pm m$ Length of artificial ventilation, d, $M \pm m$	12,13 ± 5,27	0	< 0,0001
Длительность лечения в отделении реанимации новорожденных, дни, $M \pm m$ Length of stay in the neonatal resuscitation unit, d, $M \pm m$	27,14 ± 7,71	0	< 0,0001
Среднее пребывание в КОПЦ, дни, $M \pm m$ Length of hospital stay, d, $M \pm m$	61,34 ± 7,71	5,16±0,48	< 0,0001

Таблица 2.

Исходы для новорожденных при сверхранных преждевременных родах

Table 2.

Extremely premature birth outcomes

Новорожденные с ЭНМТ закономерно имели меньшие параметрические показатели (рост, вес), большую частоту асфиксии и, как правило, нуждались в респираторной поддержке продолжительностью в среднем 12 суток.

Следует обратить внимание, что 34 (68%) новорожденных группы наблюдения имели ВПР. Разновидности пороков представлены на **рисунке 1**.

Согласно проведенному исследованию среди пороков мочеполовой системы пиелэктазия почки встретила в 10% случаев, подково-

образная почка и атрезия тонкой и толстой кишки - в 4% случаев. Всем новорожденным было проведено оперативное лечение в объеме – удаление части толстого и тонкого кишечника в конгломерате, формирование анастомоза конец в бок, ревизия лапаростомы.

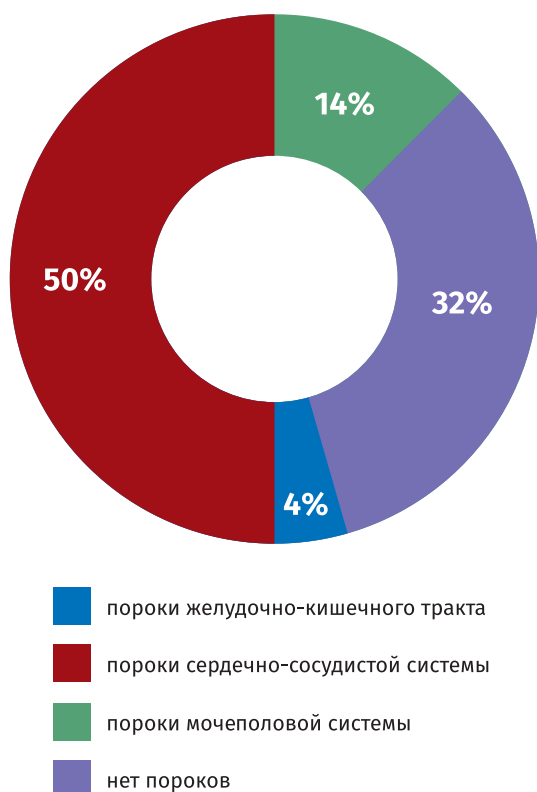
Из всех пороков сердечно-сосудистой системы 80% (20) составляет аномальная хорда левого желудочка, 12% (3) - функционирующий открытый артериальный проток, 4% (1) - врожденный кардит и 4% (1) - аортолегочная коллатераль.

Рисунок 1.

Частота врожденных пороков развития при сверхранных родах

Figure 1.

Prevalence of congenital malformations in the newborns delivered extremely prematurely



Большое количество пороков развития, вероятно, связано с неполным обследованием в результате недостаточного наблюдения, отказа от прерывания беременности, низким социальным статусом женщин, наследственной патологией, неблагоприятной экологической обстановкой. Результатом этого являются преждевременные роды и рождение недоношенных детей.

## Заключение

Особенностями течения беременности у женщин со сверхранными преждевременными родами являются высокая частота серьезных акушерских осложнений, а также назначение медикаментозной терапии. Новорожденные с ЭНМТ характеризуются высокой частотой асфиксии, высокой частотой врожденных пороков развития, а также длительной потребностью в респираторной поддержке.

## Литература / References:

1. Prevention of miscarriage and premature birth in the modern world. Resolution of the Expert Council, 16th World Congress on Human Reproduction (Berlin, March 18-21, 2015). Moscow: StatusPraesens Editorial Board. Russian (Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 18-21 марта 2015 года)). Информационное письмо. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. 4 с.)
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012; 379 (9832): 2162-2172.
3. Preterm birth. World Health Organization. Fact Sheet № 363, November 2015. Russian (Преждевременные роды. ВОЗ. Информационный бюллетень №363, ноябрь 2015 г.)
4. Born Too Soon. The Global Action Report on Preterm Birth. World Health Organization, 2014. Available at: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44864/8/9789244503430\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44864/8/9789244503430_rus.pdf). (Рожденные слишком рано. Доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов. Всемирная организация здравоохранения. 2014. URL: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44864/8/9789244503430\\_rus.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44864/8/9789244503430_rus.pdf).)
5. Filkina OM, Dolotova NV, Andreyuk OG, Vorobyova EA. Morbidity of premature infants which were born with low and extremely low body mass. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2010; 15(3): 49-53. Russian (Филькина О.М., Долотова Н.В., Андреев О.Г., Воробьева Е.А. Заболеваемость недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, к концу первого года жизни // Вестник Ивановской медицинской академии. 2010. Т. 15, № 3. С. 49-53)
6. Lashkevich EL, Baranovskaya EI, Nesterenko EB, Schastnaya YY. Health state of preterm infants during the first year of life. Protection of Motherhood and Childhood. 2009; 2(14): 95-97. Russian (Лашкевич Е.Л., Барановская Е.И., Нестеренко Е.В., Счастливая Ю.Ю. Состояние здоровья недоношенных детей в течение первого года жизни. Охрана материнства и детства. 2009; № 2 (14). С. 95-97)
7. Zanko SN. Premature birth: the horizons of action. StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Infertile Marriage. 2013; 2: 32-39. Russian (Занько С. Н. Преждевременные роды: горизонты активных действий // StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2013; № 2. С. 32-39)
8. Ordiyanc IM, Makaeva DA, Ayeni D, Alieva AA, Gahenko AA. Cytomorphometric prediction of miscarriage of early pregnancy. Mother and Newborn in Kuzbass. 2014; 2: 54-58. Russian (Ордианц И.М., Макаева Д.А., Олузола Д., Алиева Э.А., Гашенко А.А. Цитоморфометрическое прогнозирование невынашивания ранней беременности // Мать и дитя в Кузбассе. 2014. № 2 С. 54-58.)
9. Skripnichenko IuP, Baranov II, Tokova ZZ. Statistics of the preterm births. Journal of Human Reproduction. 2015; 4: 11-14. Russian (Скрипниченко Ю.П., Баранов И.И., Токова З.З. Статистика преждевременных родов. Проблемы репродукции. 2015. № 4. С. 11-14.)
10. Artymuk NV, Elizarova NN, Chernyaeva VI, Rybnikov SV. Outcomes of pregnancy and delivery preterm in women with premature rupture of membranes. Mother and Newborn in Kuzbass. Russian. 2015; 2: 98-102. (Артымук Н.В., Черняева В.И., Рыбников С.В., Елизарова Н.Н. Исходы недоношенной беременности и родов при преждевременном разрыве плодных оболочек // Мать и дитя в Кузбассе. 2015. №2. С. 98-102)
11. Artymuk NV, Elizarova NN, Kolesnikova NB, Pavlovskaya DV, Chernyaeva VI. Peculiarities of pregnancy and delivery, the state of newborns in case of premature rupture of membranes and preterm pregnancy. Gynecology. 2016; 1(18): 64-67.

Russian (Артымук Н.В., Елизарова Н.Н., Колесникова Н.Б. Особенности беременности, родов и состояния новорожденных при преждевременном разрыве плодных оболочек и недоношенной беременности // Гинекология. 2016. № 1(18). С. 64-67).

12. Ryabinkina TS. Save our souls, there is an epidemic of congenital heart disease!. Status Praesens. 2015; (1 -24): 94-101. Russian (Рябинкина Т.С. SOS! «Эпидемия» ВПР! Status Praesens. 2015. №1 (24) С. 93-101)

### Сведения об авторах

**Лебедева Анастасия Владимировна**, врач акушер - гинеколог акушерского гинекологического отделения ГБУЗ КО «Кемеровский Клинический Консультативно-Диагностический Центр», Поликлиника №2, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** сбор и обработка материала, анализ полученных результатов, сопоставление с данными литературы.

**Зотова Ольга Александровна**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** сбор и обработка материала, анализ полученных результатов, сопоставление с данными литературы.

**Черняева Валентина Ивановна**, кандидат медицинских наук, доцент, кафедры акушерства и гинекологии №2 ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** сбор и обработка материала, анализ полученных результатов.

### Корреспонденцию адресовать:

Лебедева Анастасия Владимировна  
650000, г. Кемерово, проспект Октябрьский, 22  
E-mail: anastasiya.alkova@yandex.ru

Статья поступила: 29.06.17 г.

Принята в печать: 24.11.17 г.

### Authors

**Dr. Anastasia V. Lebedeva**, MD, Obstetrician and Gynecologist, Obstetrics and Gynecology Unit, Kemerovo Clinical Diagnostic Centre, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** collected and analyzed the data; wrote the article.

**Dr. Olga A. Zotova**, MD, PhD, Assistant Professor, Department of Obstetrics and Gynecology #2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** collected and analyzed the data; wrote the article.

**Dr. Valentina I. Chernyaeva**, MD, PhD, Associate Professor, obstetrics and gynecology №2, Department of Obstetrics and Gynecology #2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** collected and analyzed the data; wrote the article.

### Corresponding author:

Dr. Anastasia V. Lebedeva  
Oktyabr'skiy Prospekt 22, Kemerovo, 650000  
E-mail: anastasiya.alkova@yandex.ru

**Acknowledgements:** There was no funding for this project.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-4-34-44

# ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ОБЩЕЙ ТЕОРИИ САПРОНОЗОВ И ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ (ВЗГЛЯД ЭПИДЕМИОЛОГА)

БЕЛОВ А.Б.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия

## REVIEW ARTICLE

## CONTROVERSIAL ISSUES OF SAPRONOSES AND POSSIBLE SOLUTIONS

ALEXANDR B. BELOV

Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation (6, Akademika Lebedeva Street, St. Petersburg, 194044), Russian Federation

### Резюме

В обзоре с позиций экологического подхода освещаются проблемные и спорные вопросы теории сапронозов, затрагивающие весь комплекс медико-биологических наук. Приведены результаты критического анализа состояния проблемы за прошедшее после приоритетных исследований В.И. Терских время. Показано, что новые сведения по экологии возбудителей, эпидемиологии и другим дисциплинам, изучающим сапронозные инфекции человека, животных и растений, противоречат традиционным представлениям о резервуарах их возбудителей. В результате накопились расхождения с

существующей терминологией и классификациями инфекций и их возбудителей, применяемыми в медико-биологических науках. Рассматриваются некоторые перспективные пути решения дискуссионных вопросов и предложения активизировать комплексное изучение этих инфекций и обсуждение проблемы с целью завершения формирования общей теории сапронозов

**Ключевые слова:** сапронозы, резервуары возбудителей и окружающая среда, симбиотические системы, экологическая классификация инфекций, терминология в медико-биологических науках.

English ►

### Abstract

Here I discuss the controversial issues of sapronoses in a general biomedical context. The novel data on ecology and epidemiology of sapronotic agents are contradictory to the conventional concept that significantly impacts terminology and classification. In

this review, I suggest the feasible solutions and talk about the current understanding of sapronoses.

**Keywords:** sapronoses, microbial reservoir, environment, symbiotic systems, classification of infections, ecological classification, biomedical terminology.

### Введение

Экологический подход в медико-биологических науках обуславливает необходимость классифицировать инфекционные болезни по первичному биологическому признаку – биотическим резервуарам, обеспечивающим вы-

живание популяций возбудителей инфекций в природе как самостоятельных видов. Подобные естественнонаучные классификации строятся в соответствии с признанными наукой закономерностями существования симбиотических (паразитарных) систем, сформировавшихся в



ходе сопряженной эволюции микроорганизмов и их хозяев [1-5]. Со времен К. Сталибрасса и Л.В. Громашевского инфекционные болезни человека распределялись по двум классам – антропонозам и зоонозам, возбудители которых и сегодня считаются «облигатными» паразитами соответственно человека и животных. Однако отдельные нозологии (лептоспироз, некоторые микозы, клостридиозы, полиэтиологические инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи и др.) и раньше не вписывались по своим характеристикам ни в один из двух классов, что вызывало сложности при систематизации болезней. Их возбудители (бактерии и грибы) трактовались как «свободноживущие» сапрофиты медицинского или ветеринарного значения, либо условно-патогенные комменсалы и / или факультативные паразиты человека и животных.

Данные микроорганизмы, как полагали всегда, выживают в природе за счет чередования паразитической (у животных) и «сапрофитической» (во внешней среде) фаз своего существования, но могли временно паразитировать у людей, вызывая заболевания, которые, как правило, не передавались от человека к человеку. При этом к внешней среде человека, теплокровных животных и этих возбудителей относили «абиотические» субстраты, участвующие в инфицировании упомянутых макроорганизмов. Кроме почвы, воды и различных объектов, к среде фактически приравнивали «по умолчанию» ряд организмов, стоявших в биологической иерархии ниже позвоночных животных. Способность популяций «свободноживущих» бактерий-сапрофитов размножаться и длительно (практически вечно) сохраняться во внешней среде трактовалась как главный, если не единственный, способ их выживания на видовом уровне (именно о бактериях, в основном, здесь идет речь). Таким образом, беспозвоночные, растения, водоросли часто ассоциировались с внешней (окружающей) средой, и их резервуарная роль в генезе заболеваемости человека игнорировалась. Эта якобы абиотическая внешняя среда с находящимися в ней «сапрофитными» бактериями относилась к общему резервуару инфекций человека и теплокровных животных, получивших позже название «сапронозы». Такой неуместный при экологической постановке вопроса антропоцентризм привел к накоплению противоречий и даже недоразумений не только в эпидемиологической

теории. С ними сегодня постоянно сталкиваются специалисты-инфектологи, изучающие сапронозы как в медицине, так и в смежных с ней науках. Новые фактические данные наблюдений часто не стыкуются с содержанием применяемых в соответствующих дисциплинах терминов и классификаций болезней и их возбудителей, и при традиционном толковании расходятся с основными положениями биологической науки [6-10].

Отсутствие единой трактовки общебиологических закономерностей проявлений сапронозов, согласованного содержания категорий и определений затрудняет преподавание и научную работу, сказывается в практической деятельности специалистов-профилактиков здравоохранения, клиницистов, микробиологов и микологов, паразитологов, ветеринаров и фитопатологов. Назрела необходимость уточнения, а в некоторых случаях – и коррекции основных дефиниций, терминов и классификаций, используемых упомянутыми специалистами в работе, что облегчит их взаимодействие. Однако устранение взаимного недопонимания между ними возможно только при применении последовательного экологического подхода к решению проблемных теоретических вопросов на базе общих биологических закономерностей существования всех форм жизни на планете. Эта методология, в частности, была успешно применена академиком В.Д. Беляковым при разработке эпидемиологического аспекта теории саморегуляции паразитарных систем [1].

## Цель и задачи обзора

Приоритет в изучении сапронозных инфекций принадлежит отечественной науке в лице профессора-микробиолога В.И. Терских, который на примере лептоспироза еще в 1958 году предложил для обозначения подобных болезней термин «сапронозы» [11]. В 2018 году этому эпохальному событию исполнится 60 лет, и оно, безусловно, должно отмечаться научным сообществом. В нашей стране не все ученые сначала поддержали автора, однако в 1969 г. термин был официально признан экспертами ВОЗ и стал использоваться в эпидемиологии, ветеринарии и микробиологии [12]. В классификациях инфекционных болезней, предложенных отечественными учеными, раздел «сапронозы» утвердился с 90-х годов и теперь периодически дополняется за счет перераспределения нозологий традиционных классов. [1, 3-6, 13].

Сегодня самые интересные открытия на стыке эпидемиологии, ветеринарии, микробиологии, паразитологии и фитопатологии совершаются именно применительно к этим инфекциям. Тематика сапронозов вышла далеко за рамки медицинской инфектологии и даже медико-биологических наук в целом. И все же очевидно, что на данном этапе интеграции медико-биологических наук требуется переосмыслить пройденный путь и завершить формирование единой комплексной теории сапронозов. Эта цель, по нашему мнению, должна стоять перед учеными и научно-исследовательскими коллективами, занимающимися изучением различных аспектов сапронозных инфекций. Нашей же задачей в рамках обсуждаемой проблемы является представление своего «эпидемиологического» видения перспективы совершенствования эпидемиологической терминологии и систематики инфекций человека на основе экологического подхода к формированию теории сапронозов, единой для медико-биологических дисциплин.

#### **Критический анализ традиционной методологии систематизации инфекций человека и содержания терминологии**

Неоднократное участие в полемике вокруг обозначенной тематики и анализ обширной литературы по сапронозным инфекциям, а также наш некоторый практический опыт [9, 14-18] показали, что почти все противоречия в терминологии и классификациях инфекционных болезней человека связаны с непоследовательностью применяемого экологического подхода к изучению именно сапронозных возбудителей. Подмечены логические и философские противоречия в содержании терминов, касающиеся соотношения категорий «причина и условия», «внешнее и внутреннее», «общее и частное» и др., а также в обоснованности выбранных критериев систематики. Ключевым эпидемиологическим понятием для систематизации инфекционных болезней является сущность «резервуара возбудителя инфекции»: от его содержания зависит трактовка подчиненных категорий и терминов, таких как хозяин и источник инфекции; механизмы, пути и факторы передачи и др. Поэтому, решая стоящую задачу, вначале нужно разобраться именно с терминологией для сапронозов и с общими вопросами. Если не разработать единую теоретическую основу универсальной терминологии для инфекций любых организмов, удовлетворяющую всех специалистов медико-биологического профиля, то вряд ли эта задача будет выпол-

нима. Важно понимать, что истоки упомянутых противоречий лежат в неудачной попытке применить к сапронозам правильные, по сути, понятия, разработанные применительно к антропонозам и зоонозам. Сказался и традиционный разрыв между специалистами медицинского и биологического направлений, отсутствие взаимодействия между ними. В результате исследователи-медики, выполняя свои узкие задачи, пошли по легкому пути, подменив биотические резервуары сапронозов абстрактной внешней средой.

В.И. Терских определил сапронозы как «инфекции людей и животных, вызываемые микробами, способными размножаться вне организма во внешней среде, являющейся для них местом обитания» [11]. Эта формулировка до сих пор используется в той же трактовке, хотя давно пора ее уточнить. Заметим, что мы никоим образом не критикуем автора-первооткрывателя целого направления в медико-биологических науках, прикладное значение труда которого отражается во многих аспектах существования жизни на планете. Ведь тогда не было сегодняшних чувствительных высокотехнологичных средств верификации и методов научных исследований, да и теоретические взгляды были несколько иными, чем теперь. Однако идеальных теорий не бывает, и нам придется вскрыть с позиций сегодняшнего состояния науки недосказанность прежних воззрений, попытаться уточнить и дополнить их и представить рациональные предложения научному сообществу для обсуждения путей обновления всей концепции с учетом ее многопрофильности. Это сложная задача, ведь сначала нужно дать развернутую общую характеристику сапронозов и сформулировать закономерности экологии их возбудителей и популяционной заболеваемости биоты. С позиций эпидемиолога и микробиолога мы такую работу проделали [14-16], но отдаем себе отчет в том, что она не завершена; на данном этапе мы полагаем, что наши выводы и предложения, скорее всего, являются посылом в будущее и приглашением к широкому сотрудничеству медиков и биологов.

Попытаемся ответить на очевидные вопросы, вытекающие из основных формулировок В.И. Терских, заменив для начала в определении [11] архаичное «микробы» на бактерии. Сапронозы – это, действительно, инфекции людей и животных? Да, люди болеют ими, животные – тем более. Однако нужно уточнить, что циркуляция сапронозных возбудителей идет по пище-

вым цепям и сетям популяций всех животных, а не только («по умолчанию») теплокровных. К ним относится вся остальная фауна - холодно-кровные позвоночные, беспозвоночные (от простейших одноклеточных до крупных членистоногих). Более того – в этой циркуляции участвует вся флора, о которой долго не упоминалось вообще: растения, водоросли и прокариоты-цианобактерии, считавшиеся до недавнего времени сине-зелеными водорослями [6, 19]. В этих низших организмах тоже протекают инфекционные процессы, от которых они могут «болеть» и погибать! Об этом свидетельствуют данные совместных комплексных исследований научных многопрофильных групп [6, 20-23].

Теперь ясно, что сапронозные бактерии, как и другие микроорганизмы, являются источником питания низшей биоты, но одновременно могут вступать с этими «макроорганизмами» в симбиотические отношения. В определенных условиях потенциальные возбудители используют симбиоз для трансформации комменсализма в патогенный паразитизм и размножения. Обладая приспособительными особыми механизмами длительной устойчивости к воздействию внешних факторов, эти бактерии при выходе в среду могут заражать разнообразную биоту и инициировать эпизоотические и эпифитотические процессы. Следовательно, сапронозы – это болезни человека, животных (всех, а не только теплокровных или позвоночных), растений и водорослей, включая прокариот. Они действительно вызываются условно-патогенными факультативными паразитами этих организмов. Наряду с ними существуют облигатные возбудители-паразиты антропонозов, зоонозов и фитонозов с большим патогенным потенциалом для своих хозяев, но менее адаптированные к выживанию вне макроорганизмов. Способность размножаться во внешней среде действительно у сапронозных бактерий есть, но только при благоприятных условиях. Это происходит при наличии органических веществ, необходимых химических элементов и активаторов (кислород, углерод, железо, сера, метан и др.), растворенных в воде или присутствующих в почве (грунте), оптимальных температур и кислотно-щелочного равновесия среды, доступа солнечной энергии и т.д. Такие условия складываются под влиянием сезонных и многолетних колебаний геофизических, гидрологических и космических процессов и действуют на все живое, включая симбиотические системы бактерий и их хозяев; эти процессы и

условия относительно упорядочены и чередуются [17, 20, 24, 25].

В обычных условиях бактерии, находящиеся вне организма, обречены на поглощение хищниками и утилизацию или разрушение под действием факторов среды, если не «успеют» адгезироваться в / на живом организме хозяина. И хотя сапронозные бактерии обладают высочайшей пластичностью и устойчивостью к действию природных факторов - это не основание считать внешнюю среду субстратом обитания и резервуаром сапронозных возбудителей. А вот для всего живого среда действительно абстрактный субстрат обитания. Способность к длительному сапрофитизму, тем более - автотрофизму или покоящемуся состоянию (анабиозу) сапроножным бактериям необходима для выживания в экстремальных условиях. Ведь генеральная стратегия популяций бактерий – питание и защита за счет симбиотических отношений, размножение, расселение при выходе в среду, а это возможно только при проникновении в макроорганизмы хозяев в качестве пищи. Только тогда у потенциального возбудителя будет шанс образовать симбиоз с хозяином и, в конечном счете, дожить до формирования патогенного паразитизма. Естественно, для выживания в среде нужно иметь особые механизмы устойчивости для преодоления частью популяции бактерии неблагоприятного периода. Здесь мы подходим к главному противоречию в теории сапронозов – понятиям «Внешняя среда» и «Резервуар возбудителя инфекции».

При облигатных антропонозах и зоонозах внешняя или окружающая среда - это комплекс абиотических элементов естественного или рукотворного происхождения, создающих условия для взаимодействия причинных (этиологических) факторов эпидемического и эпизоотического процессов – в популяциях человека и животных соответственно. Данные факторы не только регулируют это взаимодействие, влияя на каждого из «этиологических агентов» (по сути - симбионтов) порознь, через одного на другого (и наоборот) и в целом на всю симбиотическую систему, но и участвуют в перемещении возбудителя-паразита из макроорганизма хозяина в восприимчивые организмы. Заражение возбудителем-паразитом осуществляется посредством факторов, путей и механизмов передачи [1, 13, 15], а эти категории, с одной стороны, отражают регулирующее влияние условий на взаимодействие упомянутых популяций, а с другой

– эволюционно сопряжены с динамикой свойств «этиологических агентов». Практически важно знать представителей биоты, в популяциях которых резервируется возбудитель сапроноза в межэпидемический период и накапливает эпизоотический и эпифитотический потенциал, потому что именно в низших симбиотических системах формируются свойства патогенного паразитизма, в том числе к высшим организмам [6, 7, 26]. Следовательно, при сапронозах проявления патологии у людей и теплокровных животных предшествуют сложные фазовые процессы в симбиотических системах низшего порядка. Поскольку, по современным данным, все возбудители сапронозов являются факультативными фито- и/или зоопатогенами, то речь идет о патогенном паразитизме этих бактерий на конечном этапе их трансформации в вирулентные (токсигенные) клоны.

Симбиоз, по классическому определению А.А. де Бари – «...это продолжающееся тесное совместное существование различных организмов; паразитизм является наиболее известной и очевидной формой симбиоза». Подчеркивая всеобъемлющее значение этого термина в современной симбиологии, академик О.В. Бухарин прямо указывает, что «симбиоз – биологическая основа инфекции» [27]. В основе популяционных процессов возникновения патологии лежат закономерности взаимодействия возбудителей-паразитов с организмом хозяев, которое при необходимых и достаточных природных и социальных условиях проявляется заболеваниями и бессимптомными формами инфекции. Это суть общей формулировки любого процесса возникновения, распространения и затухания инфекционной заболеваемости в популяциях каких угодно организмов [1, 16]. Данное определение в принципе подходит для характеристики любых симбиотических систем с учетом того, что симбиотические отношения их сочленов могут быть разные – конкуренция, нейтрализм, мутуализм, аменсализм, кооперация и др.; они могут варьировать в зависимости от воздействия условий среды на симбионтов и их ресурса питания. Взаимоотношения симбионтов реализуются через типы питания – хищничество, комменсализм, паразитизм (непатогенный и патогенный), которые могут под влиянием динамики условий среды и состояния сочленов системы переходить одно в другое по восходящей или нисходящей линии [1, 9, 27, 28]. Перечисленные варианты отношений и

типов питания присущи симбионтам в любых биоценозах, в том числе в сложных ассоциативных системах, что особенно характерно для сапронозных возбудителей и их хозяев.

Как известно, организмы человека и теплокровных животных необязательны для выживания в природе факультативных паразитов-бактерий как биологических видов; им хватает низшей биоты в естественных рекреациях и акваториях. Сапронозные бактерии и их хозяева образуют симбиотические системы, входящие в биоценозы высшего порядка, и все они вместе зависят от состояния природной среды. Поэтому многие специалисты относят сапронозные инфекции к природно-очаговым болезням человека и позвоночных животных [6, 29–32]. Для беспозвоночных и растений эта специфичность меньше выражена из-за доминирования пищевых связей в низших биоценозах. Взаимодействие причинных факторов и способствующих ему условий (факторов и параметров среды) в симбиотических отношениях обеспечивает сохранение симбионтов как биологических видов в природе. Важно понимать, что при оптимальных условиях среды (благоприятный сезон) ранее сохранившиеся в ней жизнеспособные бактерии с помощью природных факторов легче проникают в биоту, часть из них в процессе перемещения по трофическим путям адгезируется в организмах хозяев [6, 23, 33–35]. Ресурс питания бактерий и хозяев увеличивается, так как природные факторы активизируют трофику тех и других. В ходе симбиотических отношений под влиянием сезонной динамики параметров среды последовательно меняются типы питания бактерий от комменсализма до непатогенного паразитизма, который при снижении резистентности хозяина трансформируется в патогенный. Этот процесс регулируется прямыми и обратными связями между симбионтами с взаимным определением средства по типу «свой – чужой», горизонтальным обменом генов между бактериями, а на этапе патогенного паразитизма включается система иммуноселекции хозяина [21, 24, 36]. Патология сопровождается размножением возбудителя-паразита, отмиранием клеток и организмов хозяев, выходом бактерий в среду и инфицированием других хозяев, в том числе из иных резервуаров. «Пассаж» бактерий через восприимчивые организмы и перемещение от низших к высшим резервуарным хозяевам повышает патогенные и паразитические свойства потенци-

альных возбудителей, а движение в обратном порядке, наоборот, снижает их.

При смене условий на пессимальные (неблагоприятный для биоты сезон) часть бактерий погибает (нередко вместе с хозяевами), утилизируется хищниками, другая часть находит условия для выживания в покоящемся состоянии или персистирует в макроорганизмах. Сапронозные бактерии, попадая в среду, используют сапрофитический тип питания, неактивные (некультивируемые) формы, в крайних условиях выживания – автотрофизм, анабиоз. Способность формировать биопленку, спорообразование, включение в «цианобактериальные маты» способствует выживанию бактерий даже в экстремальных условиях без полной утраты патогенных и паразитических свойств [26, 35, 37-39].

На основании приведенных сведений предлагаем в целях унификации терминологии и соблюдения принципов экологического подхода отказаться от представления о внешней среде, окружающей функционирующие симбиотические системы популяций потенциальных возбудителей-паразитов и их хозяев, как о резервуаре инфекций. Резервуар возбудителя инфекций в широком смысле – это совокупность популяций одного или нескольких видов организмов, в которых при определенных природных и / или социальных условиях выживает и размножается популяция потенциального возбудителя-паразита [9, 14]. Такой подход к понятию «резервуар» включает в него и хозяина возбудителя как на организменном, так и на популяционно-видовом уровнях, и источника возбудителя инфекции – инфицированного или зараженного организма человека, животного (в широком смысле), растения (водоросли). Это не только абстрактные популяционные понятия, но и конкретная сущность при работе эпидемиолога, ветеринара или фитопатолога в очагах соответствующих инфекций. Она означает, что искать и изучать возбудителей сапронозов нужно не только и не столько в воде и почве, но, особенно - в низшей резервуарной биоте. Таким образом, мы избавляемся от устаревшего представления о внешней «абиотической» среде как о резервуаре возбудителей любых инфекций вообще и сапронозов в частности. Так же поступаем с предложением считать резервуаром сапронозных возбудителей сочетание биотических организмов с «абиотической средой», поскольку здесь тоже смешиваются при-

чины и условия симбиотических процессов [1, 8, 11, 13].

Попутно выявляется парадоксальный факт: получается, что термин «сапронозы» при нашем подходе больше не отражает сущности обсуждаемых инфекций, поскольку он абсолютизирует сапрофитизм, а это лишь один из видов питания бактерий при временном их пребывании вне макроорганизма (сапрофитическая фаза не паразитизма, а существования или переживания в среде). Есть еще автотрофизм (без использования органических веществ) и другие способы выживания в среде, но только при пассаже через живые организмы формируются паразитические и патогенные свойства бактерий применительно к высшим хозяевам. В ходе организменной (симбиотической) фазы под влиянием меняющихся условий микроорганизм оптимально использует имеющийся ресурс трофики путем смены типов питания. Именно эта фаза имеет практическое значение для медиков, ветеринаров, фитопатологов; внешняя среда, как известно, всегда контаминирована бактериями-паразитами биоты, особенно сапронозными возбудителями. Это популяции резервуарных организмов являются обитателями почв и водоемов, а также отдельных агро- и урбоценозов, а уж в них обитают облигатные или факультативные (потенциальные) паразиты.

Таким образом, окружающей средой применительно к симбиотическим системам следует считать совокупность средовых факторов, обеспечивающих условия для взаимодействия симбионтов. Внешняя среда может включать «биотических» представителей, но только не имеющих непосредственного отношения к процессу взаимодействия потенциального возбудителя-паразита с организмом хозяина на популяционном уровне (т.е. к причинным факторам). Речь здесь идет не о специфической, а о «механической» передаче возбудителя через контаминированные факторы среды. Однако вследствие трудности дифференциации специфического и случайного заражения сапронозным возбудителем лучше ориентироваться на ведущую роль резервуарных хозяев в заболеваемости животных и людей, так как внешняя среда контаминирована, как правило, закономерно.

Регулирующая роль условий симбиотических отношений при сапронозах, кроме средовых факторов, обеспечивающих циркуляцию бактерий по трофическим путям хозяев, включает



механизмы и пути передачи уже сформировавшихся патогенных паразитов-возбудителей. Поскольку наше определение резервуара является универсальным для любых инфекций, то и формулировку механизма передачи целесообразно тоже унифицировать примерно так: это эволюционно выработанный способ перемещения возбудителя из организма источника инфекции в восприимчивый организм, обеспечивающий паразиту смену индивидуальных организмов хозяев и сохранение его вида, а также непрерывность эпидемического, эпизоотического и эпифитотического процессов. Данное определение вытекает из основного закона паразитизма и сути формулировок выдающихся эпидемиологов, но перечень механизмов передачи возбудителей должен соответствовать «своему» резервуару [1, 2, 5, 40]. Академик В.Д. Беляков правильно подметил, что «в эпидемиологическом смысле механизма передачи при сапронозах нет». Это значит, что в случае сапронозов механизмы передачи реализуются только в популяциях хозяев данных возбудителей. Вероятно, речь может идти о контактном и вертикальном механизмах у растений (водорослей); у низших животных к ним можно добавить пищевой, фекально-оральный, а у высших животных – механизмы передачи группируются на трансмиссивный и нетрансмиссивный механизмы. Перечень путей передачи универсален, ведь это частное от общего содержания, которое заключено в сути механизма передачи. Пути и факторы передачи возбудителей сапронозов по названию и содержанию в разных резервуарах совпадают, в отличие от механизмов передачи. Но каждый специалист ориентируется на те, которые способствуют решению стоящих перед ним прикладных задач по их нейтрализации в рамках профессиональных обязанностей. Важно знать, что трофические пути биоты и механизмы (пути передачи) сапронозных возбудителей-паразитов в собственных резервуарах совмещены, и их распространение происходит по эстафетному типу. Если факультативный паразит попадает в организмы высшего порядка, то возможен верер заражений, когда инфицированный организм чаще всего остается биологическим тупиком для условно-патогенного паразита.

#### **Современные классификации инфекционных болезней человека и их недостатки; перспективы совершенствования**

Общий недостаток классификаций, включающих сапронозные инфекции человека, заключается в том, что многие инфекционные

болезни все равно не укладываются в рамки «прокрустово ложа» уже трех классов, занимая промежуточное положение, разное по степени близости к условным границам [4, 6, 14, 26]. Поэтому-то в 80-90-е годы появился сочетанный термин «сапрозоонозы», который быстро прижился. В классификации Э.Н. Шляхова и В.И. Литвина сапронозы и сапрозоонозы объединены в единый кластер, дифференцированы на группы и представлены полнее, чем в классификациях В.Д. Белякова и Б.Л. Черкасского [1, 2]. Термин «сапронозы» является собирательным, и в рамках экологического подхода большинство этих инфекций правильнее относить к сапрозоонозам. В используемых в настоящее время руководствах и учебниках [5, 13] упор делается на разработки В.Ю. Литвина и его сотрудников, однако упомянутые разночтения не ликвидированы и переходят из одних изданий в другие; это не облегчает понимание сущности сапронозов учащимися и специалистами разных медико-биологических дисциплин. На данном этапе накопилось много сведений, обосновывающих необходимость введения промежуточных классов и «официального перевода» ряда зоонозов в класс сапрозоонозов [3, 4, 6, 14]. Этот вопрос поднимается в отношении туляремии, сибирской язвы, сальмонеллеза, бруцеллеза, которые в той или иной степени считались, да и сейчас многими считаются едва ли не классическими (облигатными) зоонозами. Некоторые авторы предлагают выделить класс сапроантропонозов (вибриозы, чума). Мы считаем, что такие болезни нужно трактовать как сапрозооантропонозы, поскольку животные, особенно беспозвоночные, участвуют в резервации их возбудителей, как правило, вместе с растениями [9, 14]. Но тогда в терминологии надо отразить резервуарную роль растений и водорослей, в том числе цианобактерий-прокариот. Ведь это живые организмы, а не «абиотические» факторы абстрактной «внешней» среды. Растения не только выполняют роль источников заражения флоры, фауны и людей; симбиотические фазы, включая патогенный паразитизм, инициируемый сапронозными бактериями-фито- и зоопатогенами (а чаще – фитозоопатогенами), протекают в популяциях растений и водорослей как в типичных саморегулирующихся биологических системах. Поэтому категории – резервуар, хозяин, источник возбудителя, механизмы передачи и др. для фитонозов несут ту же смысловую нагрузку, что и для зоонозов.

Предлагаемые рекомендации не беспочвенны; они основываются на множестве интересных фактов по экологии возбудителей холеры эль-тор (или холеры вообще), диарейных болезней, вызываемых другими «холероподобными» вибрионами, чумы. Новые сведения заставляют переосмыслить традиционные взгляды на резервуары возбудителей не только упомянутых инфекций, но и болезней, вызываемых условно-патогенными комменсалами человека и животных – эшерихиями, стафилококками, хеликобактериями и, возможно, шигеллами, которые могут трансформироваться в факультативные паразиты. Они вместе с сапронозными бактериями вызывают инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи. «Внутрибольничные» инфекции сапронозной этиологии – это отдельная актуальная тема, в которой удивительно сочетаются закономерности циркуляции факультативных паразитов природного генеза в условиях урбанизированной, в том числе госпитальной среды (легионеллы, кластридии, псевдомонады, серрации, клебсиеллы, ацинетобактерии и др.) [9, 13, 41-44].

Если по поводу принятия экологической классификации инфекционных болезней (по крайней мере, в виде трех основных классов с двумя подклассами) принципиальных разногласий среди специалистов нет, то в отношении дальнейшего дробления болезней внутри классов мнения расходятся. Дифференциация сапронозов В.Ю. Литвиным и Э.Н. Шляховым [6] на почвенные, водные и зоофильные болезни является попыткой и дальше использовать экологический подход. Правда, в «резервуар» авторы опять включили «абиотические факторы», тогда как почва или вода являются не средой обитания возбудителя, а фактором его передачи биотическим организмам из биотического же резервуара. Но и здесь не всегда обнаруживаются четкие границы между предлагаемыми подразделами; например, лептоспироз можно отнести и к зоофильным, и к водным и даже почвенным сапронозам. И тут же фигурируют биотические резервуары в качестве среды (зоо- и фитофильные сапронозы). Вообще, привязка возбудителей инфекций к определенным «абиотическим» субстратам среды относительна. Скорее всего, приурочены к этим субстратам представители самой резервуарной биоты, в которой циркулируют факультативные паразиты – потенциальные фито- и зоопатогены. Поэтому логичнее вместо упомянутой диффе-

ренциации сапронозов ввести термины, отражающие принадлежность возбудителей к биотическим резервуарам – фитонозы, фитозоонозы (их большинство из всех сапронозов) и фито-зооантропонозы (кандидатов в эту группу пока немного). Кстати, многие паразитозы, видимо, тоже можно пока считать сапрозоонозами или сапрозооантропонозами (зооантропонозами), учитывая фазы метаморфоза паразитов и определенные этапы выживания предимагинальных форм во внешней среде и в организмах животных (людей). Впрочем, тут свое слово по поводу наших предложений должны сказать паразитологи.

## Заключение

В завершение данного обзора проблемы сапронозов отметим, что, если совместными усилиями специалистов медико-биологического профиля удастся создать последовательную экологическую классификацию инфекций биотических организмов, тогда многие недоразумения и противоречия будут сняты. Ограниченность класса «сапронозы» только некоторыми бактериозами и грибами устраняется заменой этого термина на «фитонозы», «фитозоонозы» и «фитозооантропонозы» (холера и другие вибриозы, эшерихиозы). Таким образом, удастся классифицировать болезни человека, животных и растений на основе единого подхода, как это сделано в отношении антропонозов и зоонозов, внутри которых дифференциация идет по этиологическому принципу и механизмам передачи возбудителей. Безусловно, термин «сапронозы», несмотря на его неточность в современных условиях [1, 6, 9, 14], а также сами исследования В.И. Терских сыграли исключительную роль в изучении внечеловеческих резервуаров инфекционных болезней. Дальнейшее развитие идей автора возможно лишь в направлении интеграции согласованных комплексных исследований специалистов медико-биологических наук, которые позволят завершить формирование единой теории инфекций, вызываемых факультативными паразитами человека, животных и растений. Тогда на базе экологического подхода удастся упорядочить терминологию и рационализировать классификации инфекций и их возбудителей, а также поднять на новый уровень теоретические основы эпидемиологии и смежных дисциплин в отечественной науке.

## Литература / References:

1. Belyakov VD, Golubev VD, Kaminskiy GD, Tets VV. Self-regulation of parasitic systems: molecular genetic mechanisms. Leningrad: Medicine, 1987. P. 3-42. Russian (Беляков В.Д., Голубев Д.Б., Каминский Г.Д., Тец В.В. Саморегуляция паразитарных систем: молекулярно-генетические механизмы. Ленинград: Медицина, 1987. С. 3-42)
2. Cherkasskiy BL. Handbook on General Epidemiology. Moscow: Medicine, 2001. 558 p. Russian (Черкасский Б.Л. Руководство по общей эпидемиологии. Москва: Медицина, 2001. 558 с.)
3. Pokrovsky VI, Ryapis LA. Applied and natural-science classifications of human infectious and parasitic diseases. Epidemiology and Infectious Diseases. 2008; 6: 5-9. Russian (Покровский В.И., Ряпис Л.А. Прикладные и естественно-научные классификации инфекционных и паразитарных болезней человека // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008. № 6. С. 5-9)
4. Ryapis LA. Improvement of classification of human diseases of biological nature. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2012; 2: 87-93. Russian (Ряпис Л.А. Совершенствование классификаций заболеваний человека биологической природы // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2012. № 2. С. 87-93)  
5. Pokrovskiy VI, Pak SG, Briko NI, Danilkin BK. Infectious Diseases and Epidemiology: A Textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2013, 1008 p. Russian (Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология: учебник. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1008 с.)
6. Litvin VYu, Gintsburg AL, Pushkareva VI, Romanova YuM, Boev BV. Epidemiological aspects of bacterial ecology. Moscow, Pharmed-Print, 1998, 256 p. Russian (Литвин В.Ю., Гинцбург А.Л., Пушкарева В.И., Романова Ю.М., Боев В.В. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. М.: Фармаус – Принт, 1998. 256 с.)
7. Makarov VV. Saprozoonoses, factor, and opportunistic infections: to the history of etiological theories in Russian epidemiology and epizootology. Veterinary Pathology. 2008; 1(24): 7-17. Russian (Макаров В.В. Сапронозы, факторные и оппортунистические инфекции (к истории этиологических воззрений в отечественной эпидемиологии и эпизоотологии) // Ветеринарная патология. 2008. № 1 (24). С. 7-17)
8. Somov GP. Current understanding on sapronoses and saprozooses. Veterinary Pathology. 2004; 3(26): 31-35. Russian (Сомов Г.П. Современные представления о сапронозах и сапрозоонозах // Ветеринарная патология. 2004. № 3 (26). С. 31-35)
9. Belov AB, Kulikalova ES. Sapronoses: Ecology of Infection Agents, Epidemiology, Terminology and Classification. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2016; 1(86): 5-16. Russian (Белов А.Б., Куликалова Е.С. Сапронозы: экология возбудителей, эпидемиология, терминология и систематика // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2016. № 1 (86). С. 5-16)
10. Andryukov BG, Somova LM, Timchenko NF. Evolution of the sapronoses and transformation of the environmental concept of parasitism in infectology. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2017; 5: 119-126. Russian (Андрюков Б.Г., Сомова Л.М., Тимченко Н.Ф. Эволюция понятия сапронозов и трансформация экологической концепции паразитизма в инфектологии // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2017. № 5. С. 119-126)
11. Terskikh VI. Sapronoses: about human and animal diseases caused by environmental microbes. Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology. 1958; 8: 118-122. Russian (Терских В.И. Сапронозы (о болезнях людей и животных, вызываемых микробами, способными размножаться вне организма во внешней среде, являющейся для них местом обитания) // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1958. № 8. С. 118-122)
12. Bacterial and viral zoonoses : report of a WHO Expert Committee with the participation of FAO. Geneva: World Health Organization, 1985. № 682. 135 p. Russian (Бактериальные и вирусные зоонозы: Доклад Комитета экспертов ВОЗ при участии ФАО. Серия технических докладов. Женева: ВОЗ, 1985. № 682. 135 с.)
13. Zueva LP, Yafaev RH. Epidemiology. St. Petersburg: Foliant, 2008, P. 543-643. Russian (Зуева Л.П., Яфаев Р.Х. Эпидемиология. СПб.: Фолиант, 2008. С. 543-643)
14. Belov AB. Probable Prospects for Environmental Classification of Infectious Diseases of Humans Based on the Reservoir of Pathogens (Opinion of the Epidemiologist). Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2013; 1(68): 6-14. Russian (Белов А.Б. Вероятные перспективы развития экологической классификации инфекционных болезней человека по резервуарам возбудителей // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013. № 1(68). С. 6-14)
15. Belov AB. Some Aspects of Classification of Human Infectious Diseases According to the Mechanisms of Pathogen Transmission. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2013; 3(70): 8-16. Russian (Белов А.Б. К вопросу о классификации инфекционных болезней человека по механизмам передачи их возбудителей // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2013. № 3(70). С. 8-16)
16. Belov AB. The Problem of Causality in the Current Epidemiological Science. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2014; 5(78): 6-14. Russian (Белов А.Б. Проблема причинности в современной эпидемиологической науке // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014. № 5(78). С. 6-14)
17. Panin AL, Sboichakov VB, Belov AB, Kraeva LA, Vlasov DYU, et al. Natural and Technogenic Focality of Infectious Diseases in the Territory of Antarctic Settlements. Advances in Current Biology. 2016; 1(136): 53-67. Russian (Панин А.Л., Сбойчаков В.Б., Белов А.Б., Краева Л.А., Власов Д.Ю. и др. Природно-техногенная очаговость инфекционных болезней на территориях антарктических поселений // Успехи современной биологии. 2016. Т. 136, № 1. С. 53-67)
18. Sboichakov VB, Panin AL, Belov AB. Natural focal diseases of the sixth continent: a retrospective look into the future. National Priorities of Russia. 2014; 3(13): 29-32. Russian (Сбойчаков В.Б., Панин А.Л., Белов А.Б. Природно-очаговые инфекции шестого континента: ретроспективный взгляд в будущее // Нац. приоритеты России. 2014. № 3 (13). С. 29-32)
19. Holt JG, Krieg N, Smith P, Staley J, Williams S. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. 9th Edition. [Ed. by G.A. Zavarzin]. Moscow: Mir, 1997. Russian (Хоулт Дж., Криг Н., Смит П., Стейли Дж., Уильямс С. Определитель бактерий Берджи. Девятое издание в 2-х томах. Перевод с англ. под ред. акад. РАН Заварзина Г.А.; Москва: Мир, 1997)
20. Beleneva IA. Spread of bacteria of the genus Acinetobacter in the hydrobionts of the bay of the Peter the Great, the Sea of Japan. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2004; 3: 88-90. Russian (Беленева И.А., Масленникова Э.Ф. Распространение бактерий рода Acinetobacter в гидробионтах залива Петра Великого, Японское море // Журн. микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии. 2004. № 3. С. 88-90)
21. Greub G, Raoult D. Microorganisms resistant to free-living

- amoebae. Clin Microbiol Rev. 2004;17 (2):413-433.
22. Grimon F, Grimon PAD. The genus *Serratia*. In: The Prokaryotes, Eds., Dworkin M, Falkow S, Rosenberg E, Schleifer K-H, Stakenbrandt E. Springer, 2006, vol. 6. p. 219–244.
23. Panin AL, Sboichakov VB, Vlasov DYU. The role of plants in ecology of infectious agents. Science and Education in the Modern Society: Collection of Research Articles. St. Petersburg, Pushkin Leningrad State University, 2015. Vol. 2. P. 78-83. Russian (Панин А.Л., Сбойчаков В.Б., Власов Д.Ю. Роль растений в экологии возбудителей инфекций // Наука и образование в жизни современного общества: сб. науч. ст. СПб.: ЛГУ им. А.С. Пушкина, 2015. Вып. 2. С. 78 – 83)
24. Pushkareva VI, Litvin VYu, Ermolaeva SA. Plants as Reservoir and Source of Foodborne Infections. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2012; 2(63): 10-20. Russian (Пушкарева В.И., Литвин В.Ю., Ермолаева С.А. Растения как резервуар и источник возбудителей пищевых инфекций // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2012. № 2(63). С. 10–20)
25. Dismukhamedov NS, Tashpulatov RYu, Bondarenko VM, Pereverzev NA. Identification and biological characterization of strains and psychrophiles isolated from stool of polar explorers with diarrhea and from Antarctic lakes. Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology. Russian (Дусмухамедов Н.С., Ташпулатов Р.Ю., Бондаренко В.М., Переверзев Н.А. Идентификация и биологическая характеристика штаммов и психрофильных бактерий, выделенных при диарее полярников и из воды озер Антарктиды // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1978. № 11. С. 55-59)
26. Kulikalova ES, Urbanovidi LYa, Markov EYu, Vishnyakov VS, Mironova LV, et al. Relationship of *Vibrio Cholerae* with Water Organisms and its Signifiant in Cholera Epidemiology. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2014; 4(77): 19-25. Russian (Куликалова Е.С., Урбанович Л.Я., Марков Е.Ю. Вишняков В.С., Миронова Л.В. и др. Связь холерного вибриона с водными организмами и её значение в эпидемиологии холеры // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2014. № 4 (77). С. 19-25)
27. Bukharin OV. Infectious symbiology. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2015; 5: 4-9. Russian (Бухарин О.В. Инфекционная симбиология // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2015. № 4. С. 4-9)
28. Yafaev RH. Certain unsolved aspects of parasitism. Journal of Microbiology, Epidemiology, and Immunobiology. 2003; 5: 96-101. Russian (Яфаев Р.Х. Некоторые нерешенные аспекты проблемы паразитизма. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2003. № 5. С. 96 – 101)
29. Korenberg EI, Litvin VYu. Natural Focality of Diseases: to the 70th Anniversary of the Theory. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2010; 1(50): 5-9. Russian (Коренберг Э.И. Природная очаговость болезней: к 70-летию теории // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2010. № 1 (50): С. 5 – 9)
30. Barbosa A, Schneider EC, Dewar M, González-Acuña D, Gray R. et al. Antarctic Wildlife Diseases. Available at: <https://environments.aq/information-summaries-ru-ru/antarctic-wildlife-diseases>
31. Panin AL, Bogumil'chik EA, Vlasov DYU, Tseneva GYa, Kraeva LA, et al. Cyanobacterial mats as objects for monitoring of Antarctic ecosystems. Bulletin of St. Petersburg State University. Biology. 2013; 2: 3-11. Russian (Панин А.Л., Богумильчик Е.А., Власов Д.Ю., Ценева Г.Я., Краева Л.А. и др. Цианобактериальные маты как объекты мониторинга антарктических экосистем // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2013. Серия 3. Биология. Вып. 2. С. 3 11)
32. Litvin VYu, Somov GP, Pushkareva VI. Saprosones as the Natural Focal Diseases. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2010; 1(50): 10-16. Russian (Литвин В.Ю., Сомов Г.П., Пушкарева В.И. Сапронозы как природно-очаговые инфекции // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2010. № 1 (50). С. 10-16)
33. Ilyukhin VI, Senina TV. Melioidosis: Results of centenary study, modern problems and nearest perspectives. Epidemiology and Infectious Diseases. 2012; 5: 41-46. Russian (Илюхин В.И., Сенина Т.В. Мелиоидоз: итоги столетнего изучения, современные проблемы и зримые перспективы // Эпидемиология и Инфекционные болезни. 2012. № 5. С. 41-46)
34. Martinelli Filho JE, Lopes RM, Rivera ING, Colwell RR. *Vibrio cholerae* O1 detection in estuarine and coastal zooplankton. J Plankton Res. 2011; 33(1): 51 62.
35. Blokesch M. Chitin colonization, chitin degradation and chitin-induces natural competence of *Vibrio cholerae* are subject to catabolite repression. Appl Environ Microbiol. 2012; 14(8): 1898 1912.
36. Brandi MT, Amundson R. Leaf age as a risk factor in contamination of lettuce with *Escherichia coli* O157:H7 and *Salmonella enterica*. Appl Environ Microbiol. 2008; 74(8): 2298-2306.
37. Frost LS, Leplae R, Summers AO, Toussaint A. Mobile genetic elements: the agents of open source evolution. Nat Rev Microbiol. 2005; 3(9): 722 732.
38. Popov NV, Sludsky AA, Udovikov AI, Konnov NP, Karavaeva TB, et al. Role of *Yersinia pestis* biofilms in mechanisms of plague enzootics. Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology. 2008; 4: 118-119. Russian (Попов Н.В., Слудский А.А., Удовиков А.И., Коннов Н.П., Караваева Т.Б. и др. Роль биопленки *Yersinia pestis* в механизме эпизоотии чумы // Журн. микробиологии, иммунобиологии и эпидемиологии. 2008. № 4. С. 118-119)
39. Marinin LI, Onischenko GG, Kravchenko TB, Marinin LI, Dyatlov IA, Tyurin EA, et al. Human anthrax: epidemiology, prevention, diagnosis, and treatment. Moscow: Hygiene, 2008, 408 p. Russian (Маринин Л.И., Онищенко Г.Г., Кравченко Т.Б. Маринин Л.И., Дятлов И.А., Тюрин Е.А. и др. Сибирская язва человека: эпидемиология, профилактика, диагностика, лечение. Москва: ЗАО МП «Гигиена», 2008. 408 с.)
40. Shkarin VV, Blagonravova AS. Terms and definitions in epidemiology. Nizhny Novgorod: Nizhny Novgorod State Medical Academy, 2012. 300 p. Russian (Шкарин В.В., Благонравова А.С. Термины и определения в эпидемиологии. Нижний Новгород: НГМА, 2012. 300 с.)
41. Brusina EB. Epidemiology of Healthcare-Associated Infections, Coused by Saprosones Group Pathogens. Epidemiology and Vaccinal Prevention. 2015; 2(81): 50-57. Russian (Брусина Е.Б. Эпидемиология инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, вызванных возбудителями группы сапронозов // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2015. № 2 (81). С. 50 57)
42. Zueva LP, Aslanov BI, Goncharov AE, Lyubimova AV. Epidemiology and prevention of healthcare-associated infections. St. Petersburg: Foliant, 2017. 288 p. Russian (Зуева Л.П., Асланов Б.И., Гончаров А.Е., Любимова А.В. Эпидемиология и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Санкт-Петербург: Фолиант, 2017. 288 с.)
43. Tartakovskiy IS, Gruzdeva OA, Galstyan GM, Karpova TI. Prevention, diagnosis, and treatment of legionellosis. Moscow: MDV Studio, 2013. 344 p. Russian (Тартаковский И.С., Груздева О.А., Галстян Г.М., Карпова Т.И. Профилактика, диагностика и лечение легионеллеза. Москва: Студия МДВ, 2013. 344 с.)
44. Slutsker L, Evans M, Schuchat A. Listeriosis. Washington: ASM Press, 2000. P. 83-106.



### Сведения об авторах

**Белов Александр Борисович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и военной эпидемиологии, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

#### Корреспонденцию адресовать:

Белов Александр Борисович,  
194044, г. Санкт-Петербург,  
ул. Академика Лебедева, 6  
E-mail: alexbelov1942@yandex.ru

Статья поступила: 23.10.17г.

Принята в печать: 24.11.17г.

### Authors

**Dr.Alexandr B. Belov**, MD, PhD, Associate Professor, Department of General and Military Epidemiology, Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defence of the Russian Federation (6, Akademika Lebedeva Street, St. Petersburg, 194044), Russian Federation

#### Corresponding author:

Alexandr B. Belov  
6, Akademika Lebedeva Street,  
St. Petersburg, 194044,  
Russian Federation  
E-mail: alexbelov1942@yandex.ru

**Acknowledgements:** There was no funding for this project.



DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-4-45-55

# ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РАСТЕНИЯ И БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ПРОТИВОГРИБКОВОГО ДЕЙСТВИЯ

МАРЬИН А.А.<sup>1</sup>, КОЛОМИЕЦ Н.Э.<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск, Россия

## REVIEW ARTICLE

## MEDICINAL PLANTS AND BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES WITH ANTIFUNGAL PROPERTIES

ANDREY A. MAR'IN<sup>1</sup>, NATALIA E. KOLOMIETS<sup>2</sup><sup>1</sup>Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation<sup>2</sup>Siberian State Medical University (2, Moskovskiy Trakt, Tomsk, 634050), Russian Federation

### Резюме

Грибковые заболевания относятся к группе инфекционных заболеваний человека, вызываемых болезнетворными грибами, живущими в воздухе, почве, воде, растениях и даже организме человека, и представляют опасность для людей всех возрастных групп. На сегодняшний день терапия грибковых инфекций имеет ряд существенных нерешенных проблем. Во-первых, ассортимент противогрибковых средств на мировом фармацевтическом рынке представлен продуктами синтетического происхождения, имеющими многочисленные противопоказания к применению, индивидуальную непереносимость, тяжелые побочные эффекты, вплоть до системных нарушений. Другая проблема заключается в том, что имеющиеся на рынке препараты имеют низкую эффективность по отношению к грибам, штаммы которых сформировали со временем устойчивость к данным препаратам, как следствие врач и пациент сталкиваются с низкой эффективностью лечения. В связи с этим актуальным является поиск малотоксичных эффективных средств растительного происхожде-

ния с комплексным воздействием на организм. Лекарственные растения являются важным, а иногда и единственным источником биологически активных веществ, определяющих ценность видов для медицинской практики. Представленные в данном сообщении результаты экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* ученых разных стран мира доказывают высокую эффективность минимальных концентраций и разведений суммарных комплексов, биологически активных веществ (эфирных масел, сапонинов, флавоноидов и других), индивидуальных веществ и фракций в отношении наиболее часто встречающихся возбудителей грибковых заболеваний (*Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*) и показывают возможность использования растительных ресурсов планеты для создания эффективных лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** грибковые заболевания, лекарственные растения, биологически активные вещества, противогрибковое действие, фенольные соединения, эфирные масла, сапонины, лектины, алкалоиды.

### Abstract

Fungal diseases, caused by pathogenic fungi from air, soil, water, plants, and even the hu-

man body, are dangerous for humans of all age groups. Currently, commercially available antifungal agents mainly include synthetic products

◀ English

having numerous contraindications and severe side effects. Another problem is a widespread resistance of fungi to antifungal agents. Therefore, the search of medicinal plants containing antifungal substances for the development of non-toxic plant drugs is rapidly ongoing. Experimental studies show the high efficiency of even minimum concentrations of biologically active substances (essential oils, saponins, flavonoids etc.)

against the most common fungal pathogens (*Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*). These data indicate the possibility of using medicinal plants to prepare novel efficient antifungal agents.

**Keywords:** fungal diseases, medicinal plants, biological active substances, antifungal activity, phenolic compounds, essential oils, saponins, lectins, alkaloids.

## Введение

Несмотря на огромные успехи в развитии медицинской науки в последние годы, инфекционные заболевания (бактериальные, вирусные, грибковые) остаются второй по значимости причиной смерти во всем мире [1]. Грибы составляют основную часть биоразнообразия на нашей планете, это вторая после насекомых по количеству видов группа живых организмов, насчитывающая по некоторым оценкам до 1,5 млн видов. Так, по состоянию на 2008 год в царстве *Fungi* описано 36 классов, 140 порядков, 560 семейств и 97 861 вид, среди которых около 400 видов являются патогенными для человека и животных. Споры грибов легко и быстро распространяются разными путями: гидрофильным (в воде), анемофильным (по воздуху), зоофильным (посредством животных, насекомых), обладая при этом уникальной приспособляемостью к различным условиям окружающей среды. Без преувеличения можно сказать, что практически всё на Земле: здания, растения, деревья, хранящиеся на складах и в магазинах товары, продукты, одежда, животные и человек, подвергаются воздействию, оказываемому грибами.

Устойчивость к противогрибковым препаратам имеет важное значение для заболеваемости, смертности и здоровья в обществе в целом. В последние десятилетия распространенность устойчивости к противогрибковым препаратам значительно увеличилась. До недавнего времени грибы не признавались в качестве важных патогенов, поскольку ежегодная смертность, например, от кандидоза была довольно устойчивой в период с 1950 по 1970 год. С 1970 года этот показатель значительно увеличился за счет более широкого использования иммунодепрессантов, неизбирательного применения антибактериальных средств широкого спектра действия, трансплантации органов, гематологических злокачественных новообразований

и увеличения иммуносупрессивных вирусных инфекций, таких как СПИД. Все вышеперечисленное требовало поиска новых, более безопасных и более мощных средств для борьбы с серьезными грибковыми инфекциями. Почти 30 лет амфотерицин В, обладающий значительной нефротоксичностью, был единственным препаратом для лечения тяжелых грибковых инфекций [2]. В конце 1980-х начале 1990-х годов имидазолы и триазолы стали главным достижением в безопасном и эффективном лечении местных и системных грибковых инфекций. Высокий безопасный профиль триазолов, в частности флуконазола, привел к его обширному использованию специалистами-микологами. С тех пор как флуконазол был выпущен на рынок, он был использован для лечения более 16 миллионов пациентов, в том числе более 300 тысяч больных СПИДом в одних только Соединенных Штатах [3]. Вследствие широкого использования только нескольких противогрибковых препаратов стало появляться все больше сообщений о повышении стойкости грибковых патогенов, особенно опасных для жизни (*Aspergillus* и *Candida*). Именно это обстоятельство побудило фармацевтическую промышленность во всем мире искать более безопасную и эффективную альтернативу синтетическим антибиотикам из природных источников. Вероятно, именно с этим связано и то, что в настоящее время поиск и разработка противогрибковых лекарств из лекарственных растений, по оценкам ВОЗ, является одним из быстро развивающихся научных направлений в мире [1].

Лекарственные растения - источник разнообразных биологически активных веществ (БАВ), определяющих их терапевтическую ценность и позволяющих на протяжении многих веков успешно использовать их для лечения различных болезненных состояний. Современные исследования доказали высокую эффективность комплексов биологически актив-

ных веществ растений при лечении различных заболеваний, в том числе трудно поддающихся лечению синтетическими фармакотерапевтическими средствами.

Традиционно к БАВ относятся все вещества, способные оказывать влияние на биологические процессы, протекающие в живых организмах (ферменты, витамины, эфирные масла, полисахариды, кардиостероиды, антрагликозиды, сапонины, фенольные соединения, алкалоиды, экдистероиды, лектины и другие).

К биологически активным веществам с установленной противогрибковой активностью относятся эфирные масла, терпеноиды, алкалоиды, дубильные вещества, флавоноиды, лектины, полипептиды [4, 5]. Эти же группы соединений являются важными и для физиологии растений: способствуют приданию устойчивости против микроорганизмов, других организмов и помогают сохранить целостность растения в условиях непрерывного воздействия ультрафиолетового излучения, высоких температур или обезвоживания.

В данном обзоре представлен материал по противогрибковой активности растений, отдельных фракций и некоторых индивидуальных соединений.

### Эфирные масла и терпеноиды

Эфирные масла – летучие жидкие смеси органических веществ, вырабатываемые растениями и обладающие способностью перегоняться с водяным паром. По химическому составу эфирные масла представляют собой смесь различных производных терпеноидов и других классов природных соединений. В настоящее время выделено до 500 индивидуальных соединений, входящих в состав эфирных масел. В эфирном масле растения может содержаться до 300 индивидуальных компонентов (терпеноидов). Фармакологические свойства эфирных масел и их компонентов разнообразны: антимикробное, отхаркивающее, противовоспалительное, спазмолитическое, секретолитическое, седативное, уроантисептическое, противоглистное, иммуномодулирующее.

Механизм антимикробного действия терпенов до конца не изучен, но предполагают, что липофильная природа терпеноидов приводит к разрушению цитоплазматической мембраны микроорганизмов. Косвенным подтверждением этому является исследование, проведенное в 1997 году Мендоса с соавт., которые обнаружили, что увеличение гидрофильности дитерпе-

ноида каурена добавлением метильной группы, резко сокращает антимикробную активность. Кроме того, эфирные масла не дают возможности микроорганизмам сформировать собственные механизмы защиты и адаптироваться. В результате антимикробная активность эфирных масел со временем не уменьшается, а у микроорганизмов к ним практически не развивается устойчивость [6, 7].

Исследованиями установлено, что патогенные грибы проявляют более выраженную чувствительность к эфирным маслам, чем непатогенные культуры. По данным Щербаковского Л.Р., для подавления роста дрожжеподобных грибов фунгицидная доза эфирных масел должна быть в 2 раза меньше дозы, ингибирующей жизнедеятельность молочнокислых бактерий [6].

Целенаправленное изучение противогрибковых свойств растений дикорастущей и культивируемой флоры Сибири было проведено на кафедре фармакогнозии Сибирского медицинского университета (Томск). С целью поиска эффективных продуцентов противогрибковых средств было исследовано более 1000 биологически активных комплексов от 219 видов растений; более 60 образцов эфирных масел [8, 9]. В этих исследованиях было установлено, что степень антигрибковой активности эфирных масел различна по отношению к конкретному возбудителю грибковой патологии. В эксперименте были задействованы виды из семи семейств (*Asteraceae* - Сложноцветные, *Lamiaceae* - Яснотковые, *Hypericaceae* - Зверобойные, *Araaceae* - Ароидные, *Apiaceae* - Зонтичные, *Pinales* - Сосновые). При этом было установлено, что наиболее значимым фунгистатическим эффектом в отношении *Aspergillus niger* обладали виды семейства *Lamiaceae* (тимьян ползучий - *Thymus serpyllum*, мята перечная - *Mentha <sup>x</sup> piperita*, котовник кошачий - *Nepeta cataria*, шандра обыкновенная - *Marrubium vulgare* и др.). Эфирные масла этих растений задерживали рост аспергилла в концентрации 250-500 мкг/мл. Наиболее значительное ингибирующее действие на *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis*, в концентрации 31,2-62,5 мкг/мл оказывали эфирные масла полыней, сосны, багульника, базилика и др.

Индивидуальные компоненты эфирных масел и сами эфирные масла обладают избирательным действием на микроорганизмы. Более

чувствительны к действию кислородсодержащих моно- и сесквитерпеноидов поверхностные дерматофиты, малочувствительны – *Aspergillus niger*, *Candida albicans*. По способности задерживать рост патогенных грибов *Trichophyton* и *Microsporum* выделяются такие терпеноиды, как циклоколоренон и турмерон. Казалось бы, такие сходные по структуре соединения как палюстрол и ледол должны иметь очень близкую активность. Однако близость химических структур не отразилась на их биологическом действии в отношении штаммов *Microsporum canis*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*. Так, палюстрол ингибирует рост вышеуказанных грибов в концентрации 125-250 мкг/мл, в то время как другой сесквитерпеновый спирт – ледол – в предельных концентрациях (1000 мкг/мл) ни на один из выбранных тест-микроорганизмов фунгистатического действия не действует [4, 7, 10].

Эфирное масло многоколосника морщинистого - *Agastache rugosa* и его основной компонент эстрагол обладают противогрибковой активностью, а в сочетании с кетоконазолом демонстрируют еще и значительный синергетический эффект [11].

Известно, что сесквитерпеновый лактон энцелин, выделенный из мексиканских видов монтеана - *Montanoa speciosa*, оказывает ингибирующее воздействие на рост и морфогенетические процессы грибковых клеток. Эфирные масла одного из видов дельфиниума, встречающегося в горах Гималаев - *Delphinium denudatum*, и африканского красного дерева - *Khaya ivorensis* обладают противогрибковой активностью против ряда патогенных для человека грибов. Эфирное масло овса посевного - *Avena sativa* сильно ингибирует рост *T. rubrum*, *T. erinacei* и *T. soudanense* (минимальная подавляющая концентрация - МПК 4.0 мкг / мл); в то время как активность лука репчатого - *Allium cepa* и лука-батуна *A. fistulosum* относительно мягкая. Эфирное масло из листьев можжевельника колючего - *Juniperus oxycedrus* spp. *oxycedrus* имеет противогрибковые свойства с минимальной ингибирующей концентрацией (МИК) и минимальной фунгицидной концентрацией (МФК) в диапазоне от 0,08-0,16 мкм / л и 0,08-0,32 мкм / л соответственно. Эфирное масло из листьев вечнозеленого дерева или кустарника, в дикорастущем виде встречающегося в Китае, Индонезии, Тайване и других частях Юго-Восточной Азии литсеи кубеба - *Litsea cubeba*, проявляет противогриб-

ковую активность с МИК 0,03-0,4 мкл/мл для патогенных грибов и 1,0-2,0 мкл/мл для плесневых грибов [4, 12, 13].

Дитерпены из травянистого растения, встречающегося в Юго-Восточной Азии и Индонезии альпинии галанги - *Alpinia Galanga*, синергетически усиливают противогрибковую активность кверцетина и халкона против штаммов *C. albicans*. Дитерпеноиды из экстракта мякоти плодов детара мелкоплодного - *Detarium microcarpum*, произрастающего в засушливых районах Западной и Центральной Африки, гексанового экстракта семян вечнозеленого дерева родом из Индии полиулии длиннолистной - *Polyalthia longifolia* обладают значительной противогрибковой активностью. Индивидуальные терпеноиды, выделенные из эфирных масел *Atrus sinensis*, *Armoracia rusticana*, *Metha peperita* и грейпфрута также обладают противогрибковой активностью. Сесквитерпеноиды эфирного масла из плодов линдеры сизой - *Lindera glauca* обладают противогрибковыми свойствами (МИК 0,03-0,5 мл/л). Каротол – один из основных компонентов эфирного масла семян моркови посевной - *Daucus carota* ингибирует радиальный рост грибов на 65%. Карвон, дигидрокарвон, лимонен, диллапиол и диллапионал из укропа огородного - *Anethum graveolens* (син. *A. sowa*) проявляют противогрибковую активность в разведении от 1:100 до 1:250 [5].

Следует отметить, что некоторые публикации по противогрибковой и антибактериальной активности эфирных масел противоречат друг другу, и это не удивительно, поскольку доказано, что на степень выраженности антимикробного действия оказывают влияние разнообразные факторы. К ним относятся: сезонная и суточная динамика изменения соотношения компонентов в эфирном масле, район заготовки, его экологическая чистота, температура и влажность воздуха, способ получения масла и др. Так, например, известно, что максимальная концентрация содержания эфирного масла в воздухе соснового леса зарегистрирована в сентябре и мае. При этом наибольшая антимикробная активность летучих выделений сосны обыкновенной проявляется с середины июля по август месяц, с наступлением осени активность ослабевает, что указывает на более высокую активность монотерпеновой фракции масла [14]. При этом сосны, имеющие повышенное содержание  $\Delta^3$ -карена в составе эфирного мас-



ла, показывают большую устойчивость к некоторым грибковым заболеваниям [15]. Вместе с тем установлено, что именно  $\Delta^3$ -карен обладает более выраженным аллергенным действием на человека и способен вызывать дерматиты. Для целей ароматерапии лучше использовать эфирное масло пиненового хемоти́па из хвои сосны обыкновенной, оно имеет более богатый компонентный состав и содержит меньше  $\Delta^3$ -карена [16].

Таким образом, растения, содержащие эфирные масла и их отдельные компоненты, наиболее изучены в плане антимикробного действия и востребованы в практической медицине, сельском хозяйстве, чего, к сожалению, нельзя сказать о других группах БАВ, описанных ниже.

### Фенольные соединения

В последние годы растет число исследований, в которых сообщается о противогрибковой активности фенольных соединений из природных источников. К этой многочисленной группе соединений относятся простые фенолы и фенологликозиды, лигнаны, кумарины, хромоны, флавоноиды, фенолкарбоновые кислоты (фенолокислоты), дубильные вещества, антраценпроизводные. В основе структуры вышеперечисленных соединений лежит бензольное кольцо с гидроксильными группами. Количество колец и гидроксильных групп может быть различным, но эти два основных структурных элемента присутствуют всегда, и именно они придают фенольным соединениям их наиболее характерные физико-химические и фармакологические свойства. Значение фенольных соединений для медицинской практики огромно. Препараты на основе их биологически активных комплексов широко используют в качестве антимикробных, противовоспалительных, кровоостанавливающих, желчегонных, диуретических, гипотензивных, тонизирующих, вяжущих, слабительных средств и в качестве антиоксидантов.

### Простые фенолы, фенолокислоты, дубильные вещества

Некоторые из этих соединений состоят из одного замещенного фенольного кольца и различных радикалов, чаще всего это гидроксильные группы. Место прикрепления и количество гидроксильных групп, как полагают ученые, обуславливают относительную токсичность этих соединений. Имеются доказательства того, что увеличение гидроксильрования приво-

дит к повышению токсичности. Кроме того, есть сообщения о том, что более высоко окисленные фенолы обладают большей ингибирующей способностью. Среди вероятных механизмов ответственных за токсичность фенольных соединений для микроорганизмов выделяют ингибирование ферментов за счет окисления соединений, возможно, путем реакции с сульфгидрильными группами или за счет более неспецифических взаимодействий с белками микроорганизмов [5, 7, 17].

Исследованиями последних лет установлена противогрибковая активность следующих растений, их биологически активных комплексов и выделенных из них индивидуальных веществ.

Полынь-эстрагон (*Artemisia dracunculus*) и виды тимьяна (*Thymus species*) содержат кофейную кислоту - представителя большой группы соединений производных фенилпропана, которые в эксперименте в перспективных концентрациях ингибируют рост патогенных грибов. Таннины и салициловая кислота - полифенольные соединения, выделенные из видов, произрастающих в Северной Америке и Бразилии: гаультерии лежачей - *Gaullher procumbens*, жостера Пурша - *Rhammus purshian* и анакардиума *Anacardium pulsatilla* также имеют противогрибковую активность. Разные виды перца: *Piper crassinervium*, п. узколистный - *P. aduncum*, п. *P. hostmannianum* и *P. gaudichaudianum* содержат фенолокислоты, которые проявляют фунгитоксичную активность. Четыре полифенольных соединения (*eriosemaones A-D*) из корней эриоземы клубочковой - *Eriosema tuberosum* (МИК  $\frac{1}{4}$  20 мг/мл), по сообщениям швейцарских ученых имеют хорошую противогрибковую активность против штаммов *Candida albicans* и *Cladosporium cucumerinum*. Фенольные соединения из кротона Хатчинсона - *Croton hutchinsonianus* и сосны - *Pinus* имеют перспективную ингибирующую активность в отношении *C. albicans* и *Saccharomyces cerevisiae*. Четыре фенольных амида, выделенных из дерезы китайской - *Lycium chinense*, обладают противогрибковой активностью в диапазоне доз 5-10 мкг/мл против *Candida albicans*. Три фенольных соединения, производных галловой кислоты из листьев лианы, произрастающей в саванне Восточной Африки базеономы остроконечной - *Baseonema acuminatum*, по сообщениям, обладают противогрибковой активностью против штаммов *Candida albicans* с минимальной



ингибирующей концентрацией в диапазоне 25-100 мкг / мл [4, 18, 19].

#### Флавоноиды

Флавоноиды являются одной из самых распространенных групп фенольных соединений, объединенных общим структурным составом  $C_6 - C_3 - C_6$ . То есть, в основе их структуры лежит скелет, состоящий из двух бензольных колец, соединенных между собой трехуглеродной цепочкой. Посредством пропанового мостика в большинстве флавоноидов образуется гетероцикл, являющийся производным пирана (флавана), или  $\gamma$ -пирана. Это вещества дифенилпропанового ряда. Флавоноидсодержащие препараты и лекарственное растительное сырье, содержащее флавоноиды, широко применяется в медицинской практике по многим направлениям.

Флавоноиды признаны эффективными антимикробными веществами против широкого спектра микроорганизмов. Их активность, вероятно, в равной степени обусловлена способностью образовывать комплекс с внеклеточными и растворимыми белками и комплекс с клеточной стенкой. Не исключено, что большая липофильность флавоноидов может приводить к нарушению цитоплазматической мембраны [4, 7, 17].

Из метанольного экстракта листьев и стеблей водосбора обыкновенного - *Aquilegia vulgaris* был выделен ряд веществ, в том числе новое соединение (4-метокси-5,7-дигидроксифлаван 6-С-глюкозид (изоцитизозид)), которое проявило очень высокую активность в отношении *Staphylococcus aureus*, *S. epidermidis* и *A. niger*. Флавонол галангин, полученный из многолетнего травянистого растения, встречающегося в многих районах Африки, бессмертника вечнозеленого - *Helichrysum aureonitens* представляется очень интересным соединением, так как он имеет активность не только против широкого спектра грибов, но также и демонстрирует значительную противовирусную активность в отношении HSV-1, CoxB1. Флавоноид из корневищ *Alpinia officinarum* имеет выраженную противогрибковую активность против различных патогенных грибов, при этом минимальная ингибирующая концентрация составляет 3 мкг/мл. Экстракты ядровой древесины акации аури - *Acacia auriculiformis* и *Acacia mangium* имеют противогрибковую активность, связанную с 3,4',7,8-тетрагидроксифлаваном и теракацидином. Также японские исследователи предпо-

ложили, что противогрибковый механизм действия этих соединений может включать в себя ингибирование роста грибов за счет подавления свободных радикалов, производимых внеклеточным грибковым ферментом лакказы. De Campos с сотр. сообщили о выделении четырех соединений (eupomatenoid-3, eupomatenoid-5, сопосагран, ориентин) из одного из видов перца - *Piper solmsianum*, которые обладают противогрибковым действием против дерматофитов. Минимальная ингибирующая концентрация метанольного экстракта составила диапазон от 2 до 60 мкг / мл; у eupomatenoid-5 и сопосагран 1-9 мкг / мл, и это было выше, чем у стандартного противогрибкового препарата кетоконазола. Аментофлаван, полученный из этилацетатной фракции плаунка тамариксового - *Selaginella tamariscina*, демонстрирует мощную противогрибковую активность против нескольких патогенных штаммов, в том числе *C. albicans* [20-22].

#### Кумарины

Кумарины – природные биологически активные вещества в основе химической структуры которых лежит скелет кумарина – производного бензо –  $\alpha$  – пирана.

Известность кумаринов связана в основном с их антикоагулирующим, противовоспалительным, фотосенсибилизирующим, спазмолитическим, сосудорасширяющим действием и их использованием для предотвращения рецидивов герпеса, вызванных HSV-1 в организме человека. Об антимикробных свойствах кумаринов информации в литературе не так много. Как сообщается в некоторых исследованиях, кумарины стимулируют макрофаги, которые могут оказывать косвенное негативное воздействие на инфекции [4, 7, 10, 23].

Гидроксикумарин скополетин, выделенный из семян древесного растения, произрастающего в Южной и Юго-Восточной Азии и Австралии мелии ацедарах - *Melia azedarach*, обладает противогрибковым действием против *Fusarium verticillioides*. Титониамарин - новый димер изокумарина, выделенный из цветкового растения, родиной которого является Мексика и Центральная Америка, титонии разнолистной - *Tithonia diversifolia*, показал в эксперименте противогрибковое и гербицидное действие. Дэн и Николсон сообщили о противогрибковых свойствах сурангина В - кумарина из вечнозеленого дерева, произрастающего в тропической Америке, Африке и Восточной Индии, маммеи длин-

нолистной - *Mammea longifolia*. Клауценидин, дентатин, нор-дентатин и карбазоловый алкалоид клаусзолин J, выделенные из вечнозеленого кустарника, произрастающего в Юго-Восточной Азии, клауцены экскаваты - *Clausena excavata*, показали противогрибковую активность (МИК 50 мкг / мл). Фитоалексины моркови посевной - *Daucus carota*, которые являются гидроксильрованными производными кумаринов, продуцируемыми в ответ на грибковую инфекцию, теоретически могут обладать противогрибковой активностью [20, 24].

#### Антраценпроизводные (антрагликозиды)

Антрагликозиды – органические соединения, в основе структуры которых лежит ядро антрацена различной степени окисленности. В зависимости от количества ядер антрацена в молекуле антрагликозида различают мономерные соединения (хризацин, ализарин, реин и др.), димерные (франгулозид, сеннидин) и конденсированные (гиперицин); в зависимости от степени окисленности ядра антрагликозиды делятся на антрахиноны, антроны и антранолы. Наиболее востребованы в практической медицине слабительные и литолитические свойства производных антрахинона. Антимикробные свойства антраценпроизводных малоизучены, за исключением гиперпина, выделенного из нескольких видов зверобоя (*Hypericum species*).

Антраценпроизводные - соединения с высокой реакционной способностью, поэтому легко с помощью реакций окисления и восстановления могут легко превращаться в дифенолы (или гидрохиноны) или diketоны (или хиноны). Хиноны инактивируют белки и нарушают их работу. Хиноны связывают адгезины - поверхностные белки, обеспечивающие прикрепление бактерий к эпителию, полипептиды клеточной стенки, мембраносвязанные ферменты и образуют комплекс, который приводит к инактивации ферментов. В литературе есть только несколько сообщений, касающихся противогрибковой активности антрахинонов [4, 10, 17].

В 1985 году из зверобоя продырявленного – *Hypericum perforatum* был выделен гиперпин и установлены его антимикробные свойства. Примерами других противогрибковых антрахинонов являются: 1,3-дигидрокси-2-метил-5,6-диметоксидантрахинон из корней вида семейства мареновые (Rubiaceae), распространенного на территории Азии, призматомериса душистого - *Prismatomeris fragrans*; нафтохиноны кигелина, изопиннатал, дегидро-альфа-ла-

пачон и лапачол из африканского колбасного дерева - *Kigelia pinnata*; 11-гидрокси-16-хен-триаконтанон, выделенное из плодового дерева, называемого сахарное яблоко, или аннона чешуйчатая - *Annona squamosa*; хопаинолин, выделенный из ствольной коры эндемика острова Хайнань хопаи - *Hopea exalata* (МИК 0.1-22.5 мкг / мл). Новое соединение 2-гидрокси-1,4-нафтохинон (лавсон) из лавсонии неколючей - *Lawsonia inermis*, известной также как источник получения краски для волос под названием хна, обладает сильной фунгитоксичностью. Хорошо известные антрагликозиды эмодин, физцион и реин, выделенные из азиатского вида кассии Торы, еще известной как китайские «кофейные бобы» - *Cassia tora*, имеют сильную фунгицидную активность [20, 25-27].

#### Ксантоны

Ксантоны – ограниченная группа растительных полифенолов, биосинтетически связанных с флавоноидами. Уникальный скелет в сочетании с типом и положением радикалов определяют специфические свойства ксантонов, в том числе противогрибковые.

Каледониксантон Е, выделенный из ствольной коры эндемика Новой Каледонии калофиллума каледонийского - *Calophyllum caledonicum*, проявляет сильную противогрибковую активность (МИК<sub>80</sub> ¼ 8 мг/мл). Изопренилированные ксантоны (токсиксантон С и вигтеон) показывают противогрибковую активность в отношении *C.albicans* (МИК 25 и 12.5 мг/мл). Из дихлорметанового экстракта южноафриканского фиолетового дерева - *Securidaca longepedunculata* выделен ксантон, который обладает антибактериальной активностью в отношении *Staphylococcus aureus* и противогрибковой активностью в отношении *A. niger*, *A. fumigatus*, *Penicillium* spp. Ксантоны из наземной части моннины туполистной - *Monnina obtusifolia*; из листьев калофиллума каледонийского - *Calophyllum caledonicum*; зеленых плодов мангостана - *Garcinia mangostana*; из кудрании кустарниковой - *Cudrania fruticosa*; ксантолиды из дурнишника крупноплодного - *Xanthium macrocarpum* обладают сильной противогрибковой активностью в отношении *C. albicans*, *C. glabrata*, *A. fumigatus* [20, 28, 29].

#### Сапонины

Сапонины – природные биологически активные вещества, обладающие гемолитической и поверхностной активностью, а также токсичностью для холоднокровных животных. Водные

растворы сапонинов или извлечения из сырья при встряхивании сильно пенятся. По структуре агликона сапонины делятся на стероидные и тритерпеновые. В медицинской практике растительное сырье, содержащее сапонины, применяется в качестве средств с отхаркивающим, противовоспалительным, седативным, тонизирующим, диуретическим, противосклеротическим действием.

Антимикробные свойства сапонинов практически не известны. Некоторые авторы полагают, что сапонины - вторичные метаболиты, которые «хранятся» в клетках растений в виде неактивных предшественников, но в ответ на атаки патогена под действием ферментов они способны легко превращаться в биологически активные антибиотики САУ-1 - тритерпеновый сапонин из кайенского перца - *Capsicum frutescens* активен против шестнадцати различных грибковых штаммов, в том числе *Candida* spp., *A. fumigatus* и *C. neoformans*. Установлено, что САУ-1 действует, нарушая целостность мембран грибковых клеток. Недавно выделенные из ипсиландры тибетской - *Ypsilandra tibetica*, родиной которой является Восточная Азия, стероидные сапонины ипсиландрозид А, ипсиландрозид В, изоипсиландрозид А, изоипсиландрозид В и изоипсиландрогин также, по сообщениям, обладают антимикробной активностью [4, 7, 10].

Два спироستانоловых сапонины, выделенных недавно из корней цепляющегося кустарника, произрастающего в Мексике, смилакса лекарственного - *Smilax medica*, и уже известный смиллагенин-3-О-β-D-глюкопиранозид обладают противогрибковой активностью против патогенных дрожжей *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. tropicalis* в диапазоне 6.25-50 мкг/мл. Из мексиканского вида паслена - паслена золотистого (*Solanum chrysotrichum*) выделено пять спиростановых сапонинов, которые показали противогрибковую активность в отношении *T. mentagrophytes*, *T. rubrum*, *A. niger* и *C. albicans*. Моллюго пятилистная (*Mollugo pentaphylla*) - тропическое цветковое растение содержит сапонин моллюгогенол-А, обладающий противогрибковым действием. Сапонины, выделенные из цветкового растения семейства амарантовых (*Amaranthaceae*), широко распространенного в тропической Америке, Азии, Африке, Австралии, альтерантеры Тенеллы - *Alternanthera tenella*, которые имеют сильную противогрибковую активность (МИК 50-500 мкг/мл). При

фракционировании этанольного экстракта из надземных частей тибетского растения княжика тангутского - *Clematides tangutica* было выделено два новых противогрибковых тритерпеновых сапонины (МИК 2,5 мкг/диск). Два даммарановых сапонины и сапонин лупанового ряда из стеблей тропического американского растения лунносемянника крупнолистного - *Anomospermum grandifolium* показали противогрибковые свойства против *C. Albicans*. Диосцин, выделенный из корневищ диоскореи кайенской - *Dioscorea cayenensis*, обладает противогрибковой активностью против патогенных для человека дрожжей *C. albicans*, *C. glabrata* и *C. tropicalis*. Противогрибковые стероидные сапонины, активные в отношении дерматофитных грибов (*Microsporum gypseum*, *T. interdigitale* и *T. Tonsurans*), выделены из смилакса лекарственного - *Smilax medica*, лука мелкоцветкового - *Allium minutiflorum*, люцерны посевной - *Medicago sativa*, люцерны мукекс, или люцерны шиноватая - *M. turex*, л.арабской - *M. arabis*, л.гибридной - *M. hybrida*, плюща колхидского - *Hedera colchica*, калопанакса - *Kalopanax pictus*, драцены Манна - *Dracaena mannii* и д. древовидной - *D. arborea*, триллиума крупноцветкового - *Trillium grandiflorum* и золотораника обыкновенного - *Solidago virgaurea*. Два сапонины из якорцев стелющихся - *Tribulus terrestris* в условиях *in vivo* на моделях вагинальных инфекций продемонстрировали противогрибковую активность против флуконазолустойчивых штаммов *Candida* (МИК 0,15 мг/мл); *in vitro* они оказались очень эффективны против *C. neoformans* (МИК<sub>80</sub> = 10,7, 18,7 мкг/мл), *C. krusei* (МИК<sub>80</sub> = 8,8, 18,4 мкг/мл). Сапонины из астрагала бородавчатого - *Astragalus verrucosus*, *A. suberi*, а. ушковидного - *A. auriculiformis* и хедеры крымской - *Hedera taurica* *in vitro* обладают противогрибковой активностью в отношении *C. albicans*, *C. krusei* и *C. tropicalis*. Тритерпеновые гликозиды из золотарника обыкновенного - *Solidago virgaurea* и маргаритки многолетней - *Bellis perennis* подавляют рост патогенных для человека дрожжей (*Candida* и *Cryptococcus species*) [5, 10, 20].

#### Алкалоиды

Алкалоиды - природные азотсодержащие органические соединения основного характера, образующие с кислотами соли и обладающие сильными специфическими фармакологическими свойствами. Наибольший интерес с точки зрения проявления антимикробных свойств

имеет группа дитерпеновых алкалоидов, найденных в растениях семейств *Ranunculaceae* - Лютиковые, *Garryaceae* - Гарриевые, *Rosaceae* - Розоцветные, *Asteraceae* - Сложноцветные (Астровые), *Escaloniaceae* (Эскалониевые); пептидные алкалоиды и алкалоиды изохинолинового ряда [4, 5, 7, 10].

Новый алкалоид, выделенный из дурмана индийского - *Datura metel*, *in vitro* и *in vivo* показал активность против видов *Aspergillus* и *Candida*. Алкалоид из аниба - *Aniba panurensis* проявляет активность против лекарственно-устойчивого штамма *C. albicans*. Алкалоиды из циантобазиса - *Cyathobasis fruticulosa*, саксаула солеросового - *Haloxylon salicornium*, из коры корня ясенца мохнатоплодного - *Dictamnus dasycarpus* обладают антифунгальной активностью. Алкалоид ятроризин из магонии падуболистной - *Mahonia aquifolium* эффективен против многих видов грибов (МИК 62,5 - 125 мкг/мл), в то время как неочищенный экстракт из этого растения, алкалоид берберин и пальматин проявляют только предельную активность (МИК 500 до  $> 1000$  мкг / мл). Кокзоллин из эпинетрума ворсистого - *Epinetrum villosum* проявляет противогрибковые свойства. Четыре алкалоида, в том числе глауцин и протопин, выделенные из мачка остролопастного - *Glaucium oxylobum*, показали хорошую активность против *Microsporum gypseum*, *Microsporum canis*, *T. mentagrophytes* и *Epidermophyton floccosum*. Алкалоиды из цельнолистника Сиверса - *Haplophyllum sieversii* и зантокислиума, или желтодревесника - *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium* обладают противогрибковой активностью в отношении *C. albicans*, *A. fumigatus* и *T. mentagrophytes*. Циклический пептидный алкалоид и хинолиновый алкалоид из листьев мелочи душистой - *Melochia odorata*, проявляют противогрибковую активность в отношении широкого спектра патогенных грибов. Алкалоид из африканского дерева клеистофолис - *Cleistopholis patens* проявляют значительную противогрибковую активность в отношении *C. albicans*, *A. fumigatus* и *C. neoformans* [20, 30, 31].

#### Лектины и полипептиды

Первые сообщения о пептидах, которые оказывают ингибирующее действие на микроорганизмы, были опубликованы еще в 1942 году. Часто эти соединения положительно заряжены и содержат дисульфидные связи. Механизм их антимикробного действия может быть связан с образованием ионных каналов в микробной мембране или с конкурентным ингибировани-

ем адгезии микробных белков [17, 32].

Тионины AX1 и AX2 из сахарной свеклы обладают противогрибковой активностью, но не проявляют антибактериальную. Новый лектин и белок, выделенные из корней астрагала монгольского - *Astragalus mongholicus*, корневищ имбиря - *Ginger* оказывают противогрибковое действие [17].

Два противогрибковых пептида из семян ипомеи, известной также как японская утренняя слава - *Pharbitis nil*, обладают мощным противогрибковым действием в отношении как хитинсодержащих, так и нехитинсодержащих грибов в клеточной стенке. Концентрация, приводящая к 50% ингибированию грибкового роста, составляет от 3 до 26 мкг/мл и от 0,6 до 75 мкг / мл [33].

Из семян урада - *Phaseolus mungo* выделены хитиназа и лизоцим с противогрибковой активностью. Из пажитника сенного - *Trigonella foenum-graecum* выделен дефензин - богатый цистеином пептид, обладающий противогрибковой активностью против широкого круга грибов. Пептид с противогрибковым действием, ингибирующий рост мицелия грибов, выделен из семян черной тыквы - *Black futsu*, фасоли адзуки - *Vigna angularis*, семян шпината - *Basella rubra*, бересклета европейского - *Evonymus europaeus*, банана заостренного - *Musa acuminata* и имбиря аптечного - *Zingiber officinalis*. Пептид из семян нута бараньего - *Cicer arietinum* проявляет противогрибковую активность, сохраняющуюся после нагревания до 100°C в течение 15 мин. Очищенный противогрибковый белок AFP-J из клубней картофеля (*Solanum tuberosum*) сильно тормозит дрожжевые штаммы грибов, в том числе *C. albicans*, *Trichosporon beigellii* и *S. cerevisiae*. Хитиназа - В из листьев ананаса хохлатого (*Ananas comosus*), очищенная хитиназа из лукович растения морского лука (*Urginea indica*) обладают сильной противогрибковой активностью в отношении *Trichoderma virida*. Новый белок, обладающий селективной противогрибковой активностью, выделен из китайского растения астрагала монгольского (*Astragalus mongholicus*) [20, 34-36].

#### Заключение

Противогрибковыми свойствами обладает довольно большой перечень растений, и авторы в данном обзоре не ставили перед собой цель дать характеристику всех растений, индивидуальных веществ, суммарных комплексов,



а привести данные, подтверждающие их противогрибковое действие как экспериментально, а в одной из следующих публикаций – и клинически. Приведенные данные показывают возможность использования растительных ресурсов планеты для создания эффективных препаратов. В настоящее время в арсенале антибактериальных, противовирусных, противогрибковых средств есть препараты растительного происхождения. Например, сангвиритрин (сумма бисульфатов алкалоидов: сангвинарина и хелеритрина, выделяемая из травы маклейи сердцевидной (*Macleya cordata* Will. L.)

и маклейи мелкоплодной (*M. microcarpa*); лютенурин (сумма алкалоидов корневищ кубышки желтой *Nuphar lutea* (L.) Smith); аллизарин (тетрагидроксиглюкопиранозилксантен, получаемый из мангиферина, выделяемого из листьев манго (*Mangifera indica* L.)); панавир (полисахариды паслена клубненосного (*Solanum tuberosum*)).

Авторы обзора искренне считают, что создание новых растительных препаратов на основе как дикорастущей флоры, так и интродуцированных видов является целесообразным и перспективным.

## Литература / References:

1. WHO traditional medicine strategy 2002–2005. World health report, World Health Organization, Geneva, 2002. 74 p.
2. Ostrovsky-Zeichner L, Marr KA, Rex JH, Cohen SH. Amphotericin B: Time for a New “Gold Standard”. *Clin Infect Dis.* 2003; 37(3): 415-425.
3. Maertens JA. History of the development of azole derivatives. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10: 1-10.
4. Arif T, Mandal TK, Dabur R. Natural Products: Antifungal Agents Derived From Plants. Opportunity, Challenge, and Scope of Natural Products in Medical Chemistry. 2011; 81: 283–311.
5. Abad MJ, Ansuategui M, Bermejo P. Active antifungal substances from natural sources. *Arkivoc.* 2007; 7: 116–145.
6. Atazhanova GA. Terpenoids of plant essential oils. Distribution, chemical modification, and biological activity. Moscow : ICSPE, 2008. 288 p. Russian (Атажанова Г.А. Терпеноиды эфирных масел растений. Распространение, химическая модификация и биологическая активность. М.: ICSPE, 2008. 288 с.)
7. Razzaghi-Abyaneh M, Shams-Ghahfarokhi M, Rai M. Chapter 2. Antifungal Plants of Iran: An Insight into Ecology, Chemistry, and Molecular Biology Antifungal Metabolites from Plants. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2013. 469 p.
8. Neguvaka AK, Dmitruk SE, Dmitruk SI, Salnikova EN. Anti-fungal properties of essential oils of the Siberian plants. *Military Medical Journal.* 1987; 8: 64-65. Russian (Нежувака А.К., Дмитрук С.Е., Дмитрук С.И., Сальникова Е.Н. Антигрибковые свойства эфирных масел сибирских растений // Военно-медицинский журнал. 1987. № 8. С. 64-65)
9. Dmitruk SE. Antifungal properties of biologically active substances of Siberian flora. Doctoral Thesis Abstract. Kharkiv, 1991. 45 p. Russian (Дмитрук С.Е. Антифунгальные свойства биологически активных веществ некоторых представителей флоры Сибири: автореф. дис. ... докт. фарм. наук. Харьков, 1991. 45 с.)
10. Castillo F, Hernandez D, Gallegos G, Rodriguez R, Aguilar CN. Antifungal Properties of Bioactive Compounds from Plants. 2012. Available at: <http://www.intechopen.com/books/fungicides-for-plant-and-animal-diseases/antifungal-properties-of-bioactive-compounds-from-plants> (accessed 12.09.2017)
11. Shin S. Essential oil compounds from *Agastache rugosa* as antifungal agents against *Trichophyton* species. *Arch Pharm Res.* 2004; 27(3): 295-259.
12. Pagnussatt FA. Promising Antifungal Effect of Rice (*Oryza sativa* L.), Oat (*Avena sativa* L.) and Wheat (*Triticum aestivum* L.). *J Appl Biotechnol.* 2013; 1(1): 37-44.
13. Benkeblia N. Antimicrobial activity of essential oil extracts of various onions (*Allium cepa*) and garlic (*Allium sativum*) // *Lebensm Wiss Technol.* 2004; 37(2): 263–268.
14. Vlasjuk VN. Study of phytoncidal and ionization properties of the main tree species in the green zone of Moscow. In: *Phytoncides. Experimental studies, questions of the theory and practice.* Kiev: Naukova Dumka. 1975. p. 301-308. Russian (Власюк В.Н. Изучение фитонцидных и ионизационных свойств основных древесных пород зеленой зоны Москвы // Фитонциды. Экспериментальные исследования, вопросы теории и практики. Киев: Наукова думка, 1975. С. 301-308).
15. Polozhentsev PA, Chudnyi AV, Zolotov LA. The role of oleoresin in the resistance of pine to the root sponge. *Forestry.* 1969; 12: 68. Russian (Положенцев П.А., Чудный А.В., Золотов Л.А. Роль живицы в устойчивости сосны к корневой губке. Лесное хозяйство. 1969. № 12. С. 68.)
16. Poltavchenko YuA. Essential oils of coniferous trees of the Baikal region and the genesis of monoterpenes. Doctoral Thesis Abstract. Irkutsk, 1974. 24 p. Russian (Полтавченко Ю.А. Эфирные масла хвойных деревьев Прибайкалья и генезис монотерпенов: автореф. дис... докт. хим. наук. Иркутск, 1974. 24 с.)
17. Georgievskiy VP, Komissarenko NF, Dmitruk SE. Biologically active substances of medicinal plants. Novosibirsk, 1990. 336 p. Russian (Георгиевский В.П., Комиссаренко Н.Ф., Дмитрук С.Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. Новосибирск, 1990. 336 с.)
18. Athikomkulchai S, Prawat H, Thasana N, Ruangrunsi N, Ruchirawat S. COX-1, COX-2 inhibitors and antifungal agents from *Croton hutchinsonianus*. *Chem Pharm Bull.* 2006; 54(2): 262-264.
19. De Leo M, Braca A, De Tommasi N, Norscia I, Morelli I, Battinelli L, et al. Phenolic compounds from *Baseonema acuminatum* leaves: isolation and antimicrobial activity. *Planta Med.* 2004; 70(9): 841-846.
20. Korsun VF, Batkaev EA, Kolomiets NE, Korsun EV. Medicinal plants in mycology. Moscow, 2015. 320 p. Russian (Корсун В.Ф., Баткаев Э.А., Коломиец Н.Э., Корсун Е.В. Лекарственные растения в микологии. Москва, 2015. 320 с.)
21. Bylka W, Szauffer-Haidrych M, Matlawska I, Goslinska O. Antimicrobial activity of isocytiside and extracts of *Aquilegia vulgaris* L. *Lett Appl Microbiol.* 2004; 39(Iss.-1): 93-97.
22. Basri AM, Taha H, Ahmad N. A Review on the Pharmacological Activities and Phytochemicals of *Alpinia officinarum* (Galangal) Extracts Derived from Bioassay-Guided Fractionation and Isolation. *Pharmacogn Rev.* 2017; 11(21): 43-56.
23. Sardari S, Nishibe S, Daneshdalan M. Coumarins, the bioactive



- structures with antifungal property. In: Atta-ur-Rahman (Ed.), Studies in Natural Products Chemistry. 2000; 23. Elsevier Science, Amsterdam: 335–393.
24. Linthoingambi W, Mutum S. Singh Antimicrobial activities of different solvent extracts of Tithonia diversifolia (Hemsely) A. Gray. Asian J Plant Sci Res. 2013; 3(5): 50–54.
25. Sytar O, Svediene J, Loziene K, Paskevicius A, Kosyan A, et al. Antifungal properties of hypericin, hypericin tetrasulphonic acid and fagopyrin on pathogenic fungi and spoilage yeasts. Pharm Biol. 2016; 54(12): 3121–3125.
26. Vengurlekar S, Sharma R, Trivedi P. Efficacy of some natural compounds as antifungal agents. Pharmacogn Rev. 2012; 6(12): 91–99.
27. Kalidindi N, Thimmaiah NV, Jagadeesh NV, Nandee R, Swetha S, Kalidindi B. Antifungal and antioxidant activities of organic and aqueous extracts of Annona squamosa Linn. Leaves. J Food Drug Anal. 2015; 23 (4): 795–802.
28. Hay AE, Guilet D, Morel C, Larcher G, Macherel D, et al. Antifungal chromans inhibiting the mitochondrial respiratory chain of pea seeds and new xanthenes from Calophyllum caledonicum. Planta Med. 2003; 69(12): 1130–1135.
29. Kaomongkolgit R, Jamdee K, Chaisomboon N. Antifungal activity of alpha-mangostin against Candida albicans. J Oral Sci. 2009; 51(3): 401–406.
30. Klausmeyer P, Chmurny GN, McCloud TG, Tucker KD, Shoemaker RH. Novel Antimicrobial Indolizinium Alkaloid from Aniba panurensis. J Nat Prod. 2004; 67(10): 1732–1735.
31. Vollekova A, Kost'lova D, Kettmann V, Tóth J. Antifungal activity of Mahonia aquifolium extract and its major protoberberine alkaloids. Phytother Res. 2003; 17(7): 834–847.
32. Wong JH, Cheung RC, Ye XJ, Wang HX, Lam SK, et al. Proteins with antifungal properties and other medicinal applications from plants and mushrooms. Appl Microbiol Biotechnol. 2010; 87(4): 1221–1235.
33. Koo JC, Lee SY, Chun HJ, Cheong YH, Choi JS, et al. Two hevein homologs isolated from the seed of Pharbitis nil L. exhibit potent antifungal activity. Biochimica Biophys Acta (BBA)-Protein Struct Mol Enzymol. 1998; 1382(1): 80–90.
34. Nerilo SB, Rocha GHO, Tomoike C, Mossini SAG, Grespan R, et al. Antifungal properties and inhibitory effects upon aflatoxin production by Zingiber officinale essential oil in Aspergillus flavus. Int J Food Sci Technol. 2016; 51: 286–292.
35. Sanchez-Maldonado AF, Schieber A, Ganzle MG. Antifungal activity of secondary plant metabolites from potatoes (Solanum tuberosum L.): Glycoalkaloids and phenolic acids show synergistic effects. J Appl Microbiol. 2016; 120(4): 955–965.
36. Shenoy SR, Kameshwari MN, Swaminathan S, Gupta MN. Major antifungal activity from the bulbs of Indian squill Urginea indica is a chitinase. Biotechnol Prog. 2006; 22(3): 631–637.

## Сведения об авторах

**Марьин Андрей Александрович**, доцент кафедры фармацевтической технологии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, кандидат фармацевтических наук, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** автор идеи, написание статьи.

**Коломиец Наталья Эдуардовна**, профессор кафедры фармакогнозии с курсами ботаники и экологии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор фармацевтических наук, г. Томск, Россия.

**Вклад в статью:** написание статьи.

## Корреспонденцию адресовать:

Марьин Андрей Александрович,  
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а,  
E-mail: mfandr@mail.ru

Статья поступила: 10.10.17 г.

Принята к печати: 24.11. 17г.

## Authors

**Dr. Andrey A. Mar'in**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmaceutical Technology and Pharmacognosy, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation  
**Contribution:** conceived and wrote the manuscript.

**Prof. Natalia E. Kolomiets**, MD, PhD, Professor, Department of Pharmacognosy, Botany, and Ecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation  
**Contribution:** wrote the manuscript.

## Corresponding author:

Dr. Andrey A. Mar'in,  
Voroshilova Street 22a, Kemerovo, 650056,  
Russian Federation  
E-mail: mfandr@mail.ru

**Acknowledgements:** There was no funding for this project.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-4-56-61

# A NEW GUIDELINE PROPOSAL FOR PREVENTION OR THERAPY OF PREGNANCY DISORDERS WITH PROGESTOGENS

ADOLF E. SCHINDLER

Institute for Medical Research and Education (55, Hufelandstrasse, Essen, D-45122), Germany

## Introduction

Most recently published guidelines like the European Progesterone Club Guidelines [1] and the Chinese Consensus [2] were exclusively concerned with threatened and recurrent (habitual) miscarriages and the use of progestogens. The time is now coming to extend these guidelines to preterm labor and preeclampsia. Therefore, a proposal will be presented to address these guidelines to not only threatened or recurrent (habitual) miscarriages, but also to preterm labor and preeclampsia. Based upon published literature up to 2017 and personal clinical experience, a concept for the use of progestogens for prevention or treatment of the above-listed pregnancy complications will be presented.

## General Remarks

Some points have to be clearly differentiated:

1. Concept of treatment and concept of prevention
2. Time length of progestogen use and progestogen dose.
3. The role of micronized progesterone and dydrogesterone has to be delineated.

The clinical entities are differentiated regarding the use of progestogens in the following ways:

### 1. Threatened miscarriage

Threatened miscarriage is defined as vaginal bleeding with or without uterine contractions, closed cervix, and life fetus determined by ultrasound. Use of progestogens in these clinical conditions is treatment.

### 2. Recurrent (habitual) miscarriage

a. Women presenting with a history of recurrent (habitual) miscarriage, with bleeding and contractions having an intrauterine, intact pregnancy by ultrasound are to be treated similar to threatened miscarriage.

b. Women with a history of recurrent (habitual) miscarriages consecutively, who plan to become

pregnant will be given progestogens in a preventive way after ovulation and controlled by human chorionic gonadotropin (hCG). If hCG rises, the progestogens will be continued as prevention.

### 3. Preterm labor

a. Prevention is used in women with a history of preterm labor or short cervix.

b. Treatment when the labor process has already started, but the amniotic membranes are intact. This can be done with or without tocolytics.

### 4. Prevention of preeclampsia

## Which progestogen can be considered for prevention or treatment of pregnant women?

Selection of a progestogen for pregnant women is mainly dependent upon the partial effect pattern of each progestogen. Progestogens with androgenic, anti-androgenic and glucocorticoid effects cannot be used (3).

The following progestogens will be considered:

1. Micronized Progesterone (mainly vaginally)
2. Dydrogesterone (oral)

### Threatened miscarriage

The indication for using a progestogen in women with threatened miscarriage is "therapy", since the progress to be treated for has already started. Ultrasound verification of a life fetus has to be done and the status of the cervix has to be further controlled (4). Data on micronized progesterone are available. The treatment dose is variable between 200-600 mg of micronized progesterone intravaginally daily [2, 5]. However, the clinical development has a trend to higher doses of micronized progesterone up to 800 mg/d intravaginally (6).

For the use of dydrogesterone the following is recommended: At first, 40 mg should be given orally and thereafter 2 times x 10 mg/d continuously. However, in the future the optimal scheme will be dydrogesterone 40 mg *per os* at once and thereafter 2 times x 20 mg/d. This is also suggested by the Chinese Consensus [2] and is in accord-

ance with our own approach (unpublished data). If one takes into account the fate of these pregnancies then it appears mandatory to continue this type of treatment up to the 37<sup>th</sup> week of gestation [4]. It has been shown by several studies [7-9] that later in these pregnancies there is a significant higher incidence of preterm labor, increased incidence of premature rupture of membranes (PROM), antepartum hemorrhage, intrauterine growth retardation, low birth weight, and a higher rate of perinatal mortality; in one study, also a higher incidence of preeclampsia was reported [8]. Therefore, once treatment of threatened miscarriage was efficient, the dydrogesterone medication should be continued until the 37<sup>th</sup> week of gestation [4].

#### *Recurrent (habitual) miscarriage*

By definition the term recurrent (habitual) miscarriage is used when two, three, or more spontaneous consecutive miscarriages have been encountered.

#### Prevention

In the menstrual cycle, in which the woman wants to attempt to get pregnant, she should be started with dydrogesterone 2 x 20 mg/d after ovulation and hCG controlled. If there is no rise of hCG, the medication will be stopped. If there is a rise of hCG, the dydrogesterone with the same dose will be continued and given until the 37<sup>th</sup> week of gestation. This is the most favorable and efficient preventive approach, provided other drawbacks such as uterine septum, myoma and genetic abnormalities had been removed or excluded.

Two large studies have recently been published using on the one hand 800 mg/d micronized progesterone intravaginally after a positive pregnancy test from up to 6 weeks of gestation [6]. In the progesterone group, the live birth rate was not significantly different between the treated group and the placebo group (65,8% versus 63,9%) [6].

On the other hand, the continuous use of dydrogesterone 2 x 10 mg/d starting at 4-6 weeks of gestation up to 20 weeks of gestation significantly decreased the miscarriage rate (6,9% versus 16,8%,  $p = 0,04$ ) [10]. The healthy control group had a miscarriage rate of 3,5 % [10]. The length of use of dydrogesterone (up to 20 weeks) versus micronized progesterone (up to 12 weeks) contributes most likely to the significant different effects of both studies.

## Conclusion

The use of dydrogesterone 2 x 20 mg/d should be used as soon as possible in pregnant women

with a history of recurrent (habitual) miscarriage.

#### *Preterm labor*

In a meta-analysis published in 1990, the use of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate intramuscularly resulted in a significant reduction of preterm birth combined with a significant improvement of fetal outcome [11]. However, no relevant clinical consequences were drawn. Thereafter, several studies with 100 to 200 mg micronized progesterone applied vaginally have shown favorable clinical effects regarding the prevention of preterm labor [12, 13].

A second criterion for the use of progesterone to prevent preterm labor and preterm delivery was a short cervix [14]. In some countries, progesterone gel (90 mg/d) has been successfully used like in China [2]. Others applied intravaginal micronized progesterone successfully. Recently, the efficiency of progesterone could not be demonstrated [15]. Publications on dydrogesterone and prevention of preterm labor are limited [16, 17]. Unpublished data of mine favor the use of dydrogesterone of 2 times of 20 mg/d orally and continued till 37<sup>th</sup> week of gestation. Further studies are needed.

In case of the presence of uterine contractions but intact amniotic membranes, the use of progestogens can stop labor, with or without tocolytics. Own published data and results of others have verified this [16, 17].

#### Conclusion

At present, the use of dydrogesterone 2 times 20 mg/d appears to prevent preterm labor when used from the 16<sup>th</sup> to 37<sup>th</sup> weeks of gestation.

There are at present two indications:

History of preterm labor

Short cervix

Treatment of premature labor without rupture of the amniotic membranes seems to be another possible indication, with or without administration of tocolytics.

#### *Prevention of preeclampsia*

Progesterone has been shown to lower systolic and diastolic blood pressure in both women and men [18]. In 1957, it was already published that symptomatic pregnant women can be handled not to develop preeclampsia by using progesterone intramuscularly [19, 20]. In addition, it has been found that preeclampsia can be efficiently treated by 20 to 40 mg progesterone intramuscularly daily [18, 21].

In 2014, a prospective, randomized, controlled trial was published which revealed for the first

time that the use of dydrogesterone 30 mg/d orally achieves significant prevention of preeclampsia ( $p < 0.001$ ) [22]. Dydrogesterone was started up to 5 days after ovum pick-up until the 16<sup>th</sup> week of gestation. The control group was given placebo. There was no effect on the prevention of preterm labor [22] mostly due the relative early discontinuation of dydrogesterone.

A retrospective analysis of 570 pregnant women in a fertility clinic was done giving dydrogesterone or dydrogesterone/17-hydroxyprogesterone caproate up to 14<sup>th</sup>-16<sup>th</sup> week of gestation combined with a placebo control group [23]. There

was no difference found between the dydrogesterone group and dydrogesterone/17 $\alpha$ -dydrogesterone caproate group (6,9% versus 9,9%,  $p = 0.2$ ) [23].

The efficiency was also described in a case report [24] after a strong preeclampsia event in the first pregnancy with arterial hypertension and using methyldopa after delivery to control the elevated blood pressure. In the second pregnancy, the patient received from the very beginning of pregnancy 30 mg/d orally until the 37<sup>th</sup> week of gestation [24]. No antihypertensive drugs were necessary and a well-developed infant of 3760 g was delivered by planned cesarean section [24]

## НОВОЕ РУКОВОДСТВО ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ ПРОГЕСТАГЕНАМИ

АДОЛЬФ ШИНДЛЕР

Институт медицинских исследований и образования (55, Хуфеландштрассе, Эссен), Германия

### Введение

Опубликованные в последнее время руководства (протоколы Европейского общества по вопросам прогестагенной терапии [1] и Китайский консенсус [2]) касаются использования прогестагенов исключительно при угрожаемых и привычных выкидышах. С моей точки зрения, пришло время распространить вышеуказанные рекомендации на преждевременные роды и преэклампсию. В данной статье эти рекомендации рассмотрены не только с позиции угрожающих или привычных выкидышей, но также и по отношению к преждевременным родам и преэклампсии. На основе последних публикаций и личного клинического опыта представлена концепция использования прогестагенов для профилактики и лечения вышеуказанных осложнений беременности.

### Общие замечания

Должны быть четко дифференцированы некоторые моменты:

1. Концепция лечения и концепция профилактики.
2. Длительность использования прогестагена и его доза.
3. Должна быть четко установлена роль

микронизированного прогестерона и ди-дрогестерона.

Клинические показания для применения прогестагенов должны быть дифференцированы следующим образом:

#### 1. Угрожающий выкидыш

Угрожающий выкидыш определяется как: вагинальное кровотечение с сокращением матки или без, шейка матки закрыта, ультразвуковым исследованием (УЗИ) подтверждена жизнеспособность плода.

Использование прогестерона в таких клинических условиях – это лечение.

#### 2. Привычное невынашивание

а) Тактика ведения женщин, имеющих в анамнезе выкидыши, с кровотечением и сокращением матки и с маточной беременностью по данным УЗИ, должна быть аналогична таковой при угрожающем выкидыше.

б) Женщины с рецидивирующими выкидышами при планировании беременности должны получать прогестагены профилактически после овуляции и под контролем хорионического гонадотропина человека (ХГЧ). В случае повышения ХГЧ следует продолжить прием прогестагенов в профилактических целях.

#### 3. Преждевременные роды

а) Профилактика применяется у женщин, имеющих в анамнезе преждевременные роды или короткую шейку матки.

б) Лечение применяется, когда родовая деятельность уже началась, но амниотические оболочки не повреждены. Это можно сделать как с токолитиками, так и без них.

#### 4. Профилактика преэклампсии.

### Какой прогестерон может рассматриваться для профилактики или лечения беременной женщины?

Выбор прогестагена для беременных женщин в основном зависит от особенностей каждого прогестагена. Не могут быть использованы прогестагены с андрогенными, антиандрогенными и глюкокортикоидными эффектами [3].

Рассмотрим следующие прогестагены:

1. Микронизированный прогестерон (преимущественно интравагинально)
2. Дидрогестерон (перорально)

#### Угрожающий выкидыш

Показанием к использованию прогестагена у женщин с угрозой выкидыша является необходимость именно лечения, а не профилактики, поскольку процесс, который нужно лечить, уже начался. Должна быть проведена оценка жизнеспособности плода по УЗИ и оценка состояния шейки матки. Для микронизированного прогестерона дозировка для лечения варьируется между 200 и 600 мг/сут интравагинально [2, 5]. Однако многие клиницисты склоняются к целесообразности применения более высоких доз микронизированного прогестерона - до 800 мг/сут.

В отношении дидрогестерона рекомендуется однократный пероральный прием 40 мг дидрогестерона с последующим переходом на 10 мг дважды в сутки, также перорально. Однако в настоящее время наблюдается тенденция к увеличению дозы дидрогестерона при регулярном приеме до 20 мг дважды в сутки. Данный подход признается адекватным Китайским консенсусом [2] и соответствует собственному подходу в нашей клинике (неопубликованные данные). При рассмотрении историй болезни представляется обязательным продолжать этот вид лечения до 37-й недели беременности [4], поскольку пациентки с такими беременностями

характеризуются значительно более высокой распространенностью преждевременных родов, преждевременного разрыва плодных оболочек, задержки внутриутробного развития, низкой массы тела ребенка при рождении, более высокой частотой перинатальной смертности, а также более высоким уровнем преэклампсии [7, 8, 9]. Поэтому в случае успешного лечения прогестагеном в первом триместре его следует продолжать вплоть до 37-й недели беременности [4].

#### Привычное невынашивание

Термин «привычное невынашивание» используется, когда у пациентки происходят два, три или более последовательных спонтанных выкидыша.

#### Профилактика

В менструальном цикле, в котором женщина хочет попытаться забеременеть, ей следует начать с перорального применения дидрогестерона 20 мг дважды в сутки после овуляции и контроля ХГЧ. Если роста ХГЧ не наблюдается, препарат нужно отменить. Если наблюдается рост ХГЧ, употребление дидрогестерона в той же дозировке следует продолжать до 37-й недели беременности. Это наиболее благоприятный и эффективный подход к профилактике при условии, что были устранены или исключены другие патологии, такие, как перегородка в матке, миома и генетические аномалии.

При использовании 800 мг/сут микронизированного прогестерона интравагинально в течение всего времени беременности после положительного теста на беременность до 6 недель в группе прогестерона процент живых новорожденных существенно не отличался от плацебо-группы (65,8% и 63,9% соответственно) [6].

В другом исследовании пероральное применение дидрогестерона по 10 мг дважды в сутки после подтверждения беременности, начиная с 4-6 недель, до 20-й недели беременности привело к существенному снижению частоты выкидышей (6,9% против 16,8%,  $p = 0,04$ ) [10]. В группе здоровых пациенток частота выкидышей составила 3,5% [10]. Длительность использования дидрогестерона (до 20 недель) по сравнению с микронизированным прогестероном (до 12 недель) в наибольшей степени объясняет различия в эффектах, полученных в проведенных исследованиях.



## Заключение

Пероральный прием 20 мг дидрогестерона дважды в сутки с момента установления беременности может быть рекомендован женщинам с привычным невынашиванием в анамнезе.

### *Преждевременные роды*

В мета-анализе, опубликованном в 1990 году, было показано, что внутримышечное применение 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона капроата приводит к значительному сокращению преждевременных родов в сочетании со значительным улучшением исходов для плода [11]. Однако в клиническую практику эти данные широко внедрены не были. После этого несколько исследований показали, что интравагинальное применение 100-200 мг микронизированного прогестерона привело к благоприятным клиническим эффектам в отношении профилактики преждевременных родов [12, 13].

Вторым критерием для использования прогестерона с целью профилактики преждевременных родов является короткая шейка матки [14]. В Китае успешно используется гель прогестерона (рекомендованная дозировка 90 мг/сут) [2]. Также имеется успешный опыт применения микронизированного прогестерона интравагинально. До настоящего времени эффективность прогестерона не была продемонстрирована [15]. Существуют лишь отдельные публикации о роли дидрогестерона для профилактики преждевременных родов [16, 17]. Неопубликованные данные нашей группы свидетельствуют о возможности использования 20 мг дидрогестерона дважды в сутки с продолжением до 37-й недели беременности. Для дальнейшего прогресса в данной области необходимы дальнейшие исследования.

В случае наличия сокращений матки с интактными плодными оболочками использование прогестагенов может остановить родовую деятельность как с токолитиками, так и без них, что было подтверждено собственными опубликованными данными и результатами других исследований [16, 17].

В настоящее время продемонстрировано, что двукратное применение 20 мг дидрогестерона в сутки предотвращает преждевременные роды при использовании с 16-й по 37-ю неделю беременности.

Существуют два показания:

1. Анамнез преждевременных родов
2. Короткая шейка матки

Лечение преждевременных родов без разрыва плодных оболочек, по-видимому, является еще одним возможным показанием к применению дидрогестерона как с токолитиками или без них.

### *Профилактика преэклампсии*

Показано, что прогестерон снижает систолическое и диастолическое артериальное давление как у женщин, так и у мужчин [18]. Еще в 1957 году было опубликовано, что, вводя прогестерон беременным женщинам внутримышечно, можно избежать развития преэклампсии [19, 20].

Кроме того, было обнаружено, что для эффективного лечения преэклампсии необходимо ежедневно вводить внутримышечно от 20 до 40 мг прогестерона [18, 21].

Но только в 2014 году было опубликовано проспективное рандомизированное исследование, в котором впервые было показано, что при пероральном использовании дидрогестерона в дозировке 30 мг/сут достигается значительное снижение частоты развития преэклампсии ( $p < 0,001$ ) [22]. Прием дидрогестерона был начат через 5 дней после овуляции до 16-й недели беременности. Однако профилактика преждевременных родов по такой схеме оказалась безуспешной [22], главным образом из-за относительной ранней отмены дидрогестерона.

В ретроспективном анализе 570 беременных женщин, которым назначали дидрогестерон или дидрогестерона/17-гидроксипрогестерона капроат до 14-й - 16-й недели беременности, не было обнаружено различий между группой дидрогестерона и группой дидрогестерона/17-гидроксипрогестерона капроата (6,9% и 9,9% соответственно,  $p = 0,2$ ) [23].

В одном из клинических случаев после тяжелой преэклампсии при первой беременности после родов была использована метилдопа для контроля повышенного артериального давления, а при второй беременности пациентка получала с самого начала перорально 30 мг дидрогестерона в сутки до 37-й недели беременности [24]. Никаких антигипертензивных препаратов не потребовалось, а исходом беременности стал хорошо развитый младенец весом 3760 г (плановое кесарево сечение) [24].

## Литература / References:

1. Schindler AE, Carp H, Druckmann R, Genazzani AR, Huber J, Pasqualini J, et al. European Progestin Club Guidelines for prevention and treatment of threatened or recurrent (habitual) miscarriage with progestogens. *Gynecol Endocrinol*. 2015; 15: 447-449.
2. Chinese Expert Consensus on use of progestogens for maintenance of early pregnancy and miscarriage management. *Chin J Obstet Gynecol*. 2016; 51(7): 481-485.
3. Schindler AE, Campagnoli D, Druckmann R, Huber H, Pasqualini JR, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2003; 46 (Suppl 1): S7-16.
4. Schindler AE. Progestogens for treatment and prevention of pregnancy disorders. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2010; 3: 453-460.
5. Wahabi HA, Fayed AA, Esmail SA, Elawad M. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 12: CD005943
6. Coomarasamy A, Williams E, Truchanowicz E, Seed P, Seed PT, Small R, et al. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2141-2148.
7. Saraswat L, Bhattacharya S, Maheshwan A, Bhattacharya S. Maternal and perinatal outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester: A systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*. 2010; 117: 245-257.
8. Jauniaux E, Vav Oppenraaji RHF, Burton GJ. Obstetric outcome after early placental complications. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010; 22: 452-457.
9. Ahmed SR, El-Sammani M, Al-Sheeha MA, Aitallah AS, Jabin Khan F, Ahmed SR. Pregnancy outcome in women with threatened miscarriage: a year study. *Mater Sociomed*. 2012; 24: 26-28.
10. Kumar A, Begum N, Prasad S, Aggarwal S, Sharma S. Oral dydrogesterone treatment during early pregnancy to prevent recurrent pregnancy loss and its role in modulation of cytokine production: a double-blind, randomized parallel, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2014; 102: 1357-1363.
11. Keirse MJ. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynecol*. 1990; 9: 149-154.
12. Schindler AE. Prävention der Frühgeburtlichkeit durch Gestagene. *Zschrft. Geburtsh. Neonat*. 2004; 208: 165-169. German (Schindler AE. Prevention of preterm delivery with gestagens. *Z Geburtshilfe Neonatol*. 2004; 208(5): 165-169)
13. Schindler AE. First trimester endocrinology: consequences for diagnosis and treatment of pregnancy failure. *Gynecol Endocrinol*. 2004; 18: 51-57
14. Conde-Aguallewa A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: Clinical and public health implications. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214 (2): 235-242.
15. Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2016; 387(10033): 2106-2116.
16. Hudic I, Szekeres-Bartho J, Fatusic Z, Stray-Pedersen B, Dizdarević-Hudić L, Latifagić A, et al. Dydrogesterone supplementation in women with threatened preterm delivery-the impact on cytokine profile, hormone profile and progesterone induced blocking factor. *J Reprod Immunol*. 2011; 92: 103-107.
17. Hudic I, Schindler AE, Szekeres-Bartho J, Stray-Pedersen B. Dydrogesterone and pre-term birth. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2016; 27(3): 81-83.
18. Ragab M, Sammour MB, El-Kabarity H, Hegazy MR. Progesterone: A treatment for preeclampsia. *Ain Shams Med J*; 1971; 22: 9-24.
19. Dalton K. Toxaemia of pregnancy treated with progesterone during the symptomatic stage. *Br Med J*. 1957; 2 (5041): 378-381.
20. Dalton K. Controlled trials in the prophylactic value of progesterone in the treatment of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Br Emp*. 1962; 69: 463-468.
21. Sammour MB, El-Makhzangy MN, Fawzy MM, Schindler A. Progesterone therapy in pregnancy induced hypertension: Therapeutic value and hormonal profile. *Clin Exp Hypertens B*. 1982; 1( Issue 4): 475-478.
22. Zainul Rashid MR, Lim JF, Nawawi NH, Lugman M, Zolkeplai MF, Rangkuty MS, et al. A pilot study to determine whether progestogen supplementation using dydrogesterone during the first trimester will reduce the incidence of gestational hypertension in pregnancy. *Gynecol Endocrinol*. 2014; 30: 217-220.
23. Ali AB, Ahmad MF, Kwang NB, Shan LP, Shafie NM, Omar MH. Dydrogesterone support following assisted reproductive technique (ART) reduces the risk of pre-eclampsia. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2016; 27: 93-96.
24. Tskhay VB, Kovtun NM, Schindler AE. Successful prevention of preeclampsia in a high-risk pregnancy using progestogen dydrogesterone: a clinical case. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2016; 27: 85-88.

### Corresponding author:

Dr. Adolf E. Schindler  
Hufelandstrasse 55, Essen, D-45122, Germany  
E-mail: [adolfschindler@uni-due.de](mailto:adolfschindler@uni-due.de)

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-4-62-71

# ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ: СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ, ПАТОГЕНЕЗЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ

ПОДОЛУЖНЫЙ В.И.

ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово, Россия

## LECTURE

### ACUTE PANCREATITIS: CURRENT UNDERSTANDING OF DEVELOPMENT, DIAGNOSIS, AND TREATMENT

VALERIY I. PODOLUZHNYI

Kemerovo State Medical University (22a, Voroshilova Street, Kemerovo, 650056), Russian Federation

#### Резюме

В работе даны современные представления об уровне заболеваемости, этиологии, патогенезе, симптомах, параклинической диагностике и лечении острого панкреатита. Отмечен рост на 110% числа больных с такой патологией, госпитализированных в хирургические стационары Кемеровской области за последние 24 года. Изложены современные представления о механизмах развития воспаления и гибели ткани железы, распространении процесса на забрюшинную клетчатку и органы брюшной полости. Показано, что как при желчно-каменной болезни, так и при злоупотреблении алкоголем, основным фактором, инициирующим альтерацию ткани железы, является протоканальная гипертензия.

Указаны стадии развития острого панкреатита и оптимальная на сегодняшний день классификация заболевания, учитывающая формы, масштабы поражения железы, а также возможные осложнения. Представлены диагностическая программа, современные лучевые методы обследования, дифференциальная диагностика, консервативное лечение, малотравматичные и лапаротомные способы лечения при стерильном и инфицированном панкреонекрозе. Подробно изложены подходы к лечению ложной кисты поджелудочной железы. Лекция рассчитана на гастроэнтерологов, хирургов и студентов старших курсов медицинских вузов.

**Ключевые слова:** острый панкреатит, желчнокаменная болезнь.

#### English

#### Abstract

Here I discuss the recent data on epidemiology, development, diagnosis, and treatment of acute pancreatitis, with the particular focus on its complications. A two-fold increase in incidence of acute pancreatitis has been registered in Kemerovo Region during the recent 24 years. Pancreatic hypertension caused by cholelithiasis or alcohol abuse induces local inflammation and necrosis, with the further

spread to the retroperitoneal tissue and abdominal organs if untreated. I also describe the diagnostic algorithm, conservative treatment, low invasive techniques, and laparotomy in management of both sterile and infected pancreatic necrosis. The lecture is intended for gastroenterologists, surgeons, and senior students of medical schools.

**Keywords:** acute pancreatitis, cholelithiasis

### Актуальность проблемы и статистика

Острый панкреатит (ОП) - одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, ведущее к физическим и финансовым потерям. Заболеваемость ОП во всем мире варьирует от 4,9 до 73,4 случаев на 100000 населения и имеет выраженную тенденцию к росту [1-3]. В России частота этого заболевания колеблется от 10 до 13% от общего количества пациентов, страдающих хирургической патологией органов брюшной полости. В Кемеровской области с 1993 года число госпитализированных пациентов в хирургические стационары с диагнозом острый панкреатит выросло на 110%.

В последние десятилетия проблема острого панкреатита остается одной из самых актуальных в неотложной абдоминальной хирургии [4-6]. Среди неотложных заболеваний органов брюшной полости ОП составляет 3 – 10% случаев, в структуре острого панкреатита на долю больных с панкреонекрозом приходится в среднем 15 – 30% [7, 8]. Патология стала медикосоциальной проблемой в структуре ургентной хирургии, летальность при ОП колеблется от 0-1 до 75 % в зависимости от формы заболевания [3, 7-10].

Панкреонекроз является одним из наиболее тяжелых проявлений острого панкреатита и грозным хирургическим заболеванием. Летальность при панкреонекрозе даже в специализированных клиниках, по данным различных авторов, составляет от 11 до 30%, при крупноочаговом панкреонекрозе - более 70% [3, 7, 11-13]. Ведется постоянный поиск путей снижения этих показателей. Судьба больного с острым панкреатитом во многом определяется объемом некроза поджелудочной железы и присоединением инфекции. Отсутствие какого-либо хирургического вмешательства в этой ситуации приближает процент летальности к 100 [7].

### Этиология острого панкреатита

Панкреатит – это полиэтиологическое остро протекающее асептическое воспаление поджелудочной железы демаркационного типа, в основе которого лежат активация пищеварительных ферментов, вырабатываемых поджелудочной железой, некробиоз панкреатоцитов и ферментная аутоагрессия с последующим самоперевариванием, некрозом и дистрофией железы с присоединением вторичной гнойной инфекции.

### Основные причины возникновения панкреатита

Злоупотребление алкоголем – основная причина острого панкреатита (ОП) у мужчин (25-35%). Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) – основная причина острого панкреатита у женщин (40-70%) [7, 13-16].

Кроме того, причинами ОП могут быть гипертриглицеридемия, паразиты (аскариды), механическая травма железы (в том числе операционная), язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки (пенетрация гастродуоденальной язвы в железу), гипопаратиреоз, вирусные инфекции, тяжелая пищевая аллергия, тканевая ишемия (атеросклеротическое поражение сосудов), вирусно-гриппозный, химиотерапия (лекарственный панкреатит). В группу риска входят люди, имеющие наследственную предрасположенность, а также нарушения липидного обмена. Так, ожирение увеличивает вероятность развития тяжелого панкреатита втрое и смертность от него - в 2 раза [15-19].

Фактор риска - злоупотребление жирной и острой пищей. Отмечается определенная сезонность заболеваемости: наибольшее поступление больных в зимние месяцы и значительное снижение заболеваемости, особенно деструктивными формами в летний период, что связано, прежде всего, с изменениями характера питания - увеличения летом употребления свежих овощей, фруктов и уменьшением в рационе мясной и жирной пищи.

### Патогенез заболевания

Независимо от происхождения, острый панкреатит развивается по одному сценарию - как токсическая энзимопатия вследствие активации ферментов с последующим самоперевариванием железы. В аутолизе железы участвует набор агрессивных ферментов, расщепляющих белки (трипсин, химотрипсин, пептидазы), жиры (липаза и фосфолипаза) и углеводы (амилаза). Их действие вначале проявляется отеком (отечный панкреатит), которым при нетяжелых формах все ограничивается. При лечении отек устраняется без серьезных последствий. По мнению ряда авторов, инициаторами процесса являются фосфолипаза А и липаза. Липолиз приводит к жировому некрозу и смещению рН среды в кислую сторону с последующей активацией трипсина. Ферментативный каскад является пусковым звеном развития местных и системных воспалительных реакций.

На фоне истощения естественных антиоксидантных систем развивается окислительный стресс, активация свободнорадикальных процессов, с которыми также связывают механизмы повреждения паренхимы железы. Доказано накопление токсических концентраций конечных продуктов перекисного окисления липидов в железе при остром панкреатите.

Запускается воспалительный каскад, конечной точкой которого является синдром системного воспалительного ответа, проявляющийся респираторным дистресс-синдромом и полиорганной дисфункцией [7, 20, 21]. Прогрессирование синдрома системной воспалительной реакции приводит к развитию многообразных изменений в печени, почках, лёгких и других органах и их функциональной недостаточности [22, 23].

Следует отметить, что в основе патогенеза острого панкреатита как при желчнокаменной болезни, так и при злоупотреблении алкоголем лежит протоковая гипертензия. Алкоголь увеличивает секрецию панкреатического сока и усиливает тонус и резистентность сфинктера Одди. Алкоголизм приводит к изменению белкового обмена, выпадению в осадок белковых фракций и формированию в панкреатических протоках конкрементов, препятствующих оттоку сока. При ЖКБ развивается вариант обтурационного папиллолитиаза с массивным забросом желчи в главный проток поджелудочной железы. Протоковая гипертензия сопровождается повреждением мелких протоков железы, что активирует ферменты не в просвете кишечника, а в самой поджелудочной железе с развитием ее аутолиза. Под действием липазы происходит переваривание жиров и образование жировых некрозов в поджелудочной железе и окружающих тканях. При гибели тканей *pancreas* и освобождении ферментов возникают кровоизлияния, некрозы в окружающих железу тканях. Наблюдается поступление агрессивного панкреатического выпота в сальниковую сумку и брюшинную клетчатку. В некоторых случаях часть выпота через Winslowово отверстие поступает в брюшную полость, провоцируя развитие диффузного ферментативного перитонита с характерным геморрагическим выпотом.

При более тяжелых формах прогрессирующий отек приводит к сдавлению питающих железу сосудов, их тромбозу и образованию очагов некроза значительной величины. Выброс из

поджелудочной железы и брюшинной клетчатки в кровь токсинов, биологически активных веществ (активированных ферментов, кининов, гистамина) приводит к развитию эндотоксикоза. Вазодилатация и повышение проницаемости микрососудов уже на системном уровне вызывает (или усугубляет имеющуюся) гиповолемию. В сочетании с параллельным угнетением миокарда, ослабляющим его сократимость, это приводит к развитию шока и полиорганной недостаточности. Она особенно выражена при присоединении инфекции [21-24].

В последние годы появилось много публикаций о повышении при деструктивном панкреатите внутрибрюшного давления и ухудшении венозного кровообращения в органах брюшной полости [16, 24-26].

При панкреонекрозе формируются парапанкреатические жидкостные скопления (псевдокисты), парапанкреатический инфильтрат, может происходить инфильтрация брюшинной клетчатки («ферментативный целлюлит», «ретроперитонеонекроз»), возможно развитие ферментативного асцит-перитонита, механической желтухи. При вовлечении в процесс парапанкреатической клетчатки экссудация распространяется на брыжейку поперечной ободочной и тонкой кишки, параколическую клетчатку и клетчатку малого таза. При хирургическом вмешательстве определяется имбибированная геморрагическим выпотом клетчатка с очагами жирового некроза. При присоединении инфекции формируются парапанкреатические абсцессы, брюшинные флегмоны. Через неделю заболевания панкреонекроз инфицируется в 25%, через 2 недели в 50% и через 3 недели в 100% случаев.

Выделяют системные осложнения: панкреатогенный шок при крупноочаговом стерильном панкреонекрозе, септический шок при инфицированном панкреонекрозе и полиорганную недостаточность.

Различают стадии панкреатогенной колики эндогенной интоксикации, инфильтративно-воспалительных изменений и гнойно-некротических изменений.

#### **Классификация острого панкреатита**

Наиболее оптимальной на сегодняшний день является классификация, принятая после обсуждения на 9 Всероссийском съезде хирургов (Волгоград, 2000 г.). За её основу взята клинико-морфологическая оценка процессов в поджелудочной железе (H.Beger, 1991, Атланта, 1992)



**Формы острого панкреатита:**

- Острый панкреатит отёчный.
- Панкреонекроз стерильный.
- По характеру поражения: жировой, геморрагический, смешанный
- По масштабу поражения: мелкоочаговый, крупноочаговый, субтотальный, тотальный.
- Локализация: поражение головки, тела, хвоста, всех отделов железы
- Панкреонекроз инфицированный.

**Осложнения:**

- ферментативный асцит - перитонит (абактериальный, бактериальный)
- острая псевдокиста (стерильная или инфицированная)
- парапанкреатический инфильтрат
- механическая желтуха
- панкреатогенный абсцесс
- флегмона забрюшинной клетчатки
- аррозивное кровотечение
- внутренние и наружные свищи ЖКТ

Эта классификация даёт представление о динамичности изменений в поджелудочной железе и парапанкреатическом пространстве, позволяет лучше использовать лечебно-диагностический алгоритм, ориентируясь на форму, характер и масштаб поражения.

В развитии панкреонекроза В.С.Савельев с соавт. (1983) выделяют три периода:

- 1 - Гемодинамических нарушений и панкреатического шока (1-3 суток).
- 2 - Функциональной недостаточности паренхиматозных органов (5-7 суток).
- 3 - Постнекротических осложнений (через 1-2 недели). К ним относятся инфильтративно-воспалительные изменения и гнойные осложнения, как правило, развивающиеся на 3-4 неделе заболевания. Через 3 недели заболевания при сохранении интоксикации инфицирование наблюдается практически в 100%.

При развитии острого панкреатита выделяют системные осложнения:

- панкреатогенный шок при стерильном панкреатите,
- септический шок при инфицировании,
- полиорганную недостаточность.

**Клиника**

Основными симптомами острого панкреатита являются боль в животе, тошнота, многократная рвота, не приносящая облегчения, слабость, вздутие живота. Боль, рвота, метеоризм – это триада Мондора. В 95% случаев боль локализуется в эпигастриальной области, может

иррадиировать в спину, носить опоясывающий характер и у половины больных – очень сильная. Нестерпимые боли могут сопровождаться коллапсом. Вздутие живота в начале заболевания связано с парезом поперечной ободочной кишки.

При объективном осмотре можно обнаружить бледность, желтушность, мраморность кожных покровов, цианоз, одышку, тахикардию, изменения АД вплоть до коллапса, вздутие живота, тимпанит. При пальпации в подреберьях и эпигастрии отмечается болезненность, иногда напряжение мышц, при панкреонекрозе пропальпировать инфильтрат в эпигастриальной области, который не позволяет определить пульсацию брюшного отдела аорты (симптом Воскресенского). Перистальтика в самом начале заболевания ослаблена. Для обширного панкреонекроза характерны симптомы полиорганной дисфункции (дыхательной, сердечно-сосудистой, печёочно-почечной), накопление транссудата в плевральных полостях, возможно расстройство психики. Для отёчной (лёгкой, abortивной) формы панкреатита эти симптомы менее выражены, заболевание проявляется в основном болями в эпигастриальной области.

Диагностическая программа должна включать:

- Сбор жалоб и клинических симптомов.
- Сбор анамнестических данных (выявленная ранее ЖКБ, приём накануне алкоголя и большого количества жирной пищи).
- Общий анализ крови, мочи, диастаза мочи.
- Амилаза, билирубин, сахар крови. Гематокрит, ЛДГ, АСТ, кальций сыворотки, остаточный азот, показатели КЩС при тяжелом течении заболевания.
- ЭКГ, больные старше 60 лет и пациенты с сопутствующей патологией консультируются терапевтом.
- Лучевая диагностика (УЗИ, КТ, МСКТ, МРТ). На второй неделе заболевания КТ с контрастированием лучше всего обеспечивает точность определения объёмов некроза железы [7, 27-29].
- Осмотр большого дуоденального соска (БДС) при подозрении на обтурационный папиллолитиаз (при выявлении гипербилирубинемии, расширения гепатикохоледоха и гиперамилаземии).
- Лапароскопия при неясности диагноза или с лечебной целью (санация при фермента-

тивном перитоните, наложение микрохолецистостомы).

- Дополнительные обследования для проведения дифференциальной диагностики или выявления сопутствующей патологии.

Согласно современным представлениям, степень тяжести состояния пациентов оценивается по интегральным системам – шкалам Ranson, APACHE II. В течение первых 24 и 48 часов пребывания больного в стационаре тяжесть состояния пациента оценивается по шкале Ranson. Шкала APACHE II используется ежедневно для оценки тяжести состояния больных и прогнозирования течения заболевания.

Шкала Ranson состоит из 11 критериев. Сумма баллов (показателей, факторов) от 0 до 2 соответствует лёгкому течению панкреатита, от 3 до 5 – средней тяжести заболевания и от 6 до 11 баллов – тяжёлому течению панкреонекроза. Факторы (каждый фактор один балл): Возраст > 55 лет, глюкоза крови > 11 ммоль/л, лейкоцитоз > 16000 мм<sup>3</sup>, ЛДГ > 400 IU/л, АСТ > 250 IU/л, снижение гематокрита более, чем на 10%, кальций плазмы < 2 ммоль/л, дефицит оснований > 5 mEq/L, мочевины > на 1,8 ммоль/л, РаО<sub>2</sub> < 60 мм рт. ст., ВЕ > 4 ммоль/л, дефицит жидкости > 6 л. Шкала Ranson даёт динамику интегральной оценки в течение 24- 48 часов (достоверность 96%). Один показатель соответствует одному признаку: Легкое течение – менее 3 признаков. Летальность 0,9-3%. ОП средней степени тяжести – 3- 4 признака. Летальность 15%. Тяжелый панкреатит = панкреонекроз – более 4 признаков. Летальность 19-20%. При наличии более 5 признаков: осложненный деструктивный панкреатит.

Шкала APACHE-2 имеет 12 лабораторных и инструментальных параметров, такое количество параметров создаёт неудобства в работе. Монофакторные подходы для установки тяжести и прогноза заболевания остаются предметом дискуссии.

Привлекательна прогностическая система Санкт-Петербургского научно-исследовательского института скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, включающая основные и дополнительные признаки тяжести.

#### Основные 6 признаков:

- Кожные симптомы (мраморность, цианоз, гиперемия лица).
- Геморрагический перитонеальный экссудат в первые 12-24 часа.

- Частота пульса более 120 или менее 60 уд. в мин.

- Олиго- или анурия.

- Гемолиз или фибринолиз в сыворотке крови.

- Отсутствие эффекта от шестичасовой базисной терапии при условии её применения в первые 24 часа от начала заболевания.

#### Дополнительные признаки:

- Отсутствие приступов острого панкреатита в анамнезе.

- Вторая половина беременности или роды 6 месяцев назад.

- Немедленное обращение за помощью и госпитализация в первые 6 часов заболевания.

- Инфаркт миокарда.

- Беспокойство, возбуждение или заторможенность пациента.

- Гипергликемия выше 7 ммоль/л.

- Лейкоцитоз выше  $14 \times 10^9$ /л.

- Билирубинемия выше 30 мкмоль/л при отсутствии ЖКБ.

- Концентрация гемоглобина более 150 г/л.

Отсутствие указанных признаков говорит об отёчном панкреатите (лёгкая форма). Если присутствует один основной признак, то возможен панкреатит средней тяжести.

При 2 основных признаках или 1 основном и 2 дополнительных с вероятностью 95% разовьётся тяжелая форма острого панкреатита. При наличии жидкости в брюшной полости предложена лапароскопическая балльная оценка прогноза тяжести заболевания. Большое количество жидкости, её низкая прозрачность, геморрагический цвет, множественные очаги стеатонекроза и распространённая гиперемия брюшины являются тяжелыми признаками острого деструктивного панкреатита (31). Разработка вопросов ранней оценки тяжести больных ОП продолжается [31-33].

#### Дифференциальная диагностика

Острый панкреатит необходимо дифференцировать с тромбозом мезентериальных сосудов, странгуляционной кишечной непроходимостью, прободной или пенетрирующей в ретроаортальное пространство язвой, инфарктом миокарда, расслаивающей аневризмой брюшной аорты, почечной коликой, ущемлённой диафрагмальной грыжей.

Нормальные показатели амилазы сыворотки крови будут либо при субтотальном панкреонекрозе (с клиникой панкреатогенного шока), либо при отсутствии острого панкреатита и необходимости выявления другой патологии с ис-

пользованием дополнительных методов обследования.

#### **Консервативное лечение острого панкреатита [16, 34-40]**

1. Блокада секреторной деятельности желудка, поджелудочной железы, печени, 12-перстной кишки посредством голодания, регионарной гипотермии, назогастральной декомпрессии желудка, назначения сандостатина, октреотида, 5-фторурацила, ингибиторов кислотной помпы (лосек, нексиум).

2. Купирование болевого синдрома (спазмолитики, анальгетики, перидуральный блок). При панкреатогенном шоке кортикостероиды.

3. Интенсивная корригирующая терапия (ликвидация гиповолемии, электролитных и метаболических расстройств). Борьба с дегидратацией осуществляется введением солевых и коллоидных растворов.

4. Восстановление микроциркуляции и реологических свойств крови.

5. Снижение ферментной токсемии и интоксикации (апротинин, форсированный диурез, методы экстракорпоральной детоксикации: ультра-гемодиализ, плазмообмен).

6. Антибактериальная терапия при стерильном и инфицированном панкреонекрозе (защищенные пенициллины, цефалоспорины 3-4 поколения + метронидазол, карбапенемы, фторхинолоны + метронидазол и др.) При отечном панкреатите противовоспалительную терапию проводят нестероидными противовоспалительными препаратами.

7. Селективная деконтаминация ЖКТ (полимиксин М+ флуконазол+ аминогликозиды).

8. Коррекция иммунных нарушений (интерлейкин-2 человеческий рекомбинантный, пентаглобин).

9. Витаминотерапия, антиоксидантная терапия.

10. Парентеральное питание и раннее (в пределах 48 часов) назоюнальное кормление.

#### **Малотравматические вмешательства, выполняемые при отечном панкреатите и неинфицированном панкреонекрозе:**

1. Экстренная дуоденоскопия, эндоскопическая папиллотомия (ЭПТ) с литоэкстракцией при обтурационном папиллолитиазе.

2. Пункционно-дренирующий способ лечения под контролем ультразвукового исследования при парапанкреатических жидкостных скоплениях в сальниковой сумке и забрюшинной клетчатке.

3. Холецистостомия под контролем ультразвукового исследования или лапароскопа.

4. Видеолапароскопическая санация и дренирование брюшной полости при ферментативном перитоните (лапароскопия должна всегда выполняться при неясности диагноза), оментобурсоскопия, ретроперитонеоскопия.

5. Лапаротомия при стерильном панкреонекрозе выполняется крайне редко (0,1-0,2% случаев). Она может быть оправдана при молниеносном течении заболевания, некрозе более 50% паренхимы железы (субтотальный панкреонекроз), прогрессирующей полиорганной недостаточности несмотря на комплексную полноценную консервативную терапию в течение 3 суток заболевания. Выполняется субтотальная панкреатэктомия с дренированием ложа железы и по показаниям – желчевыводящих путей.

Есть сторонники ранних декомпрессивных лапаротомий (оментобурсостомий) при стерильном панкреонекрозе и высоком внутрибрюшном давлении с целью ликвидации внутрибрюшной ишемии, нормализации кровообращения (микроциркуляции) в органах брюшной полости [26, 41].

#### **При инфицированном панкреонекрозе выполняются хирургические вмешательства:**

1. Пункционно-дренирующий способ лечения под контролем УЗИ ограниченных парапанкреатических инфицированных жидкостных скоплений.

2. Видеолапароскопическая санация сальниковой сумки с удалением секвестров и её дренированием, ретроперитонеоскопии с ультразвуковой кавитацией [42].

3. Лапаротомия, абдоминализация железы, секвестрэктомия, дренирование сальниковой сумки и забрюшинного пространства.

4. Резекция поджелудочной железы.

При дренировании инфицированных жидкостных скоплений, содержащих секвестры (некротизированные ткани), пункционно-дренажный способ лечения оказывается неэффективным. У больных сохраняются симптомы интоксикации, по дренажам отмывается густое гнойное отделяемое, и в этой ситуации необходимо использовать полуоткрытый метод дренирования. При этом выполняется лапаротомия, вскрывается сальниковая сумка, удаляются секвестры и устанавливается промывная система (дренажи к головке железы через винсловую

во отверстие, по показаниям к хвосту железы и через желудочноободочную связку). *Полуоткрытый* метод лечения будет эффективен при очаговом инфицированном панкреонекрозе с поражением одного отдела железы и формированием одиночных крупных секвестров.

При неэффективности закрытого и полуоткрытого методов лечения или диагностировании крупноочагового инфицированного панкреонекроза, крупных секвестров, панкреонекроза с поражением нескольких отделов железы, развитии забрюшинной флегмоны необходимо использовать *открытый* метод дренирования. Он включает лапаротомию (лучше поперечный доступ [43]), оментобурсостомию, лумботомию по показаниям, программированные ревизии сальниковой сумки и программированные релапаротомии. Программированные вмешательства могут потребоваться при некрозе мезоколон, сохраняющейся интоксикации, угрозе аррозивных кровотечений, несостоятельности оментобурсостомы. Они выполняются через 3-4 суток вплоть до полного удаления секвестров и некротических тканей.

Такие осложнения инфицированного панкреонекроза, как наружные дигестивные свищи, кровотечения, парапанкреатические абсцессы являются, в основном, результатом позднего или неадекватного дренирования. При остром панкреатите необходима ранняя диагностика форм заболевания и его осложнений. Целесообразно использование комплексной консервативной терапии в сочетании с малоинвазивными методами хирургического лечения и индивидуальным подходом в выборе травматичных хирургических вмешательств.

#### **Следует стремиться:**

Не выполнять лапаротомий при стерильном панкреонекрозе без высокого внутрибрюшного давления и сформированных секвестров (около 12-14 суток заболевания). Большинство хирургов рекомендуют использовать в эти сроки малоинвазивную хирургию, дезинтоксикационную терапию и экстракорпоральную детоксикацию [44-47].

Спасительная декомпрессивная лапаротомия может быть использована только тогда, когда все нехирургические и малоинвазивные меры не приводят к снижению внутрибрюшного давления [16]. К счастью, подобные ситуации возникают крайне редко.

Следует выполнять лапаротомию с целью секвестрнекрэктомий при неэффективности

пункционно-дренажного способа лечения, сохранении интоксикации (как правило после 12-14 суток от начала заболевания, полная секвестрация наступает после 3-4 недели) [48, 49].

#### **Подходы к лечению ложной кисты поджелудочной железы**

Согласно резолюции конгресса, посвященного проблемам острого панкреатита в Атланте (1992), наиболее частым осложнением острого деструктивного панкреатита являются ложные кисты поджелудочной железы, развивающиеся у 11-60% пациентов, летальность при которых составляет до 12%, а при осложненном течении кист достигает 50-60%.

Ложная киста поджелудочной железы - это парапанкреатическое скопление жидкости (панкреатический сок, экссудат), некротических тканей. Она не имеет истинной капсулы и эпителиальной выстилки, её стенками являются прилежащие органы и ткани. Кисты могут сообщаться с панкреатическими протоками, в 10% случаев кистозные образования являются кистозными опухолями - цистаденомой или цистаденокарциномой. Если появлению псевдокисты не предшествовал приступ острого панкреатита, следует думать о кистозной опухоли. В большинстве случаев кисты являются исходом очагового панкреонекроза, их появлению предшествует клиника острого панкреатита, диагностируются при УЗИ, МСКТ или МРТ. Если появлению псевдокисты не предшествовал приступ острого панкреатита, следует думать о кистозной опухоли. Вопрос выбора способа малоинвазивной хирургической помощи при острых постнекротических кистах поджелудочной железы (ОПНК), является дискутабельным.

Для ложных кист характерны осложнения: инфицирование, кровотечение в кисту и перфорация. Возможно опорожнение кисты в желудок, кишечник. Острые постнекротические кисты (ОПНК) формируются в конце первой фазы стерильного панкреонекроза, спонтанный лизис кист (без применения хирургических способов лечения) возможен лишь в небольшом проценте случаев при размерах полости кисты 45 мм и менее, спонтанная резорбция ОПНК больших размеров, по мнению ряда авторов, невозможна [50].

Наличие своеобразного «эндотоксинового депо» в виде ОПНК в забрюшинном пространстве предопределяет возможные осложнения в виде развития эндотоксинового шока, инфици-

рования, аррозивного кровотечения в полость ОПНК. Риск подобного рода осложнений тем выше, чем большие размеры имеет ОПНК. Поэтому при размерах жидкостного образования более 50 мм после его выявления необходимо использовать пункционный, пункционно-дренажный или дренажный способ лечения. Пункционный способ лечения оправдан при диаметре псевдокисты 50 - 70 мм, а при его неэффективности кисту дренировать. При больших её размерах (80 мм и более) целесообразно сразу в просвет кисты устанавливать дренажную трубку под контролем УЗИ. Большие размеры солитарных стерильных постнекротических кист говорят о вероятной связи последней с панкреатическими протоками. Применение дренирующего способа лечения в этом случае сокращает сроки пребывания пациента в стационаре, а также число специфических осложнений и летальных исходов. Раннее применение дренажного способа лечения

стерильных постнекротических кист сокращает время нормализации клинико-лабораторных показателей эндогенной интоксикации и сроки уменьшения кисты до её «консервативного» размера [50].

Если МСКТ, МРТ и УЗИ хорошо дифференцируют жидкостные образования от инфильтративно изменённых тканей, то признаки инфицирования необходимо выявлять с использованием метода бактериоскопии пунктата кист и его посева на питательные среды. Выявление инфицирования принципиально важно для изменения лечебной тактики. При инфицировании кист возможна установка дополнительных дренажей с организацией промывной системы. При сохранении интоксикации показана лапаротомия и секвестрнекрэктомия до появления аррозивных кровотечений и дигестивных свищей. Цитологическое исследование содержимого кист необходимо для исключения кистозной опухоли.

## Литература / References:

1. Munigala S, Yadav D. Case-fatality from acute pancreatitis is decreasing but its population mortality shows little change. *Pancreatology*. 2016; 16(4): 542-550.
2. Kurti F, Shpata V, Kuqo A, Duni A, Roshi E, Basho J. Incidence of acute pancreatitis in Albanian population. *Mater Sociomed*. 2015; 27(6): 376-369.
3. Karakayali FY. Surgical and interventional management of complications caused by acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(37): 13412-13423.
4. Styazhkina SN, Sitnikov VA, Ledneva AV. Acute destructive pancreatitis in urgent surgery. *Bulletin of Saint Petersburg University*. 2010; 5: 354-355. Russian (Стяжкина С.Н., Ситников В.А., Леднева А.В., Варганов М.В. Острый деструктивный панкреатит в urgentной хирургии // Вестник Санкт-Петербургского университета. 2010. № 5. С. 354-355)
5. Brekhov EI, Kalinnikov VV, Korobov MV, Sychoy AV, Abrosov AE. Acute pancreatitis, problem overview. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2015; 3: 166-174. Russian (Брехов Е.И., Калинин В.В., Коробов М.В., Сычев А.В., Абросов А.Е. Острый панкреатит, взгляд на проблему. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2015. № 3. С. 166-174)
6. Ostrovskiy VK, Makarov SV, Smol'kina AV, Alimova RI, Nurtidinova GI, Frolov AI, et al. Pancreatic necrosis is the main cause of mortality from peritonitis outside the hospital. *Modern Problems of Science and Education*. 2015; 1-1: 1313. Russian (Островский В.К., Макаров С.В., Смолькина А.В., Алимова Р.И., Нуртдинова Г.И., Фролов А.И. и др. Панкреонекроз – основная причина летальности при перитоните у умерших вне стационара // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 1-1. С. 1313)
7. Kokosis G, Perez A, Pappas TN. Surgical management of necrotizing pancreatitis: an overview. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(43): 16106-16112.
8. Borodin NA, Maltceva OV, Gibert BK, Zaitcev EJ. Modern approaches to treatment of destructive forms of pancreatitis, ways to reduce mortality. *Medical Science and Education of the Ural*. 2015; 16: 2-1(82): 70-73. Russian (Бородин Н.А., Мальцева О.В., Гиберт Б.К., Зайцев Е.Ю. Современные подходы в лечении деструктивных форм панкреатита, пути снижения летальности // Медицинская наука и образование Урала. 2015. Т. 16, № 2-1 (82). С. 70-73)
9. Imaeva AK, Mustafin TI, Sharifgaliev IA. Acute destructive pancreatitis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2014; 131(8): 14-20. Russian (Имаева А.К., Мустафин Т.И., Шарифгалиев И.А. Острый деструктивный панкреатит // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2014. Т. 131, № 8. С. 14-20)
10. Stjzhkina SN, Protopopov VA, Darovskih AA, Akimov AA. Mortality from acute pancreatitis in Udmurt Republic for the period 2012-2015. *Journal of Scientific Articles Health and Education in the XXI Century*. 2017; 19(9): 119-121. Russian (Стяжкина С.Н., Протопопов В.А., Даровских А.А., Акимов А.А. Смертность от острого панкреатита в Удмуртской республике за период 2012-2015 года // Журнал научных статей Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19, № 9. С. 119-121)
11. Tarasenko VS. Quality of life and long-term treatment results of patients with acute pancreatitis. *PhD Thesis Abstract*. Saratov, 2007. 18 p. Russian (Тарасенко В.С. Качество жизни и отдалённые результаты лечения больных острым панкреатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2007. 18 с.)
12. Oganessian AV. Complex treatment of common purulent necrotic complications of acute destructive pancreatitis. *PhD Thesis Abstract*. Stavropol, 2012. 20 p. Russian (Оганесян А.В. Комплексное лечение распространённых гнойно-некротических осложнений острого деструктивного панкреатита: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 2012. 20 с.)
13. Pongprasobchai S, Vibhatavata P, Apisarnthanarak P. Severity, Treatment, and Outcome of Acute Pancreatitis in Thailand: The First Comprehensive Review Using Revised Atlanta Classification. *Gastroenterol Res Pract*. 2017; 2017: 3525349.



14. Setiawan VW, Pandol SJ, Porcel J, Wilkens LR, Le Marchand L, Pike MC, et al. Prospective Study of Alcohol Drinking, Smoking, and Pancreatitis: The Multiethnic Cohort. *Pancreas*. 2016; 45(6): 819-825.
15. Vujasinovic M, Makuc, J Tepes B, Marolt A, Kikec Z, Robac N. Impact of a clinical pathway on treatment outcome in patients with acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(30): 9150-9155.
16. Mallédant Y, Malbrain ML, Reuter DA. What's new in the management of severe acute pancreatitis? *Intensive Care Medicine*. 2015; 41(11): 1957-1960.
17. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis. *Gastroenterology Research*. 2017; 10(3): 153-158.
18. Cao CL, Duan PY, Zhang WJ, Li L, Qu FZ, Sun B, et al. Acute pancreatitis induced by etoposide-lobaplatin combination chemotherapy used for the treatment of lung cancer: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(29): e7601.
19. Kopecky K, Moreland A, Hebert C, Colbert GB. Plasmapheresis for recurrent acute pancreatitis from hypertriglyceridemia. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2017; 30(3): 358-359.
20. Nachkina EI, Vlasov AP, Leshankina NYu, Arsentiev IN. Toxic lung and heart damage in acute pancreatitis and their correction. *Medical Almanac*. 2010; 1: 159-161. Russian (Начкина Э.И., Власов А.П., Лещанкина Н.Ю., Арсентьев И.Н. Токсическое поражение лёгких и сердца при остром панкреатите и их коррекция // Медицинский альманах. 2010. № 1. С. 159-161)
21. Paskar SV. Multiple organ dysfunction and its effect on the outcome of treatment of patients with severe acute pancreatitis. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2010; 4(32): 79-81. Russian (Паскар С.В. Полиорганная дисфункция и её влияние на исход лечения больных с тяжёлым острым панкреатитом // Вестник Российской военной-медицинской академии. 2010. № 4 (32). С. 79-81)
22. Tarasenko VS. Pathomorphological mechanisms of acute pancreatitis. *Innovatics and Expert Examination*. 2016; 3(18): 175-183. Russian (Тарасенко В.С. Патоморфологические механизмы развития острого панкреатита // Инноватика и экспертиза: научные труды. 2016. № 3(18). С. 175-183)
23. Vashetko RV, Ilyina VA, Kremnev KS, Boroday EA, Ermolaeva MM. Morphofunctional changes of the gastrointestinal tract and their role in the pathogenesis of multiple organ failure in acute pancreatitis // *Emergency Medical Care*. 2015; 2(16): 49-52. Russian (Вашетко Р.В., Ильина В.А., Кремнев К.С., Бородай Е.А., Ермолаева М.М. Морфофункциональные изменения органов желудочно-кишечного тракта и их роль в патогенезе развития полиорганной недостаточности при остром панкреатите // Скорая медицинская помощь. 2015. № 2(16). С. 49-52)
24. Zubritskiy VF, Zabelin MV, Koltovich AP, Levchuk AL, Airapetyan AT, Golubev IV, et al. Intraabdominal Hypertension and Pancreatogenic Peritonitis // *Annals of Surgical Hepatology*. 2016; 4(21): 41-46. Russian (Зубрицкий В.Ф., Забелин М.В., Колтович А.П., Левчук А.Л., Айрапетян А.Т., Голубев И.В. и др. Внутривнутрибрюшная гипертензия и панкреатогенный перитонит // Анналы хирургической гепатологии. 2016. Т. 21, № 4. С. 41-46)
25. Bressan AK, Ball CG. Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in acute pancreatitis, hepato-pancreato-biliary operations and liver transplantation. *Anaesthesiology Intensive Therapy*. 2017; 49(2): 159-166.
26. Smit M, Buddingh KT, Bosma B, Nieuwenhuijs VB, Hofker HS, Zijlstra JG. Abdominal Compartment Syndrome and Intra-abdominal Ischemia in Patients with Severe Acute Pancreatitis. *World Journal of Surgery*. 2016; 40(6): 1454-1461.
27. Agapov KV, Egorov MS, Dzugkoyeva FA, Shutov AA. Role of Spiral Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Choice of Treatment Policy of Acute Pancreatitis Cases. *Emergency medicine*. 2011; 4: 21-25. Russian (Агапов К.В., Егоров М.С., Дзугкоева Ф.А., Шутов А.А. Роль спиральной компьютерной и магнитно-резонансной томографии в выборе лечебной тактики при остром панкреатите // Медицина катастроф. 2011. № 4. С. 21-25)
28. Kitaev VM, Bardakov VG, Bronov OYu, Pihuta DA, Abovich YuA, Hanaliev VYu. Computed tomography in the diagnosis of acute pancreatitis. *Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*. 2016; 11(1): 94-100. Russian (Китаев В.М., Бардаков В.Г., Бронов О.Ю., Пихута Д.А., Абович Ю.А., Ханалиев В.Ю. Компьютерная томография в диагностике острого панкреатита // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2016. Т. 11, № 1. С. 94-100)
29. Tomizawa M, Shinozaki F, Hasegawa R, Shirai Y, Motoyoshi Y, Sugiyama T, et al. Abdominal ultrasonography for patients with abdominal pain as a first-line diagnostic imaging modality. *Exp Ther Med*. 2017; 13(5): 1932-1936.
30. Lobanov LS. Laparoscopic criteria in prognostic evaluation of acute pancreatitis during enzymatic peritonitis. PhD Thesis Abstract. Novosibirsk, 2017. 22 p. Russian (Лобанов Л.С. Лапароскопические критерии в оценке прогноза тяжести течения острого панкреатита при ферментативном перитоните: автореф. дис. канд. мед. наук. Новосибирск, 2017. 22 с.)
31. Rabaev GR. Acute pancreatitis: topical diagnostic issues. *Current Trends in Science and Technology*. 2016; 3-2: 44-48. Russian (Рабаев Г.Р. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики // Современные тенденции развития науки и технологий. 2016. № 3-2. С. 44-48)
32. Deng LH, Hu C, Cai WH, Chen WW, Zhang XX, Shi N, et al. Plasma cytokines can help to identify the development of severe acute pancreatitis on admission. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(28): e7312.
33. Liu J, Cao F, Dong XM, Li PY, Li HC, Qi BJ, et al. How to predict the severity of acute pancreatitis? An ongoing debate. *Turk J Gastroenterol*. 2017; 28(3): 230.
34. Skutova VA, Danilov AI, Feoktistova ZhA. Acute pancreatitis: current problems in the diagnosis and complex treatment. *Bulletin of Smolensk State Medical Academy*. 2016; 15(2): 78-84. Russian (Скутова В.А., Данилов А.И., Феоктистова Ж.А. Острый панкреатит: актуальные вопросы диагностики и комплексного лечения // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2016. Т. 15, № 2. С. 78-84)
35. Midlenko VI, Marakaev DH, Lonskaya SK, Zubarev AP, Zaitsev AV. The possibilities of the usage of immunocorrecting therapy in combination with selective portal membraneous plasmapheresis in case of acute destructive pancreatitis. *Medical Almanac*. 2012; 1: 60-62. Russian (Мидленко В.И., Маракаев Д.Х., Лонская С.К., Зубарев А.П., Зайцев А.В. Возможности использования иммунокорригирующей терапии в сочетании с селективным порталным мембранным плазмаферезом при остром деструктивном панкреатите // Медицинский альманах. 2012. № 1. С. 60-62)
36. Avakimyan SV, Zhane DA, Didigov MT. Ronkolejkin in correction immunnoy of insufficiency at patients with the acute destructive pancreatitis. *Kuban Medical Research Bulletin*. 2010; 9: 11-13. Russian (Авакимян С.В., Жане Д.А., Дидигов М.Т. Ронколейкины в коррекции иммунной недостаточности у больных с острым деструктивным панкреатитом // Кубанский научный медицинский вестник. 2010. № 9. С. 11-13)
37. Valchinskaya AB, Sinenchenko GI, Goltcov VR. International experience of antimicrobial prevention of infectious complications in patients with acute pancreatitis in emergency hospitals (literature review). *Emergency medical care*. 2017; 1: 39-44. Russian (Вальчинская А.Б., Синенченко Г.И., Гольцов В.Р. Международный опыт применения антибиотикопрофилактики инфекционных осложнений при остром панкреатите в стационарах скорой помощи (обзор литературы)

- туры) // Скорая медицинская помощь. 2017. № 1. С. 39-44)
38. Styazhkina SN, Krasnopyorova OV, Kuznetsov SV, Khazieva LD, Gorshkov MS, Akimov AA. Application of roncoleicine in complex treatment of patients with acute destructive pancreatitis. International Journal of Applied and Fundamental Research. 2017; 6-1: 119-121. Russian (Стяжкина С.Н., Красноперова О.В., Кузнецов С.В., Хазиева Л.Д., Горшков М.С., Акимов А.А. Применение ронколеикина в комплексном лечении больных острым деструктивным панкреатитом // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. № 6-1. С. 119-121)
39. Ismailov EL, Eralina SN, Baimakhanov AN, Aubakirov EA, Buyraev KM. Application of efferent therapy methods in complex treatment of destructive pancreatitis. Bulletin of the Kazakh National Medical University. 2016; 1: 42-47. Russian (Исмаилов Е.Л., Ералина С.Н., Баймаханов А.Н., Аубакиров Е.А., Буйраев К.М. Применение методов эфферентной терапии в комплексном лечении деструктивного панкреатита // Вестник Казахского Национального медицинского университета. 2016. № 1. С. 42-47)
40. Joglekar K, Brannick B, Kadaria D, Sodhi A. Therapeutic plasmapheresis for hypertriglyceridemia-associated acute pancreatitis: case series and review of the literature. Ther Adv Endocrinol Metab. 2017; 8(4): 59-65.
41. Anishchenko VV, Kim DA, Kovgan YuM. Tactical aspects in the treatment of patients with severe acute necrotic pancreatitis. Topical Issues of Current Surgery. Kemerovo, 2016. p. 18-21. Russian (Анищенко В.В., Ким Д.А., Ковган Ю.М. Тактические аспекты в лечении больных с тяжелым острым некротическим панкреатитом // Актуальные вопросы современной хирургии: Кемерово, 2016. С. 18-21.
42. Buhvalov AG. Minimally invasive surgical treatment of acute severe pancreatitis complicated by infected pancreatic necrosis and retroperitoneal necrosis. Doctoral Thesis Abstract. Orenburg, 2016. P.47. Russian (Бухвалов А.Г. Малоинвазивное хирургическое лечение острого тяжелого панкреатита, осложнённого инфицированным панкреонекрозом и ретроперитонеонекрозом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Оренбург, 2016. 47 с.)
43. Rusinov VM, Patlasov AV, Bakhtin VA. Transverse laparotomy in the treatment of infected pancreatic necrosis. Annals of surgical hepatology. 2016; 21(3): 75-82. Russian (Русинов В.М., Патласов А.В., Бахтин В.А. Поперечная лапаротомия при лечении инфицированного панкреонекроза // Анналы хирургической гепатологии. 2016. Т. 21, № 3. С. 75-82)
44. Boumitri C, Brown E, Kahaleh M. Necrotizing Pancreatitis: Current Management and Therapies. Clin Endosc. 2017; 50(4): 357-365.
45. Ablaev EE, Il'chenko FN, Umerov EE. Minimally invasive techniques in treatment of acute destructive pancreatitis. Bulletin of Urgent and Rehabilitation Surgery. 2016; 1(3): 376-378. Russian (Аблаев Э.Э., Ильченко Ф.Н., Умеров Э.Э. Применение миниинвазивных методик в лечении деструктивных форм острого панкреатита // Вестник неотложной и восстановительной хирургии. 2016. Т. 1, № 3. С. 376-378)
46. Rizaev KS, Altyev BK, Baymuradov ShE. Videolaparoscopy in treatment of acute pancreatitis. Bulletin of Surgical Gastroenterology. 2016; 3: 113. Russian (Ризаев К.С., Алтыев Б.К., Баймуратов Ш.Э. Видеолaparоскопия в лечении острого панкреатита // Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2016. № 3. С. 113)
47. Mamoshin AV, Borsukov AV, Muradyan VF, Alyanov AL, Shatalov RP. Miniinvasive techniques of acute destructive pancreatitis diagnostic and treatment // Research Notes of Orel State University Series: Natural, Technical, and Medical sciences. 2015; 4: 368-373. Russian (Мамошин А.В., Борсуков А.В., Мурадян В.Ф., Альянов А.Л., Шаталов Р.П. Миниинвазивные методы диагностики и лечения острого деструктивного панкреатита // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: Естественные, технические и медицинские науки. 2015. № 4. С. 368-373)
48. Buhvalov AG., Bordunovsky VN, Lebedeva YuV, Grekova NM. Minimally invasive surgical treatment of acute severe pancreatitis complicated by infected pancreatic necrosis and retroperitoneal necrosis. Continuous medical education and science. 2015; 10(S3): 57-58.) Russian (Бухвалов А.Г., Бордуновский В.Н., Лебедева Ю.В., Грекова Н.М. Малоинвазивное хирургическое лечение острого тяжелого панкреатита, осложнённого инфицированным панкреонекрозом и ретроперитонеонекрозом // Непрерывное медицинское образование и наука. 2015. Т. 10, №S3. С. 57-58)
49. Sabo A, Goussous N, Sardana N, Patel S, Cunningham SC. Necrotizing pancreatitis: a review of multidisciplinary management. JOP. 2015; 16(2): 125-135.
50. Pelts VA. Choice of minimally invasive surgical treatment of acute postnecrotic pancreatic cysts. PhD Thesis Abstract. Kemerovo, 2011. 21 p. Russian (Пельц В.А. Обоснование выбора способа малоинвазивного хирургического лечения острых постнекротических кист поджелудочной железы : автореф. дис. канд. мед. наук. Кемерово, 2011. 21 с.)

## Сведения об авторе

**Подолужный Валерий Иванович** - доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово, Россия

### Корреспонденцию адресовать:

Подолужный Валерий Иванович  
650056, Кемерово, Ворошилова 22а,  
E-mail: pvi2011@mail.ru

Статья поступила: 27.09.17г.

Принята в печать: 24.11.17г.

## Author

**Prof. Valeriy I. Podoluzhnyi**, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

### Corresponding author:

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

**Acknowledgements:** There was no funding for this project.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-4-72-78

# СЛУЧАЙ МИКРОХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ АНЕВРИЗМЫ ЧЕТВЕРТОГО СЕГМЕНТА ЛЕВОЙ ПОЗВОНОЧНОЙ – ЛЕВОЙ ЗАДНЕЙ НИЖНЕЙ МОЗЖЕЧКОВОЙ АРТЕРИЙ

ШАБАЕВ А.Р.<sup>1</sup>, КАЗАНЦЕВ А.Н.<sup>1,2</sup>, ДУБОВОЙ А.В.<sup>3</sup>, ТАРАСОВ Р.С.<sup>2</sup>, МИРОНОВ А.В.<sup>1,2</sup>, РУБАН Е.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер», г. Кемерово, Россия<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово, Россия<sup>3</sup>ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии», г. Новосибирск, Россия

## CASE REPORT

### MICROSURGERY OF ANEURYSM WITHIN THE FOURTH SEGMENT OF LEFT VERTEBRAL ARTERY AND POSTERIOR INFERIOR CEREBELLAR ARTERY

AMIN R. SHABAEV<sup>1</sup>, ANTON N. KAZANTSEV<sup>1,2</sup>, ANDREY V. DUBOVOY<sup>3</sup>, ROMAN S. TARASOV<sup>2</sup>, ANDREY V. MIRONOV<sup>1,2</sup>, ELENA V. RUBAN<sup>1</sup><sup>1</sup>Kemerovo Cardiology Dispensary (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation<sup>2</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian Federation<sup>3</sup>Federal Neurosurgical Center (132/1, Nemirovicha-Danchenko Street, Novosibirsk, 630087), Russian Federation

## Резюме

Представлены результаты успешного хирургического лечения пациента с крайне редкой патологией – аневризмой устья левой задней нижней мозжечковой артерии. Проведено открытое хирургическое вмешательство в объеме: декомпрессивная краниотомия задней черепной ямки, клипирование аневризмы четвертого сегмента левой позвоночной – левой задней нижней мозжечковой артерий. Выбор оптимальной хирургической тактики в лечении пациентов с этим заболеванием до сих пор окончательно не определен. В представленной клинической ситуации была показана возможность открытого микрохирургического лечения пациента. Описанная микрохирургическая техника характеризуется высоким уровнем сложности с одной стороны, и высокой эффективностью, связанной с детальной нейровизуализацией и тщательным планированием всех этапов операции с учетом топографо-анатомических и физиологических особенностей пациента. Ее реализа-

ция позволила предотвратить социально значимые последствия заболевания в виде инвалидизации и фатального исхода у крайне сложного для курации пациента трудоспособного возраста. Через 2 года после операции в результате контрольного обследования нарастания неврологической симптоматики не зафиксировано, состояние удовлетворительное.

Все методы лечения данной патологии должны основываться на полной оценке кровоснабжения контралатеральной позвоночной артерии. При ее дисплазии клипирование необходимо выполнять, избегая окклюзии позвоночной артерии на стороне аневризмы и ишемии головного мозга, что и было достигнуто в данном клиническом случае благодаря тщательной нейровизуализации и детальному планированию всех этапов операции.

Открытый микрохирургический доступ является оправданным, если он позволяет исключить аневризму позвоночной – задней нижней мозжечковой артерии (АП-ЗНМА) из кровотока

с минимальным риском осложнений для пациента, что и было реализовано в данном клиническом случае.

**Ключевые слова:** нейрохирургия, аневриз-

ма левой позвоночной – левой задней нижней мозжечковой артерий, микрохирургическое лечение, мешотчатая артериальная аневризма головного мозга.

## Abstract

Here we describe the successful surgical treatment of the patient with aneurysm of the posterior inferior cerebellar artery (PICA), an extremely rare vascular disease. As the optimal surgical treatment for such pathology has not been conclusively determined, we performed a decompressive craniotomy of the posterior cranial fossa following clipping of the aneurysm within the fourth segment of the left vertebral artery and left PICA. In spite of technical difficulties, detailed neuroimaging permitted a thorough assessment of blood vessel topography. The

selected approach has led to the favorable in-hospital and 2-year outcome. We suggest that the treatment of PICA aneurysm should be based on a complete assessment of the contralateral vertebral artery blood supply. In the case of its dysplasia, clipping should be performed avoiding the occlusion of the vertebral artery on the aneurysmal side. This was achieved in the abovementioned patient due to careful neuroimaging and detailed planning of surgery.

**Keywords:** neurosurgery, posterior inferior cerebellar artery, aneurysm, microsurgery, saccular cerebral aneurysm.

◀ English

## Введение

Несмотря на относительно высокую распространенность (до 3%) внутричерепных артериальных аневризм (ВЧАА) в общей популяции [1] и разрушительные последствия разрыва последних [2], патогенетические механизмы, лежащие в основе их образования, все еще плохо изучены. Данное состояние коррелирует с высокой летальностью от последствий разрыва ВЧАА [3].

По данным литературы, разрыв ВЧАА головного мозга наблюдается с частотой 5 – 10 случаев в год на 10 тысяч населения, встречаются же они в 1 – 3% всей популяции. Это говорит о том, что не все ВЧАА разрываются [4]. Последствием разрыва является развитие субарахноидального кровоизлияния (САК), в результате которого 30 – 67% случаев заканчиваются фатально, а в 15 – 30% пациентов остаются инвалидами [5].

Аневризмы устья задней нижней мозжечковой артерий встречаются редко и составляют 0,5 – 3% от всех внутричерепных аневризм [6, 7]. Их хирургическое лечение является крайне сложным в связи с чрезвычайно локализованным топографическим расположением, ограниченным стволом мозга, костями основания черепа, а также нейроваскулярными структурами, занимающими церебелломуллярную и мостомозжечковую цистерны. Задняя нижняя мозжечковая артерия (ЗНМА) является наиболее крупной ветвью позвоночной артерии (ПА) и имеет множество морфологических вариаций.

Она берет свое начало от задне-боковой стенки ПА и направляется к субокципитальной поверхности червя и нижней части полушария мозжечка [8]. ЗНМА делится на 4 сегмента: передний медуллярный, боковой медуллярный, задний медуллярный и надтонзиллярный. Место отхождения ЗНМА от ПА является наиболее частым регионом образования ВЧАА в задней черепной ямке [9, 10].

Представлен клинический случай успешного микрохирургического лечения пациента с мешотчатой аневризмой устья левой задней нижней мозжечковой артерии.

## Клинический случай

Мужчина 56 лет поступил в отделение нейрохирургии в плановом порядке. Жалобы на головную боль распирающего характера в височных областях, бессудорожные эпизоды потери сознания длительностью 2-3 мин., с частотой до 1-2 раз в месяц.

**Анамнез заболевания:** считает себя больным с 1985 г. после перенесенной закрытой черепно-мозговой травмы (сотрясение головного мозга), когда появились головные боли. Течение заболевания прогрессирующее. С августа 2007 г. стали беспокоить приступы потери сознания.

**Объективно:** Общее состояние относительно удовлетворительное. Кожные покровы чистые, физиологической окраски. Гемодинамика стабильная, АД 120/70 мм рт. ст., пульс ритмичный, 76 уд/мин. Дыхание в лёгких про-



водится по всем легочным полям, хрипов нет, частота дыхательных движений 16 в мин. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Физиологические отправления в норме.

**Неврологический статус:** В сознании, доступен полноценному контакту, немного эйфоричный. Глазные щели, зрачки S=D, фотореакции сохранены. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Справа носогубная складка мельче. Голос с легким носовым оттенком, глоточные рефлексы сохранены, глотание не нарушено. Язык расположен по средней линии. Рефлексы орального автоматизма – справа хоботовый (+). Сила в конечностях достаточная D=S. Сухожильные рефлексы с рук и ног без убедительной разницы сторон. Патологических, менингеальных знаков, нарушения чувствительности нет. В позе Ромберга устойчив, координационные пробы выполняет удовлетворительно.

Пациенту выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, по результатам которой: парасагиттально слева в проекции продолговатого мозга выявлено гипоинтенсивное во всех режимах шаровидное новообразование размером до 1 см. После внутривенного введения гадолиниевого контраста отмечено умеренное усиление сигнала от об-

разования, которое своим латеральным контуром достигает контура ствола и контактирует с основной артерией. При магнитно-резонансной ангиографии также невозможно исключить связь образования с основной артерией. Необходимо дифференцировать между новообразованием ствола мозга и аневризмой основной артерии. Далее была выполнена мультиспиральная компьютерная ангиография головного мозга: определяется мешотчатая аневризма сегмента V4 левой позвоночной артерии приблизительно 10x8 мм в поперечнике. Отмечается нитевидное контрастирование левого поперечного синуса, обходные коллатерали не дифференцируются. Заключение: интракраниальная аневризма позвоночной артерии слева. Признаки гипоплазии левого поперечного синуса (**рисунок 1**).

По данным цветного дуплексного сканирования экстракраниальных артерий выявлена умеренная извитость внутренних сонных артерий (ВСА) с обеих сторон, снижен кровоток по ПА справа.

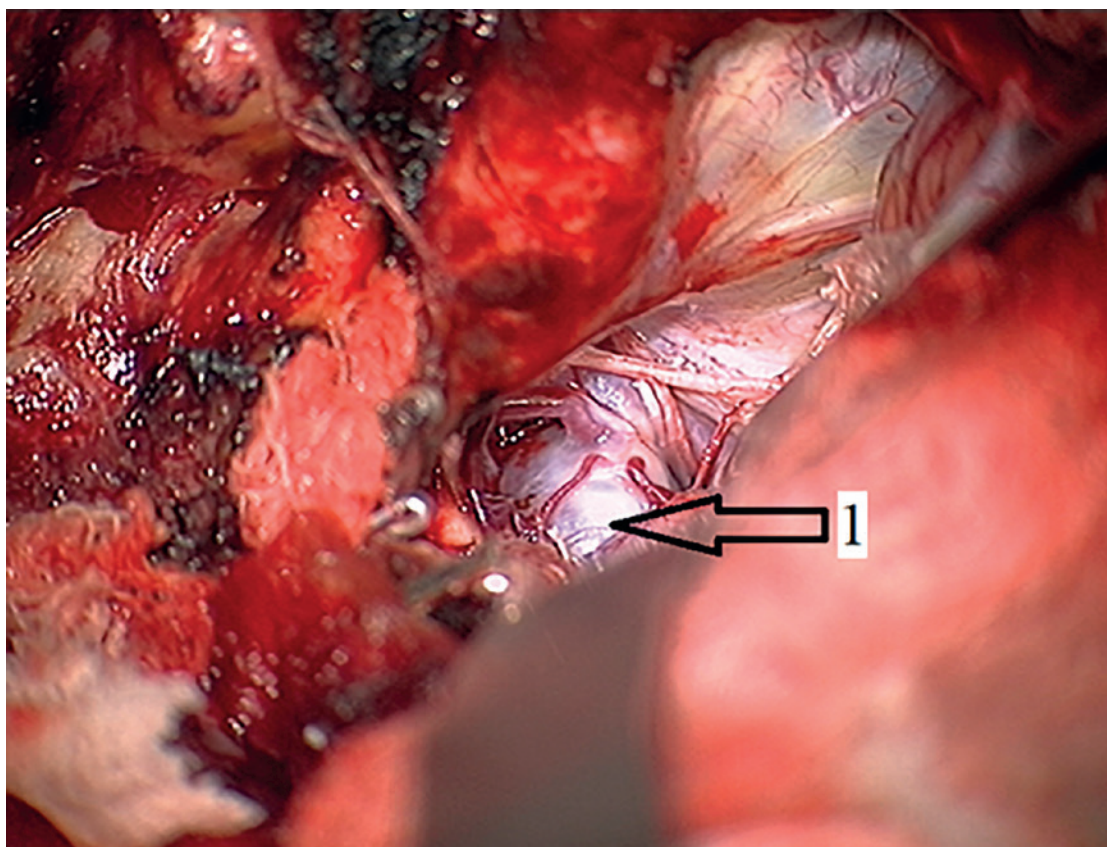
По результатам обследования был установлен диагноз: мешотчатая аневризма V4 сегмента левой позвоночной артерии. Судорожный синдром по типу стволовой эпилепсии. Приня-

**Рисунок 1.**

Аневризма 4 сегмента левой позвоночной – левой задней мозжечковой артерий.

**Figure 1.**

An aneurysm within the fourth segment of the left vertebral artery and posterior inferior cerebellar artery.





то решение о микрохирургическом методе лечения в объеме декомпрессивной краниотомии задней черепной ямки (ЗЧЯ), клипирование аневризмы устья левой ЗНМА.

*Ход операции:* положение больного лёжа на животе-правом полубоку (3/4), с согнутой к груди головой. После обработки, разметки и отграничения операционного поля произведен «клюшкообразный» разрез мягких тканей парамедианно в левой затылочной области до остистого отростка С4 позвонка. Гемостаз. Скелетирован задний опорный комплекс, чешуя затылочной кости, дуга С1 позвонка. Из фрезевого отверстия проведена резекция затылочной кости от средней линии до ячеек сосцевидного отростка и от поперечного синуса до края большого затылочного отверстия (БЗО). Гемостаз. Рана разведена ранорасширителем Егорова. Твердая мозговая оболочка (ТМО) рассечена линейно вдоль латерального края костного дефекта. Установлены мозговые ретракторы. Проведена тракция полушария мозжечка медиально. Визуализирована позвоночная артерия, она выделена из арахноидальных сращений. В проекции отхождения от последней ЗНМА визуализирован аневризматический мешок размерами 1х1,2 см с шейкой, шириной около 5-6 мм. Через шейку мешка перекидываются два нерва из каудальной группы черепно-мозговых нервов



Рисунок 2.

Дооперационная  
МСКТ-АГ головного  
мозга

Figure 2.

Preoperative  
multislice computed  
tomography  
angiography of the  
brain

(ЧМН) – IX и X пары (рисунок 2).

Шейка мешка мобилизована, нервы сдвинуты с шейки вдоль по ПА. На шейку наложен пружинный клипс «Aescular FT746T», с сохранением кровотока по ПА и ЗНМА (рисунок 3). Мозговые ретракторы удалены. Произведено ушивание ТМО. На швы ТМО с герметизирующей целью уложены полоски Спонгостана. Послойное ушивание раны наглухо.

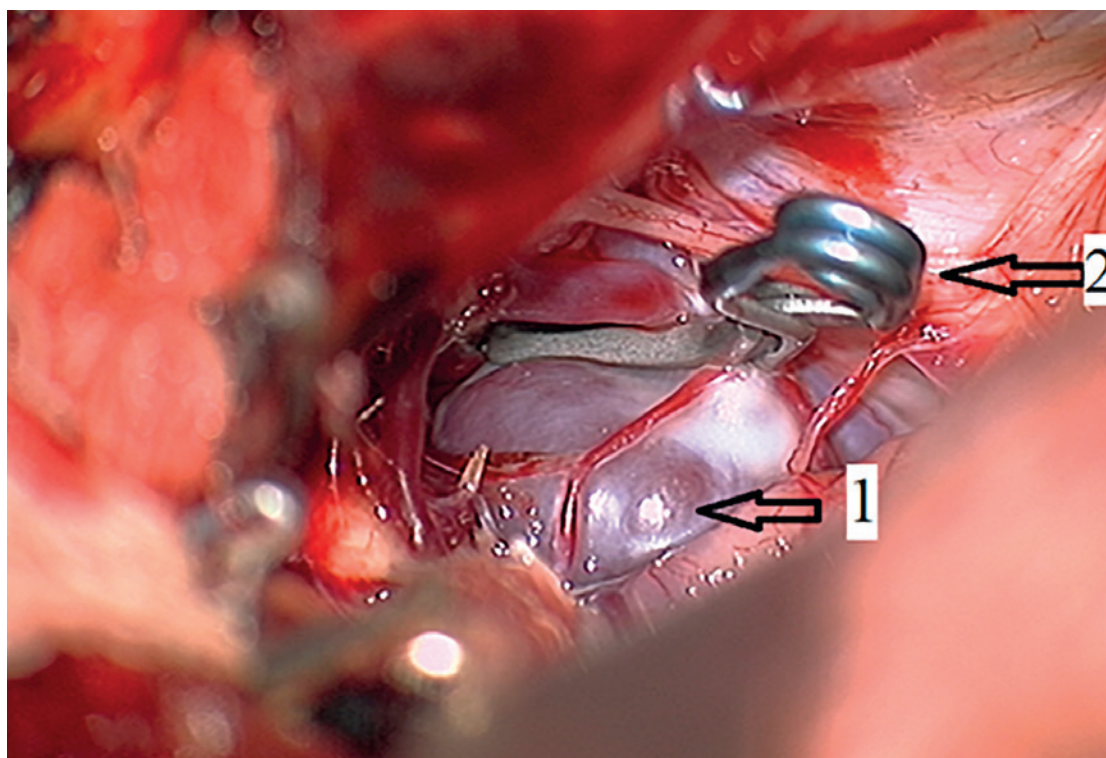


Рисунок 3.

Интраоперационное фото наложения клипсы на шейку аневризмы

Figure 3.

Intraoperative image  
of the aneurysmal  
neck clipping

1 – аневризматический мешок

2 – пружинный клипс "Aescular FT746T", наложенный на шейку аневризмы

В послеоперационном периоде отмечались симптомы нарастания отёка ствола головного мозга в виде углубления тетрапареза, который к моменту выписки регрессировал до нижнего левостороннего монопареза с силой до 4 баллов. После снятия швов отмечалась ликворея из послеоперационной раны, накладывались вторичные швы, которые сняты, заживление раны первичным натяжением, ликвореи нет. На контрольных МРТ головного мозга аневризма выключена из кровотока, тромбирована, уменьшилась в размерах. Спустя 25 дней пациент выписан в удовлетворительном состоянии.

Через 1 год больному была проведена контрольная МРТ головного мозга: состояние после оперативного лечения, клипирования аневризмы левой ЗНМА. Левая гемисфера мозжечка уменьшена в размерах, кортикальные отделы с признаками грубого постоперационного глиоза. IV желудочек деформирован, подтянут к зоне глиоза. Миндалики мозжечка справа пролабируют в БЗО до 4 мм. При исследова-

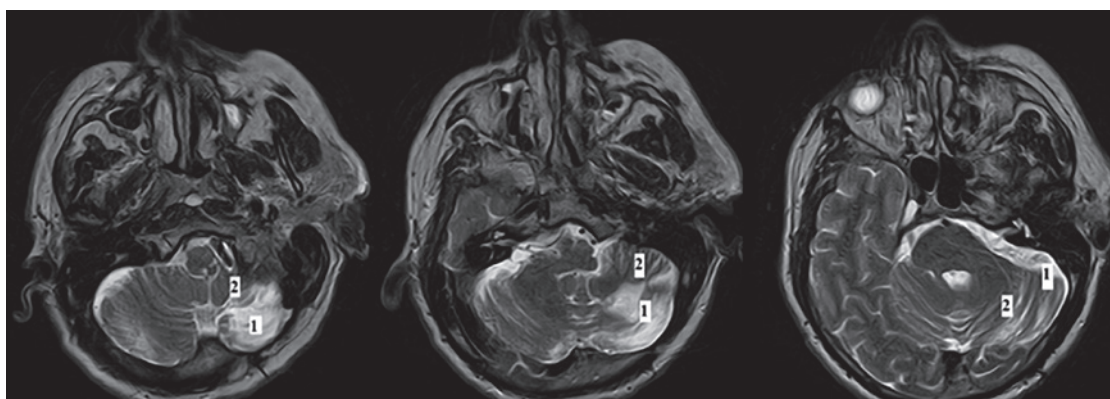
нии интракраниальных артерий отмечено "выпадение" сигнала потока от интракраниального сегмента левой ПА. Асимметрия сегментов A1 передней мозговой артерии,  $D < S$ . Отмечено расширение периваскулярных пространств Вирхова-Робина. Перивентрикулярно заднему рогу левого бокового желудочка отмечен небольшой очаг повышенного в режимах T2 и «Flair» взвешенных изображениях МР-сигнала 0,5x0,3 см. Срединные структуры головного мозга обычно расположены. Желудочки мозга не расширены, форма их не изменена. Боковые желудочки симметричны. Субарахноидальное пространство больших полушарий не расширено. Параселлярные структуры - без особенностей. Дополнительных образований в области мостомозжечковых углов не выявлено. Заключение: состояние после оперативного лечения, клипирования аневризмы левой ЗНМА. Глиозная трансформация левой гемисферы мозжечка. Дисциркуляторные изменения головного мозга (рисунок 4).

Рисунок 4.

МСКТ головного  
мозга

Figure 4.

Multislice computed  
tomography of the  
brain after one year  
of follow-up



1 – постоперационный глиоз;

2 – левая гемисфера мозжечка

Неврологического дефицита при осмотре не отмечалось.

Через 2 года после операции по результатам контрольного обследования нарастания неврологической симптоматики не зафиксировано, состояние удовлетворительное.

## Обсуждение

Известно, что САК в результате разрыва ВЧАА приводит к значительной инвалидизации и смертности даже среди пациентов, которым оказывается хирургическая помощь, поэтому актуальность выбора верной тактики лечения крайне значима [1-3].

По данным мировой литературы АП-ЗНМА чаще всего встречаются у пациентов 50 – 60 лет без гендерной предрасположенности. К симптомам их разрыва относятся: внезапная сильная головная боль (в субокципитальной области), психические расстройства, обмороки, менингеальная симптоматика [4, 5]. В связи с этим, манифестация данного симптомокомплекса должна быть основанием для выполнения нейровизуализации.

При планировании тактики микрохирургического лечения АП-ЗНМА необходимо учитывать ее топографическое расположение к средней линии, стволу и мозжечку. Так, частота поврежде-

ния и парезов ЧМН колеблется от 10 до 45% и выражается в развитии дисфагии, охриплости, языкоглоточной невралгии, гемифациального спазма, аспирационной пневмонии, которая приводит к летальному исходу в 20 – 50% случаев [11]. При этом, по данным литературы, наиболее частой причиной летального исхода является вазоспазм, как следствие САК, а не технические аспекты операции [7]. Таким образом, такая стратегия лечения, как микрохирургическое клипирование АП-ЗНМА, является обоснованной, несмотря на техническую сложность операции.

Одним из методов лечения АП-ЗНМА является эндоваскулярная эмболизация. Однако артерии часто имеют извитости, которые могут послужить ограничением применения данной методики. Также имеются сообщения о перфорации стенки аневризмы во время выполнения процедуры, что увеличивает риск летального исхода [12]. Это оставляет микрохирургическую технику в числе приоритетных методов лечения данной сложной патологии.

Все методы лечения АП-ЗНМА должны основываться на полной оценке кровоснабжения контралатеральной ПА [13]. При ее дисплазии клипирование необходимо выполнять, избегая окклюзии ПА на стороне аневризмы и ишемии головного мозга, что и было достигнуто в дан-

ном клиническом случае благодаря тщательной нейровизуализации и детальному планированию всех этапов операции.

Открытый микрохирургический доступ является оправданным, если он позволяет исключить АП-ЗНМА из кровотока с минимальным риском осложнений для пациента, что и было реализовано в данном клиническом случае [13].

## Заключение

Выбор оптимальной хирургической тактики в лечении пациентов с достаточно редким и сложным для курации заболеванием – АП-ЗНМА, до сих пор окончательно не определен. В представленной клинической ситуации была показана возможность открытого микрохирургического лечения пациента с АП-ЗНМА. Описанная микрохирургическая техника характеризуется высоким уровнем сложности, с одной стороны, и высокой эффективностью, связанной с детальной нейровизуализацией и тщательным планированием всех этапов операции с учетом топографо-анатомических и физиологических особенностей пациента - с другой. Ее реализация позволила предотвратить социально значимые последствия заболевания в виде инвалидизации и фатального исхода у крайне сложного для курации пациента трудоспособного возраста.

## Литература / References:

1. Shin YW, Jung KH, Moon J, Lee ST, Lee SK, Chu K, et al. Site-Specific Relationship Between Intracranial Aneurysm and Aortic Aneurysm. *Stroke*. 2015; 46: 1993-1996.
2. Huhtakangas J, Lehto H, Seppä K, Kivisaari R, Niemelä M, Hernesniemi J, et al. Long-Term Excess Mortality After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Patients With Multiple Aneurysms at Risk. *Stroke*. 2015; 46: 1813-1818.
3. Ajiboye N, Chalouhi N, Starke RM, Zanaty M, Bell R. Unruptured cerebral aneurysms: evaluation and management. *ScientificWorldJournal*. 2015;2015:954954. doi: 10.1155/2015/954954.
4. Novikova ES. Results of surgical treatment of arterial aneurysms of the brain. *Smolensk Medical Almanac*. 2016; 1: 164-166. Russian (Новикова Е.С. Результаты оперативного лечения артериальных аневризм головного мозга // Смоленский медицинский альманах. 2016. № 1. С. 164-166).
5. Nourbakhsh A, Katira KM, Notarianni C, Vannemreddy P, Guthikonda B, Nanda A. Long-term follow-up of disability among patients with posterior inferior cerebellar artery aneurysm. *J Clin Neurosci*. 2010; 17(8): 980-983.
6. Lister JR, Rhoton AL, Matsushima T, Peace DA. Microsurgical anatomy of the posterior inferior cerebellar artery. *Neurosurgery*. 1982;10(2): 170-99.
7. Singh RK, Behari S, Kumar V, Jaiswal AK, Jain VK. Posterior inferior cerebellar artery aneurysms: Anatomical variations and surgical strategies. *Asian J Neurosurg*. 2012; 7(1): 2-11.
8. Lewis SB, Chang DJ, Peace DA, Lafrentz PJ, Day AL. Distal posterior inferior cerebellar artery aneurysms: Clinical features and management. *J Neurosurg*. 2002; 97(4): 756-66.
9. Park JS, Lee TH, Seo EK, Cho YJ. Aneurysms of distal posterior inferior cerebellar artery. *J Korean Neurosurg Soc*. 2008; 44(4): 205-210.
10. Samaniego EA, Abdo G, Hanel RA, Lima A, Ortega-Gutierrez S, Dabus G. Endovascular treatment of PICA aneurysms with a Low-profile Visualized Intraluminal Support (LVIS Jr) device. *J NeuroIntervent Surg*. 2016; 8(10): 1030-1033.
11. Huang YP, Wolf BS. Angiographic features of fourth ventricle tumors with special reference to the posterior inferior cerebellar artery. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1969;107(3): 543-564.
12. Shi L, Xu K, Sun X, Yu J. Therapeutic Progress in Treating Vertebral Dissecting Aneurysms Involving the Posterior Inferior Cerebellar Artery. *Int J Med Sci*. 2016; 13(7): 540-555.
13. Khejreddin AS, Filatov JuM, Jakovlev SB, Eliava ShSh, Belousova OB, Arustamjan SR, et al. The surgical treatment outcomes at patients with multiple cerebral aneurysms. *Neurosurgery*. 2012; 4: 40-47. (Хейреддин А.С., Филатов Ю.М., Яковлев С.Б., Элиава Ш.Ш., Белоусова О.Б., Арустамян С.Р. и др. Результаты хирургического лечения множественных аневризм сосудов головного мозга // Нейрохирургия. 2012. № 4. С. 40-47).



## Сведения об авторах

**Шабаетв Амин Рашитович** – ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер», нейрохирург, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** написание текста статьи.

**Казанцев Антон Николаевич** – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», сердечно-сосудистый хирург, младший научный сотрудник лаборатории реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** написание текста статьи.

**Дубовой Андрей Владимирович** – ФГБУ «Федеральный центр нейрохирургии», заведующий нейрохирургическим отделением №3, г. Новосибирск, Россия.

**Вклад в статью:** выполнение операции.

**Тарасов Роман Сергеевич** – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», заведующий лабораторией реконструктивной хирургии мультифокального атеросклероза, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** идея и концепция статьи.

**Миронов Андрей Владимирович** – ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер», заведующий отделением нейрохирургии, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** ассистенция на операции.

**Рубан Елена Владимировна** – ГБУЗ КО «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер», невролог, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** курация больного, оформление неврологической части статьи.

## Корреспонденцию адресовать:

Казанцев Антон Николаевич  
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6  
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

## Authors

**Dr. Amin R. Shabaev**, MD, Neurosurgeon, Neurosurgery Unit, Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** wrote the article.

**Dr. Anton N. Kazantsev**, MD, Junior Researcher, Laboratory for Reconstructive Surgery of Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** wrote the article.

**Dr. Andrey V. Dubovoy**, MD, Head of the Neurosurgery Unit #3, Federal Neurosurgical Center, Novosibirsk, Russian Federation

**Contribution:** performed the surgery.

**Dr. Roman S. Tarasov**, MD, PhD, Head of the Laboratory for Reconstructive Surgery of Polyvascular Disease, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** conceived and designed the article.

**Dr. Andrey V. Mironov**, MD, Head of the Neurosurgery Unit, Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** performed the surgery.

**Dr. Elena V. Ruban**, MD, Neurologist, Neurosurgery Unit, Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** provided the postoperative care; wrote the article.

## Corresponding author:

Dr. Anton N. Kazantsev  
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002  
E-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

**Acknowledgements:** There was no funding for this project.

Статья поступила: 12.08.17г.

Принята в печать: 24.11.17г.

DOI 10.23946/2500-0764-2017-2-4-79-84

# КАРДИОПРОТЕКЦИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ЧРЕСКОЖНОМ КОРОНАРНОМ ВМЕШАТЕЛЬСТВЕ У ПАЦИЕНТА С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

ВЕРЕЩАГИН И.Е.<sup>1</sup>, ГАНЮКОВ В.И.<sup>1</sup>, СИЗОВА И.Н.<sup>1</sup>, ВЕРЕЩАГИН Е.И.<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»,  
г. Кемерово, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Минздрава России, г. Новосибирск,  
Россия

## CASE REPORT

## CARDIOPROTECTION DURING PRIMARY PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

IVAN E. VERESCHAGIN<sup>1</sup>, VLADIMIR I. GANYUKOV<sup>1</sup>, IRINA N. SIZOVA<sup>1</sup>, EVGENIY I. VERESCHAGIN<sup>2</sup><sup>1</sup>Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases (6, Sosnovy Boulevard, Kemerovo, 650002), Russian  
Federation<sup>2</sup>Novosibirsk State Medical University (52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091), Russian Federation

## Резюме

Самым эффективным методом восстановления кровотока по коронарной артерии при инфаркте миокарда является имплантация стента. Известно, что восстановление кровотока в инфаркт-связанной артерии запускает неблагоприятные процессы реперфузионного повреждения, тем самым увеличивая зону некроза кардиомиоцитов. В настоящее время рассматриваются несколько методик, помогающих противостоять реперфузионному повреждению. Механизмы кардиопротекции ишемизированного миокарда активно исследуются последние десятилетия, но при этом не сформирована общая концепция защи-

ты миокарда. По результатам настоящего наблюдения фармакологическая защита миокарда может быть рассмотрена как современная методика защиты кардиомиоцитов в период реперфузии. В данной статье представлен клинический случай успешного применения фармакологической кардиопротекции после выполнения первичного чрескожного коронарного вмешательства у пациента с острым инфарктом миокарда. Подробно описана методика и схема введения кардиопротекторов.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, кардиопротекция, реперфузионные поражения миокарда, стентирование коронарной артерии.

## Abstract

Currently, stent implantation is considered as the most efficient way to restore coronary blood flow upon myocardial infarction. Although counterintuitively, rapid cardiac reperfusion aggravates myocardial injury, increasing the necrosis area. A number of approaches to protect the ischemic myocardium have been suggested during the last decade, yet the consensus concept of myocardial protection is still

lacking. Here we describe a case report where pharmacological cardioprotection after a primary percutaneous coronary intervention due to myocardial infarction successfully prevented reperfusion injury. We particularly focus on our therapeutic technique and protocol of cardioprotection.

**Keywords:** myocardial infarction, cardioprotection, myocardial reperfusion injury, coronary stenting.

[◀ English](#)



## Введение

Максимально скорое восстановление кровотока в инфаркт-зависимой артерии (ИЗА) является одним из наиболее эффективных способов ограничения зоны повреждения, минимизации последствий острого инфаркта миокарда (ОИМ) и, тем самым, улучшения ближайшего и отдаленного прогноза [1, 2]. Однако само по себе восстановление кровотока в ИЗА приводит к реперфузионному повреждению миокарда (РПМ) и неполноценному восстановлению тканевого дыхания в зоне ишемии. В результате возможно развитие стойкой контрактуры мышечных волокон, приводящей к их некрозу [3].

РПМ – это синдром, возникающий вследствие восстановления коронарного кровотока в ишемизированной зоне миокарда и характеризующийся миокардиальной, электрофизиологической и/или сосудистой дисфункцией [4].

Впервые РПМ было описано в 1960 г. R.B. Jennings et al. [5]. Исследователи выявили структурные и электрофизиологические изменения ишемизированного миокарда у собак после реперфузии: отек клеток, гиперконтрактуры миофибрилл, повреждение сарколеммы и отложение в митохондриях фосфата кальция.

Следовательно, можно считать, что восстановление кровотока в ИЗА благоприятно влияет на клиническое течение и прогноз заболевания, однако может одновременно способствовать запуску нежелательных биохимических процессов, присущих реперфузии миокарда.

Существует ряд препаратов, которые могут способствовать снижению реперфузионных осложнений и увеличивать сократительную способность кардиомиоцитов при инфаркте миокарда. Одним из таких препаратов является фосфокреатин (ФК). Фосфокреатин является ключевым компонентом внутриклеточной системы буферизации и транспорта энергии от мест ее производства к местам использования; это обеспечивает энергоснабжение, отвечающее высоким и динамичным потребностям сердца. В частности, ФК делает доступной энергию фосфорильных связей аденозинтрифосфата для миофибриллярной креатинкиназы, которая обеспечивает сокращение миокарда [6, 7]. Кроме того, ФК снижает образование лизофосфолипидов в ишемизированном миокарде, защищает сарколемму кардиомиоцитов от ишемического повреждения, снижает частоту аритмий и повышает пост-ишеми-

ческое восстановление сократительной функции [8].

При исследовании влияния ФК при реперфузии миокарда на изолированном сердце мышей, отмечено снижение уровня белка, связывающего жирные кислоты, снижение концентрации тропонина I и органических перекисей. В конечном итоге ФК снижает объем структурно-поврежденных кардиомиоцитов и увеличивает адаптацию миокарда во время реперфузии [9].

Известно, что препараты, содержащие янтарную кислоту, также можно использовать для предотвращения реперфузионного повреждения и метаболического дефицита кардиомиоцитов. Сукцинат натрия или ЯК в организме тесно связан с «производством» энергии, необходимой для обеспечения жизнедеятельности, так как она является продуктом пятой и субстратом шестой реакции в цикле Кребса.

В фундаментальной работе Х. А. Кребса [10] «Обзор преобразования энергии в живой материи» отмечено, что окисление сукцината является необходимым условием каталитического действия любой другой из карбоновых кислот. Мощность системы энергопродукции, замыкающейся на янтарной кислоте (ЯК), в сотни раз превосходит все другие системы энергообразования организма.

Еще одним известным эффектом ЯК является ее антиоксидантное действие. Накопление в клетке продуктов перекисного окисления липидов приводит к повреждению мембран клетки и нарушению электролитного трансмембранного транспорта. Сукцинат, таким образом, способствует уменьшению проявлений оксидативного стресса.

На наш взгляд, интракоронарное введение кардиопротекторов является более обоснованным методом наряду с внутривенным в связи с высокой биодоступностью.

Одна из первых работ, где использовался интракоронарный путь введения кардиопротекторов в ИЗА, выполнена под руководством Иоселиани Д.Г [11].

В данном клиническом наблюдении мы хотим представить случай интракоронарного введения кардиопротекторов после успешного восстановления кровотока ИЗА у пациента с острым коронарным синдромом.

Путь введения и дозировки кардиопротекторов мы использовали по схеме, предложенной исследователями [11].

## Клинический случай

Пациент О. 47 лет, поступил в Кемеровский кардиологический центр в 13:00 25.08.2016 г. с диагнозом: Ишемическая болезнь сердца. Инфаркт миокарда от 25.08.2016, Q-образующий, передний распространенный, высокий боковой. Killip – I. Из анамнеза известно, что клиника стенокардии отмечается в течение последних 6 месяцев. Артериальная гипертония – в течение 12 месяцев. Гипотензивные препараты пациент не принимал. Из анамнеза известно, что интенсивные, давящие боли за грудиной с 8:00 25.08.2016г., болевой синдром не купирован нитро-спреем, пациент вызвал «скорую» помощь и в дальнейшем был госпитализирован в карди-оцентр. При поступлении АД – 97/66 мм рт.ст., ЧСС 70 в минуту. По данным ЭКГ: субэпикардиальное повреждение передне-перегородочной области, субэпикардиальная ишемия передне-верхушечной, передне-боковой области левого желудочка. Подъем сегмента ST V4-V6. Нагрузочные дозы тикагрелора 180 мг и 325 мг ацетилсалициловой кислоты пациент получил в приемном отделении.

Пациент направлен в рентгеноперационную для выполнения коронарографии.

Перед исследованием введен гепарин в дозе 10000 Ед. Трансрадиальным доступом справа при селективной коронарографии были выявлены: острая тромботическая окклюзия среднего сегмента передней нисходящей артерии (ПНА) (рисунок 1, 2). Огибающая артерия без значимых поражений. Стеноз задней межжелудочковой артерии в устье 50%. Правый тип (рисунок 3).

Коронарный проводник Whisper проведен в дистальные отделы ПНА. На место тромбоза среднего сегмента ПНА имплантированы стенты без лекарственного покрытия 3x24 мм и 2,75x15 мм. При контрольном контрастировании отмечается удовлетворительный ангиографический результат (рисунок 4).

Непосредственно после имплантации стента через проводниковый катетер введены кардиопротекторы: меглюмина натрия сукцинат с янтарной кислотой и фосфокреатин. Раствор меглюмина натрия сукцината с янтарной кислотой обладает антигипоксическим и антиоксидантным действием, оказывая положительный эффект на аэробные процессы в клетке, уменьшая продукцию свободных радикалов и восстанавливая энергетический потенциал клеток.

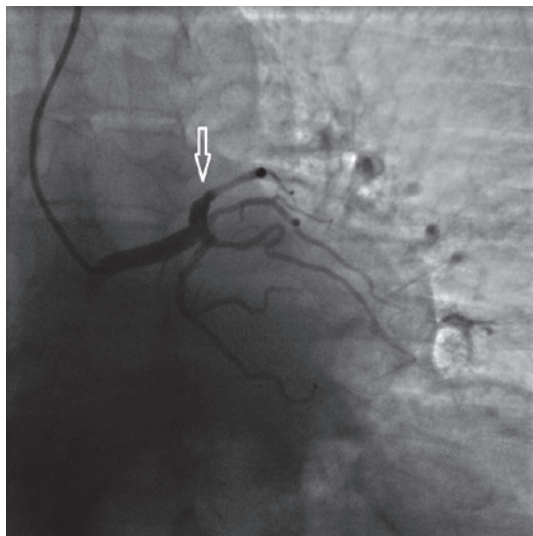


Рисунок 1.

Огибающая артерия без значимых поражений. Окклюзия передней нисходящей артерии

Figure 1.

Left circumflex coronary artery without significant lesions and occluded left anterior descending artery.

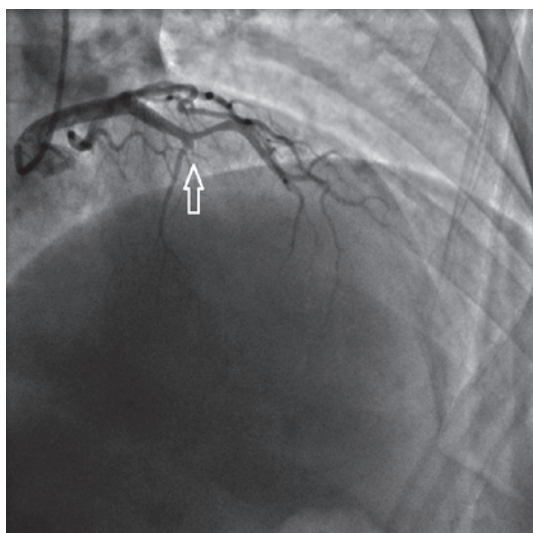


Рисунок 2.

Острая тромботическая окклюзия передней нисходящей артерии.

Figure 2.

Acute thrombotic occlusion of the left anterior descending artery.

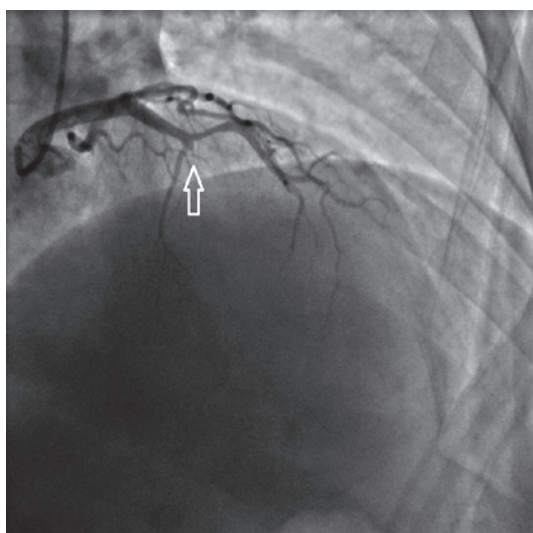


Рисунок 3.

Стеноз задней межжелудочковой артерии в устье 50%. Правый тип.

Figure 3.

50% stenosis of the posterior interventricular artery.

Препарат активирует ферментативные процессы цикла Кребса и способствует утилизации жирных кислот и глюкозы клетками, нормализует кислотно-щелочной баланс и газовый состав крови.

Рисунок 4.

Конечный ангиографический результат. Скорость кровотока TIMI 3.

Figure 4.

Postoperative coronary angiography, normal (TIMI 3) flow.



Фосфокреатин препятствует деструкции сарколеммы ишемизированных кардиомиоцитов, стимулирует энергетический обмен, уменьшает размер зоны ишемии. При постишемической реперфузии оказывает антиаритмический эффект, уменьшая эктопическую активность желудочков и сохраняя физиологическую функцию клеток волокон Пуркинье.

При контрольном контрастировании, после введения кардиопротекторов, отмечается удовлетворительный ангиографический результат. Скорость кровотока по ПНА TIMI 3.

Кардиопротекторы вводились интракоронарно по определенной схеме:

- раствор меглюмина натрия сукцината 1,5% 20 мл в течение 2 минут;

- раствор фосфокреатина 2 грамма разведенный в 50 мл хлорида натрия 0,9% в течение 15 минут, повторно 20 мл раствора меглюмина натрия сукцината 1,5% в течение 2 минут.

Данные эхокардиографии непосредственно после стентирования: фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) 46%, конечно-диастолический объем (КДО) 154 мл, конечно-диастолический размер (КДР) 5.6 см, конечный систолический размер (КСР) 4.3 см.

Пациент выписан из отделения на 12-е сутки в удовлетворительном состоянии.

Контроль эхокардиографии через 1 месяц после стентирования: фракция выброса левого желудочка 57%, КДО 154 мл, КДР 5.6 см, КСР 3.9 см.

Контроль эхокардиографии через 7 месяцев после стентирования: зон гипо-акинеза не выявлено, ФВ ЛЖ 71%, КДО 173 мл, КДР 5.9 см, КСР 3.5 см.

Неблагоприятные сердечно-сосудистые события не были зафиксированы в течение всего срока наблюдения за пациентом.

## Обсуждение

Известно, что выработка энергии в клетке зависит от 3 взаимосвязанных путей: гликолиза в цитоплазме, цикла Кребса и цепи транспорта электронов в митохондриях. Основные реакции биотрансформации питательных веществ замыкаются на цикле Кребса или аэробном дыхании, которые тесно связаны с окислительным фосфорилированием — наиболее эффективным способом синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), в результате которого компоненты дыхательной цепи осуществляют перенос электронов [12].

Очевидно, что гибернирующий миокард при ОИМ является, в первую очередь, следствием снижения содержания макроэргов (фосфокреатина) ниже критического уровня, а также блокады цикла Кребса [13]. В этом случае следует ожидать эффекта от комбинации реактиватора тканевого дыхания - субстрата цикла Чанса (сукцината) и донора макроэргов (фосфокреатина).

Известно, что цикл Чанса был изначально обоснован теоретически. Расчеты показали, что изолированной мощности цикла трикарбоновых кислот недостаточно для преодоления стрессовых нагрузок. Во-вторых, на каждом этапе цикла Кребса образуется большое количество естественных блокаторов цикла. При выраженной гипоксии происходит остановка цикла трикарбоновых кислот. Однако восстановление кислородного потока не всегда автоматически «реактивирует» цикл Кребса вследствие накопления критической массы блокаторов различных этапов цикла. В этой ситуации реактиватором клеточного дыхания становится цикл Чанса, позволяющий быстро восстановить содержания макроэргов, а также удалить блокаторы цикла Кребса, используя их в качестве субстратов [13].

Одной из гипотез использования кардиопротекции предполагалось, что внутрикородное сочетанное введение фосфокреатина и янтарной кислоты при эндоваскулярном восстановлении кровотока у пациентов с острым инфарктом миокарда, несмотря на поздние сроки ревааскуляризации (более 6 часов от возникновения симптомов), снижает выраженность реперфузионных осложнений и оказывает кардиопротективное действие, повышая сократительную способность и уменьшая выраженность повреждения и патологическое ремоде-



лирование миокарда в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

## Заключение

Таким образом, данное клиническое наблюдение свидетельствует об успешном эндоваску-

лярном лечении острого инфаркта миокарда у пациента с применением методики сочетанного интракоронарного введения фосфокреатина и янтарной кислоты, с последующим восстановлением сократительной способности миокарда.

## Литература / References:

1. Ioseliani DG, Filatov AA, Rogan SV, Arablinsky AV, Semitko SP, Koledinsky AG. Restoration of blood flow in the infarct-responsible coronary artery in acute myocardial infarction: effective or just spectacular? International Journal of Interventional Cardioangiography. 2003; 1: 32-36. Russian (Иоселиани Д.Г., Филатов А.А., Роган С.В. Араблинский А.В., Семитко С.П., Колединский А.В. Восстановление кровотока в инфаркт ответственной венечной артерии при остром инфаркте миокарда: эффективно или только эффектно? // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2003, № 1. С. 32-36.
2. Bilenko MV. Theoretical and experimental substantiation of antioxidant therapy for prevention of acute ischemic injury. Bioantioxidants in the regulation of metabolism in the norm and pathology. Moscow: Science, 1982. P. 195-213. Russian (Биленко М.В. Теоретические и экспериментальные обоснования применения антиоксидантной терапии для профилактики острых ишемических повреждений в органах. Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М.: Наука, 1982. С.195-213.
3. Shakhnovich RM. Optimization of energy metabolism in patients with coronary heart disease. Russian Medical Journal. 2001; 15: 14-19. Russian (Шахнович Р.М. Оптимизация энергетического метаболизма у больных ишемической болезнью сердца // Русский Медицинский Журнал. 2001. № 15. С. 14-19.
4. Pinto DS, Gibson CM, Wykrzykowska JJ. Ischemic reperfusion injury of the heart. UpToDate Inc. – 2009. Available at: <http://www.uptodate.com/contents/ischemic-reperfusion-injury-of-theheart>.
5. Jennings RB, Sommers HM, Smyth GA, Flack HA, Linn H. Myocardial necrosis induced by temporary occlusion of a coronary artery in the dog. Arch Pathol. 1960; 70: 68-78.
6. Neubauer S. The failing heart – an engine out of fuel. N Engl J Med. 2007; 356: 1140-1151.
7. Wyss M, Kaddurah-Daouk R. Creatine and creatinine metabolism. Physiol Rev. 2000; 80: 1107-1213.
8. Pool PE, Spann JF, Buccino RA, Sonnenblick EH, Braunwald E. Myocardial high-energy phosphate stores in cardiac hypertrophy and heart failure. Circ Res. 1967; 21: 365-375.
9. Sergeeva EA, Krutitskiy SS, Velikanova EA, Tsepokina AV, Kuzmina AA, Gruzdeva OV, et al. Diagnostic significance of optical myocardial biopsy to assess the severity of ischemic and reperfusion injury. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2016; 3: 10-15 Russian (Сергеева Е. А., Крутицкий С.С., Великанова Е.А. Диагностическая значимость оптической биопсии миокарда для оценки выраженности ишемического и реперфузионного повреждения // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016. № 3. 10-15.)
10. Krebs HA, Kornberg HL, Burnon K. A survey of the energy transformations in living matter. Ergeb. Physiol. 1957; 49: 212-298.
11. Ioseliani DG, Koledinsky AG, Kuchkina NV. Is it possible to limit reperfusion injury of cardiomyocytes during endovascular restoration of blood flow in intercommisisonal artery by intracoronary introduction of metabolic cytoprotectors? International Journal of Interventional Cardioangiography. 2006; 11, P. 11-19. Russian (Иоселиани Д.Г., Колединский А.Г., Кучкина Н.В. Возможно ли ограничение реперфузионного повреждения кардиомиоцитов при эндоваскулярном восстановлении кровотока в инфарктотответственной артерии путем внутрикороонарного введения метаболических цитопротекторов? // Международный журнал интервенционной кардиоангиологии. 2006. № 11. С. 11-19)
12. Orlov YP, Govorova NV. Role of Succinates in Critical Conditions. General Reanimatology. 2014; 6: 65-79. Russian (Орлов Ю.П., Говорова Н.В. Роль сукцинатов при критических состояниях // Общая реаниматология. 2014. № 6. С. 65-79)
13. Chance B, Williams GR. The respiratory chain and oxidative phosphorylation. Adv Enzymol Relat Subj Biochem. 1956; 17: 65-134.

## Сведения об авторах

**Верещагин Иван Евгеньевич** – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», младший научный сотрудник лаборатории интервенционных методов диагностики и лечения, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** ведение пациента, анализ медицинской документации, обзор литературы.

**Ганюков Владимир Иванович** – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». д.м.н., заведующий лабораторией интервенционных методов диагностики и лечения атеросклероза, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** анализ медицинской документации, редактирование.

## Authors

**Dr. Ivan E. Vereschagin**, MD, Junior Researcher, Laboratory for Interventional Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** performed the surgery; provided the medical care; wrote the article.

**Dr. Vladimir I. Ganyukov**, MD, PhD, Head of the Laboratory for Interventional Cardiology, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** performed the surgery; provided the medical care; wrote the article.

**Сизова Ирина Николаевна** – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», старший научный сотрудник лаборатории ультразвуковых и электрофизиологических методов исследования, г. Кемерово, Россия.

**Вклад в статью:** ведение пациента, анализ медицинской документации.

**Верецагин Евгений Иванович** – ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет», Минздрава России, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки врачей, г. Новосибирск, Россия.

**Вклад в статью:** обзор литературы.

**Корреспонденцию адресовать:**

Верецагин Иван Евгеньевич  
650002, г. Кемерово, Сосновый бульвар, 6.  
E-mail: view1984@gmail.com

Статья поступила: 14.08.17г.

Принята в печать: 24.11.17г.

**Dr. Irina N. Sizova, MD**, Senior Researcher, Laboratory of Ultrasound and Electrophysiological Techniques, Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russian Federation

**Contribution:** provided the medical care.

**Dr. Evgeniy I. Vereschagin, MD, PhD**, Head of the Department of Anesthesiology and Resuscitation Science, Faculty of Advanced Training in Medical Education, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

**Contribution:** wrote the article.

**Corresponding author:**

Dr. Ivan E. Vereschagin  
Sosnovy Boulevard 6, Kemerovo, 650002, Russian Federation  
E-mail: view1984@gmail.com

**Acknowledgements:** There was no funding for this project.



# ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

## Отправка статей

Для издания принимаются ранее не опубликованные статьи и другие материалы (обзоры, рецензии и т.д.), соответствующие тематике журнала. В редакцию направляются в электронном виде на адрес [journal\\_author@kemsma.ru](mailto:journal_author@kemsma.ru):

1) Электронный вариант статьи в текстовом редакторе MS Word.

2) Электронный вариант статьи с подписями всех авторов на последней странице в формате pdf.

**Объем полного текста рукописи** (оригинальные исследования, лекции, обзоры), в том числе таблицы и список литературы, не должен превышать 5000 слов. Объем статей, посвященных описанию клинических случаев – не более 3000 слов; краткие сообщения и письма в редакцию – в пределах 1500 слов.

### Формат текста рукописи:

- шрифт Times New Roman, размер 14;
- междустрочный интервал – 1, абзацный отступ 1,25;
- поля – 2,5 см с каждой стороны страницы;
- текст статьи – выравнивание по ширине;
- графики – в редакторе Microsoft Word или в Microsoft Excel;
- фотографии и рисунки – в формате TIF с разрешением 300 точек, векторные изображения – в EPS, EMF, CDR;
- таблицы – в редакторе Microsoft Word, все границы в свойствах таблицы 0,5 pt, выравнивание по вертикали, в ячейках – по центру;
- нумерация страниц арабскими цифрами в нижнем правом углу, начиная с титульной.

**Титульный лист статьи на русском и английском языках.**

**Резюме на русском и английском языках** объемом не менее 250 слов должно быть структурировано: цель, материалы и методы, основные результаты и выводы. Далее следуют 5-8 ключевых слов, способствующих индексированию статьи в поисковых системах. В резюме обзора достаточно отразить основное его содержание.

**Текст статьи.** Оригинальная статья обычно имеет следующую композицию: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты, обсуждение, заключение. В больших статьях главы «Результаты» и «Обсуждение» могут иметь подзаголовки. В обзорах, описаниях случаев возможна другая структура текста.

Раздел «Введение» содержит сведения об актуальности изучаемой проблемы, аргументы о необ-

ходимости исследования и его цель.

Раздел «Материал и методы» характеризует оригинальность и тип исследования, его планирование, контроль систематических ошибок, масштаб и продолжительность исследования, подход к набору участников исследования, критерии их включения и исключения, какие вмешательства оценивались и с чем их сравнивали, какие измерялись исходы и каким образом и т.д. Описываются методы, аппараты и все процедуры так, чтобы другие исследователи могли адекватно воспроизвести подобное исследование. Даются ссылки на общепринятые методы, кратко описываются оригинальные методы. Указываются все использованные лекарства и химические вещества, дозы и способы применения.

Описание процедуры статистического анализа является неотъемлемым компонентом раздела «Материал и методы». Необходимо привести полный перечень всех использованных статистических методов анализа и критериев проверки гипотез. Обязательно указывается принятый в данном исследовании критический уровень значимости «р». В каждом конкретном случае указывается фактическая величина достигнутого уровня значимости «р» для используемого статистического критерия. Кроме того, необходимо указывать конкретные значения полученных статистических критериев (например, критерий «Хи-квадрат» = 12,3 (число степеней свободы  $df = 2$ ,  $p = 0,0001$ ). Необходимо дать определение всем используемым статистическим терминам, сокращениям и символическим обозначениям (например,  $M$  – выборочное среднее,  $SEM$  – ошибка среднего,  $STD$  – выборочное стандартное отклонение,  $p$  – достигнутый уровень значимости). При использовании выражений типа  $M \pm m$  необходимо указать значение каждого из символов, а также объем выборки ( $n$ ). Если используемые статистические критерии имеют ограничения по их применению, необходимо указать, как проверялись эти ограничения и каковы результаты этих проверок (например, при использовании параметрических методов необходимо указать, как подтверждался факт нормальности распределения выборки). Если анализ данных производился с использованием статистического пакета программ, то необходимо указать название этого пакета, его версию и № лицензии.

В разделе «Результаты» в тексте, таблицах и иллюстрациях в логической последовательности приводятся результаты исследования. Следует из-

бегать дублирования одних и тех же результатов в тексте статьи и графическом материале (таблицы, диаграммы). Если средние значения параметров по группам наблюдения представлены столбиковыми диаграммами, рекомендуется указывать 95%-ный доверительный интервал для каждой средней. В таблице обязательно должно быть показано число наблюдений по каждому признаку, поскольку не у всех объектов исследования зачастую возможно измерение всех исследуемых признаков.

В разделе «Обсуждение» выделяются, акцентируются новые и наиболее важные аспекты исследования, обсуждаются области возможного применения полученных результатов и их ограничения. Соотносятся оригинальные результаты с другими исследованиями в этой же области. Важно проследить полученные результаты с целью исследования, необходимо избегать необоснованных выводов, не полностью вытекающих из полученных результатов. В обсуждение могут быть включены обоснованные рекомендации и краткое заключение.

**Таблицы** даются в тексте. Название таблицы выравнивается по центру страницы, номер таблицы – по правому краю страницы. При переносе таблицы на другую страницу следует переносить и шапку таблицы. Все цифры в таблице должны соответствовать приводимым в тексте.

**Иллюстрации.** Рисунки, графики, схемы, фотографии приводятся в тексте, фотографии и рисунки также представляются отдельными файлами в указанном выше формате, должны иметь подпись, содержащую номер иллюстрации.

**Рисунки** должны быть пронумерованы последовательно, в соответствии с порядком, в котором они впервые упоминаются в тексте. Рисунки не должны повторять материалов таблиц. Для ранее опубликованных иллюстраций необходимо указать оригинальный источник и представить письменное разрешение на воспроизведение от их автора (владельца).

Название иллюстрации, примечание и сноски должны быть продублированы на английском языке. Общее количество иллюстраций и таблиц в статье – не более 5.

**Сокращения.** Следует ограничиться общепринятыми сокращениями (ГОСТ 7.0.12-2011 для русского и ГОСТ 7.11-78 для иностранных европейских языков), избегая новых без достаточных на то оснований. Аббревиатуры расшифровываются при первом использовании терминов и остаются неизменными по всему тексту. Сокращения, аббревиатуры в таблице и диаграммах разъясняются в примечании.

**Литература / References** приводится после основного текста статьи *в порядке цитирования*. В тексте ссылки нумеруются в квадратных скобках: [1], [3-6], [8, 9]. Каждая ссылка в списке – с новой строки (колонкой). Авторы должны использовать не менее 15 литературных источников последних 5 лет. В обзорах допускается до 150 источников.

По правилам, учитывающим требования таких международных систем цитирования, как Web of Science и Scopus, список литературы должен быть представлен на русском и английском языках. За правильность приведенных в списке литературы данных ответственность несут автор (ы).

Библиографическое описание на русском языке выполняется на основе ГОСТ Р 7.0.5-2008 («Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»). Английская часть библиографического описания должна соответствовать формату, рекомендуемому Американской Национальной Организацией по Информационным стандартам (National Information Standards Organisation — NISO), принятому National Library of Medicine (NLM) для баз данных (Library's MEDLINE/PubMed database) NLM:

В список литературы не включаются неопубликованные работы, учебники, учебные пособия, диссертации.

**Сведения об авторах.** После списка литературы в обязательном порядке в последовательности, которая определяется совместным решением авторов, указываются фамилия, имя, отчество всех авторов полностью; должность, полное название организации – место работы каждого автора в именительном падеже, вклад в статью. Корреспондентский почтовый и электронный адреса, телефон автора статьи для переписки. Сведения дублируются на английском, при этом должен быть указан вклад (contribution) в статью для каждого автора.

**Выражение признательности (Acknowledgements).** Информация об источниках финансирования, лица, внесшие вклад в выполнение работы, недостаточный для признания авторства (не принимающие на себя ответственность за содержание работы, но оказавшие техническую, финансовую, интеллектуальную помощь), должны быть перечислены (с их письменного согласия) в разделе «Выражение признательности» после текста статьи (Acknowledgements)

С примером оформления статьи можно ознакомиться на сайте журнала в разделе "Авторам"

**Адрес сайта журнала:**

<http://www.fcm.kemsma.ru/>