

АСТРАХАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ASTRAKHAN STATE MEDICAL UNIVERSITY

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

Научно-практический медицинский журнал

Издается с 2006 г.

ТОМ 16
№ 1

АСТРАХАНЬ – 2021

***Журнал входит в перечень изданий, утвержденных ВАК
для публикации основных результатов
диссертационных исследований***

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL

Scientific and practical medical journal

First published 2006

VOLUME 16
№ 1

ASTRAKHAN – 2021

АСТРАХАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
2021 **Том 16** **№ 1**

Редакционная коллегия

Председатель

О.А. БАШКИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Заместители председателя

Х.М. ГАЛИМЗЯНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.А. САМОТРУЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Главный редактор

О.В. РУБАЛЬСКИЙ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Члены редакционной коллегии

В.А. АЛЕШКИН – доктор биологических наук, профессор (Москва)

С.С. АФАНАСЬЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.В. БАЖЕНОВ – доктор медицинских наук, профессор (Тверь)

В.Ш. ВАГАПОВА – доктор медицинских наук, профессор (Уфа)

А. ВЕРЕЦКИЙ – MD, MA, профессор (Венгрия)

Е.А. ВОРОПАЕВА – доктор биологических наук (Москва)

И.Л. ДАВЫДКИН – доктор медицинских наук, профессор (Самара)

Н.А. ДАЙХЕС – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

А.А. ДЖУМАГАЗИЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Л.В. ДИКЕРЕВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.К. ЕВТУШЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Украина)

С.А. ЗУРНАДЖАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

В.А. ЗУРНАДЖЬЯНЦ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Б.И. КАНТЕМИРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.Ю. КАПИТОНОВА – доктор медицинских наук, профессор (Малайзия)

Н.В. КОСТЕНКО – доктор медицинских наук (Астрахань)

Б.Н. ЛЕВИТАН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.Я. ЛЕДЯЕВ – доктор медицинских наук, профессор (Волгоград)

У. МАРТИН – PhD, профессор (Германия)

К.П. МЮЛЛЕР – MD, MS, профессор (Люксембург)

В.Н. НИКОЛЕНКО – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.М. НИКУЛИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.Г. ОВСЯННИКОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

И.Н. ПОЛУНИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

О.С. ПОЛУНИНА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Е.А. ПОПОВ – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

М.Х. САЙФУЛЛИН – доктор медицинских наук (Астрахань)

С.П. СИНЧИХИН – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

Л. СТОЯНОВИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

Е.Н. СТРЕЛЬЦОВА – доктор медицинских наук, профессор (Астрахань)

С.В. СУЧКОВ – доктор медицинских наук, профессор (Москва)

Д.Л. ТЕПЛАЙ – доктор биологических наук, профессор (Астрахань)

О. ТОПОЛЧАН – доктор медицины, доктор философии, профессор (Чехия)

И.Н. ТЮРЕНКОВ – доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН (Волгоград)

А.Р. УМЕРОВА – доктор медицинских наук (Астрахань)

М.А. ЧИЧКОВА – доктор медицинских наук (Москва)

В. ЮРИШИЧ – MD, PhD, профессор (Сербия)

Н.Д. ЮЩУК – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН (Москва)

Ответственный секретарь – О.В. ДЕНИСОВ

Материалы представленных статей рецензируются.

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-26040 от 10.11.2006 (изменения от 20.01.2015, свидетельство ПИ № ФС77-60575)

© Издательство ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, 2021

Сайт <http://www.astmedj.ru>

Все права защищены. Ни одна часть этого издания не может быть преобразована в электронный вид либо воспроизведена любым способом без предварительного согласования с издателем.

Выпуски «Астраханского медицинского журнала» доступны на сайте <http://elibrary.ru>

ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL
2021 **Volume 16** **№ 1**

Editorial Board

Chairman

O.A. BASHKINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Vice Chairman

KH.M. GALIMZYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.A. SAMOTRUEVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Editor-in-Chief

O.V. RUBALSKY – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

Members of Editorial Board

V.A. ALESHKIN – Doctor of Biological Sciences, Professor (Moscow)

S.S. AFANAS'EV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.V. BAZHENOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Tver)

V.SH. VAGAPOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ufa)

A. VERECZKEY – MD, MA, Professor (Hungary)

E.A. VOROPAEVA – Doctor of Biological Sciences (Moscow)

I.L. DAVYDKIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara)

N.A. DAYKHES – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

A.A. DZHUMAGAZIEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

L.V. DIKAREVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.K. EVTUSHENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Ukraine)

S.A. ZURNADZHAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

V.A. ZURNADZHYANTS – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

B.I. KANTEMIROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.YU. KAPITONOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Malaysia)

N.V. KOSTENKO – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

B.N. LEVITAN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.YA. LEDYAEV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Volgograd)

U. MARTIN – PhD, Professor (Germany)

C.P. MULLER – MD, MS, Professor (Luxembourg)

V.N. NIKOLENKO – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.M. NIKULINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.G. OVSYANNIKOVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

I.N. POLUNIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

O.S. POLUNINA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

E.A. POPOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

M.KH. SAYFULLIN – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

S.P. SINCHIKHIN – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

L. STOJANOVICH – MD, PhD, Professor (Serbia)

E.N. STREL'TSOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor (Astrakhan)

S.V. SUCHKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

D.L. TEPLY – Doctor of Biological Sciences, Professor (Astrakhan)

O. TOPOLČAN – Doctor of Medicine, Doctor of Philosophy, Professor (Czech Republic)

I.N. TYURENKOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of RAS (Volgograd)

A.R. UMEROVA – Doctor of Medical Sciences (Astrakhan)

M.A. CHICHKOVA – Doctor of Medical Sciences (Moscow)

V. JURISIC – MD, PhD, Professor (Serbia)

N.D. YUSHCHUK – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow)

Executive Editor – O.V. DENISOV

The materials of represented articles are reviewed.

The journal is in the list of leading scientific journals and publications of HAC

Certificate of mass media registration PI № FS77-26040 dated 10.11.2006 (changes of 20.01.2015, certificate PI № FS77-60575)

© Publisher FSBEI HE Astrakhan SMU MOH Russia, 2021

Site <http://www.astmedj.ru>

All rights are protected. No part of this publication can be converted into electronic form or reproduced in any way without preliminary agreement with editor.

The issues of "Astrakhan medical journal" are available on site <http://elibrary.ru>

СОДЕРЖАНИЕ

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- К.Г. Гасанов, В.А. Зурнаджьянц, Э.А. Кчибеков,
А.В. Зурнаджьянц, О.Ю. Филимонов*
Специфика дифференциальной диагностики уремиического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ).....6
- В.А. Зурнаджьянц, К.Ю. Закаев, Э.А. Кчибеков, А.В. Коханов*
Хирургическая тактика при obturационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза в условиях общехирургического стационара15
- Е.И. Каширская, А.В. Каширский, М.В. Штено*
Современные представления об аллергическом рините у детей.....32
- А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова,
А.Г. Дормидор, Э.Ю. Бекирова*
Безопасность гипотензивных средств: фокус на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.....46

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- А.Х. Ахминеева, Э.В. Кеспелери, О.С. Полунина,
Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев*
Взаимосвязь между стажем табакокурения и уровнем белка Клото у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких.....60
- Л.В. Дикарева, Ю.Ю. Уханова, И.П. Малышева,
С.А. Белявская, П.Х. Гаджиева*
Значение фетальной макросомии, ожирения и маркера апоптоза TRAIL как ранних предикторов формирования миомы матки66
- А.Б. Мазрухо, Д.И. Каминский, Д.В. Соков, Л.М. Овсова,
О.Г. Сокиркина, В.Д. Кругликов, И.В. Архангельская, Д.А. Левченко, М.И. Ежова*
Изучение эффективности питательной среды для идентификации холерного вибриона «Аргинин-железо-сахарозный агар» при проведении клинических испытаний.....73
- А.А. Цибизова, А.Л. Ясенявская,
А.А. Озеров, М.А. Самоструева, И.Н. Тюренков*
Оценка острой токсичности нового пиримидинового производного.....82

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Б.Н. Башанкаев, А.В. Сидорова, Б.Т. Юнусов, А.В. Архаров*
Оптимизация подходов к выполнению мезоколонэктомии с лимфодиссекцией при правосторонней толстокишечной непроходимости опухолевого генеза.....88

НАБЛЮДЕНИЕ ИЗ ПРАКТИКИ

- Г.Д. Одишелашвили, Д.В. Пахнов, Н.Г. Одишелашвили*
Эхинококкоз поджелудочной железы: клинический случай98

- Е.И. Каширская, О.П. Каменева, Е.М. Мирошникова*
Памяти Тамары Ивановны Каменевой
«Я прожила большую и очень интересную жизнь...».....103

- ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ**.....107

CONTENTS

SCIENTIFIC REVIEWS

- K.G. Gasanov, V.A. Zurnadzh'yants, E.A. Kchibekov,
A.V. Zurnadzh'yants, O.Yu. Filimonov*
Specific differential diagnostics uremic pseudoperitonitis and peritonitis in patients
are on renal replacement therapy (program hemodialysis).....6
- V.A. Zurnadzh'yants, K.Yu. Zakaev, E.A. Kchibekov, A.V. Kokhanov*
Surgical tactics for obturation colorectal obstruction
tumour genesis in a general surgical hospital.....15
- E.I. Kashirskaya, A.V. Kashirskiy, M.V. Shtepo*
Modern concepts of allergic rhinitis in children.....32
- A.V. Matveev, A.E. Krashennnikov, E.A. Egorova,
A.G. Dormidor, E.Yu. Bekirova*
Safety of antihypertensive agents:
focus on angiotensin converting enzyme inhibitors.....46

ORIGINAL INVESTIGATIONS

- A.Kh. Akhmineeva, E.V. Kespleri, O.S. Polunina,
L.P. Voronina, E.A. Polunina, B.Yu. Kuzmichev*
Relationship between tobacco smoking duration
and Klotho protein level in patients with chronic obstructive pulmonary disease.....60
- L.V. Dikareva, Yu.Yu. Ukhanova, I.P. Malysheva,
S.A. Belyavskaya, P.Kh. Gadzhieva*
The importance of fetal macrosomy, obesity and TRAIL apoptosis marker
as early predictors of uterine myoma formation66
- A.B. Mazrukho, D.I. Kaminskiy, D.V. Sokov, L.M. Ovsova,
O.G. Sokirkina, V.D. Kruglikov, I.V. Arkhangel'skaya, D.A. Levchenko, M.I. Ezhova*
Study of the effectiveness of the nutrient medium for identification of the cholera vibrio
“Arginine-iron-sucrose agar” during its clinical trials.....73
- A.A. Tsibizova, A.L. Yasyavskaya, A.A. Ozerov,
M.A. Samotrueva, I.N. Tyurenkov*
Acute toxicity assessment a new pyrimidine derivative.....82

AID TO PRACTICAL DOCTOR

- B.N. Bashankaev, A.V. Sidorova, B.T. Yunusov, A.V. Arkharov*
Optimization of approaches to performing mesocolonectomy
with lymphadenectomy for tumor genesis right-sided colonic obstruction.....88

OBSERVATION FROM PRACTICE

- G.D. Odishelashvili, D.V. Pakhnov, N.G. Odishelashvili*
Pancreatic hydatid cyst: clinical case98

E.I. Kashirskaya, O.P. Kameneva, E.M. Miroshnikova

- In memory of Tamara Ivanovna Kameneva
“I've had a great and very interesting life...”.....103

- ARTICLE SUBMISSION GUIDELINES**.....107

УДК 616.381-002-079.4

DOI 10.17021/2021.16.1.6.14

© К.Г. Гасанов, В.А. Зурнаджьянц, Э.А.Кчибеков,
А.В. Зурнаджьянц, О.Ю. Филимонов, 2021

**СПЕЦИФИКА ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
УРЕМИЧЕСКОГО ПСЕВДОПЕРИТОНИТА И ПЕРИТОНИТА У ПАЦИЕНТОВ,
НАХОДЯЩИХСЯ НА ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ
(ПРОГРАММНЫЙ ГЕМОДИАЛИЗ)**

Гасанов Казим Гусейнович, аспирант кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-856-27-23, e-mail: nazim.gasanov.1985@mail.ru.

Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д.121, тел.: 8-903-378-36-06, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Кчибеков Элдар Абдурагимович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д.121, тел.: 8-961-653-72-74, e-mail: eldar_76@inbox.ru.

Зурнаджьянц Арсен Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д.121, тел.: 8-927-557-57-97, e-mail: zurnajjans.arsen@yandex.ru.

Филимонов Олег Юрьевич, врач-терапевт, поликлиника военно-медицинской службы Войсковой части 64080, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Молодой гвардии, д. 10, ул. Михаила Аладьина, д. 7, тел.: 8-927-574-39-70, e-mail: innoagma@gmail.com.

Хроническая болезнь почек рассматривается как важная медико-социальная проблема современного общества, что обусловлено ее значительной распространенностью, высокой стоимостью лечения, стойкими нарушениями основных почечных функций, риском развития осложнений и смертностью. Число больных, постоянно получающих заместительную почечную терапию, с каждым годом неуклонно растет. У 90 % пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на заместительной почечной терапии, в том числе и программном гемодиализе, проявляются различные патологические изменения в органах желудочно-кишечного тракта, которые часто диагностируются при инструментальных и лабораторных исследованиях. Наблюдаемая широкая распространенность гнойно-септических заболеваний, среди которых перитонит встречается у 25 % хирургических больных, в том числе у пациентов, находящихся на программном гемодиализе, приводит к поискам новых диагностически обоснованных критериев ее верификации. Отсутствие надежных лабораторных методов ранней и своевременной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной-почечной терапии (программный гемодиализ), стертость клинических проявлений, возможное атипичное течение перитонита, неоднозначность лабораторных показателей тяжести течения перитонита, неспецифичность клиники проявлений перитонита приводят к несвоевременной диагностике и запоздалым оперативным вмешательствам, что затрудняет выбор врачебной тактики.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, заместительная почечная терапия, программный гемодиализ, уремический псевдоперитонит, перитонит.

**SPECIFIC DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS
UREMIC PSEUDOPERITONITIS AND PERITONITIS IN PATIENTS
ARE ON RENAL REPLACEMENT THERAPY
(PROGRAM HEMODIALYSIS)**

Gasanov Kazim G., post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-856-27-23, e-mail: nazim.gasanov.1985@mail.ru.

Zurnadzh'yants Viktor A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-378-36-06, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Kchibekov Eldar A., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-961-653-72-74, e-mail: eldar_76@inbox.ru.

Zurnadzh'yants Arsen V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-557-57-97, e-mail: zurnajyans.arsen@yandex.ru.

Filimonov Oleg Yu., Therapist, Outpatient Department of Military Medical Service of Military Unit 64080, 10 Molodoy gvardii St., 7 Mikhaila Alad'ina St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-574-39-70, e-mail: innoagma@gmail.com.

Chronic kidney disease is considered an important medical and social problem of modern society, due to its significant prevalence, high cost of treatment, persistent impairment of basic renal functions, the risk of complications and mortality. The noted rapid growth in the population of the number of patients with reduced renal function. The number of patients constantly receiving renal replacement therapy is growing steadily every year. In 90 % of patients with chronic renal failure who are on renal replacement therapy, including programmed hemodialysis, various pathological changes in the gastrointestinal tract are manifested, which are often diagnosed by instrumental and laboratory studies. The observed widespread prevalence of purulent-septic diseases, among which peritonitis occupies up to 25 % of all surgical patients, including those on programmed hemodialysis, leads to the search for new diagnostic justified criteria for its verification. Lack of reliable laboratory methods for early and timely diagnosis of uremic pseudoperitonitis and peritonitis in patients on renal replacement therapy (programmed hemodialysis), blurred clinical manifestations, possible atypical course of peritonitis, the ambiguity of laboratory parameters of the severity of peritonitis, non-specificity of the clinical manifestations of peritonitis lead to untimely diagnostics and belated surgical interventions, which complicates the choice of medical tactics.

Key words: *chronic renal failure, renal replacement therapy, programmed hemodialysis, uremic pseudoperitonitis, peritonitis.*

Введение. Хроническая болезнь почек (ХБП) рассматривается как важная медико-социальная проблема современного общества, что обусловлено несколькими факторами. Во-первых, распространенность в популяциях заболеваний почек крайне велика: по данным крупных исследователей, у каждого десятого жителя Земли имеются симптомы повреждения и/или уменьшение почечной функции [28]. Во-вторых, наблюдаются стойкие нарушения основных почечных функций и риск развития осложнений у пациентов с ХБП. В-третьих, невзирая на значимые достижения в области диагностики и лечения таких пациентов, количество смертей от этого заболевания ежегодно достигает, по данным ВОЗ, 1–5 % от общего числа летальных исходов [30, 49], при терминальной стадии ХБП смертность составляет 22 % в год [24, 28]. В-четвертых, стоимость лечения весьма высока.

В последние десятилетия наблюдается стремительный рост количества пациентов со сниженной функцией почек и больных, получающих заместительную почечную терапию (ЗПТ). Данный факт, утратив узкоспециальную направленность, становится проблемой для всего здравоохранения. Игнорирование решения этого вопроса может повлечь за собой серьезные социально-экономические последствия [21, 31, 37, 47].

Более 45 тыс. российских больных с ХБП получают разные варианты ЗПТ, около 75 % из этих пациентов – поддерживающую терапию методом программного гемодиализа (ПГ), который является длительной и нередко пожизненной процедурой [2, 4, 32].

При ХБП, особенно при терминальной стадии, во всех органах и системах отмечаются изменения. Так, у больных, получающих ПГ в анамнезе, наиболее часто они наблюдаются во внутренних органах, в том числе в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), что связано с влиянием специфических уремических факторов. При выявлении заболеваний ЖКТ клиницисты обращают внимание на взаимосвязь функций почек и органов пищеварения, которые поддерживают азотистый и электролитный баланс при хронической уремии [25, 42]. У 90 % больных с ХБП, находящихся на ЗПТ, в том числе и ПГ, проявляются различные патологические изменения в органах ЖКТ, которые часто диагностируются при инструментальных и лабораторных исследованиях [12, 41].

По результатам крупнейших отечественных и мировых исследований, число больных, постоянно получающих ЗПТ, с каждым годом неуклонно растет. С увеличением возраста и длительности ЗПТ у пациентов с хронической почечной недостаточностью наблюдается усиление проявлений

коморбидной патологии, соматических и хирургических осложнений, обуславливая ухудшение качества жизни, утяжеление прогноза заболевания и повышение риска смерти, то есть факторы, имеющие высокую медицинскую и социальную значимость [28, 32, 49].

Научно-технический прогресс, достижения хирургии и медико-биологических наук не снизили летальность от хирургических осложнений у пациентов, в том числе находящихся на ЗПТ (ПГ), которая остается высокой и малоизученной и требует новых диагностических подходов у данной группы больных [1, 2, 16, 43].

Значимость обозначенной проблемы характеризуется неуклонным ростом распространения воспалительных заболеваний внутренних органов, где у четверти хирургических больных диагностируют перитонит, в том числе у пациентов, находящихся на ЗПТ (ПГ). В сочетании с сопутствующими заболеваниями это обуславливает поиск новых диагностически обоснованных критериев ее верификации. При недостаточной информативности общепринятых методов лабораторной и инструментальной диагностики используют лапароскопию как вынужденную манипуляцию при подозрении на «острый живот». Однако эта процедура становится неоправданной или напрасной у пациентов, находящихся на ЗПТ (ПГ), с клиническими проявлениями «острого живота» и является одной из причин неблагоприятного течения основного заболевания [26]. Скудность и атипичность клинических проявлений хирургических осложнений у пациентов, находящихся на ЗПТ (ПГ), а также диагностические трудности и «напрасные лапароскопии» являются одной из причин их неблагоприятного исхода [6, 7, 34].

Стертость и неспецифичность клинических проявлений, возможное атипичное течение перитонита, неоднозначность лабораторных показателей тяжести его течения приводят к несвоевременной диагностике и запоздалым оперативным вмешательствам [5].

Отсутствие надежных лабораторных методов ранней и своевременной диагностики уремиического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ (ПГ), затрудняет выбор врачебной тактики, эта проблема еще далека от разрешения [3, 27, 29, 34, 42], в доступной литературе отсутствуют исследования по этому вопросу.

Применяемые в хирургии классические методы исследования, как лабораторные, так и инструментальные, не предоставляют полноценной информации для выбора лечебной стратегии, трудоемки и долгосрочны в выполнении, а некоторые иммунологические тесты зачастую проводят без оснований и с нарушением основ интерпретации их результатов [14]. В последние годы получены перспективные результаты в исследовательских и практических подходах к решению проблемы перитонита, его ранней диагностики и тактике лечебных мероприятий [11, 14].

По мнению многих исследований, поиск диагностических тестов основан на патофизиологических аспектах теории воспаления, где важную роль играет адекватное функционирование иммунной системы, а характер и тяжесть течения острого воспаления в брюшной полости зависит от функционального состояния иммунной системы [5, 8, 11, 14].

К традиционным эффективным способам лабораторной диагностики относится оценка клеточных элементов периферической крови – лейкограмма. Входящие в лейкограмму типы клеток составляют систему защиты организма, организуют очаг воспаления, определяют строгую специфичность иммунных реакций, а также позволяют оценивать функционирование иммунной системы пациента [14].

Известны критерии диагностики различных форм перитонита, которые направлены на изучение лабораторных показателей, – лейкоцитоз, концентрация веществ средней молекулярной массы, лейкоцитарный индекс интоксикации, осмолярность плазмы крови, уровень альбумина, концентрация прокальцитонина [9, 14, 27]. Однако эти лабораторные показатели не всегда помогают диагностировать перитонит на ранней стадии, а для дифференциальной диагностики необходимы дополнительные инструментальные исследования.

В качестве инструментальной диагностики наиболее часто используют ультразвуковое исследование брюшной полости, которое увеличивает вероятность выявления патологии в брюшной полости. Диагностическая достоверность результатов ультразвукового исследования при диагностике перитонита составляет более 85 % [39, 48].

Наиболее достоверным исследованием при диагностике перитонита является компьютерная томография, позволяющая определять воспалительные процессы в животе в 95 % случаев и имеющая более высокую точность и достоверность, чем ультразвуковое исследование [38, 36, 39, 40].

У пациентов с перитонитом неизвестного генеза рекомендуется выполнять диагностическую лапароскопию [46], которая широко используется как для определения причин острых болей в животе, так и с лечебной целью [35]. Значимость диагностической лапароскопии очень высока (86–100 %), однако трудоемкость мероприятий подготовки к исследованию (инфузионная подготовка, анестезиологическое

обеспечение) не позволяет использовать ее многогранно [44].

Для диагностики воспалительных реакций организма используется определение белков острой фазы, уровень которых при воспалительных заболеваниях органов брюшной полости возрастает в сотни раз [14, 19, 20]. При сниженном защитном механизме и непосредственном попадании в системный кровоток данных медиаторов формируется острофазовая реакция организма [14, 33]. Концентрацию белков острой фазы в сыворотке крови и других биологических жидкостях организма определяют иммунохимическими методами. Сравнительная характеристика уровня белков острой фазы у здоровых лиц и больных с самой разнообразной патологией, в том числе с уремическим псевдоперитонитом и перитонитом у пациентов, находящихся на ЗПТ (ПГ), позволила сделать вывод о том, что уровень белков острой фазы дает возможность достоверного выявления воспалительной реакции и влияния на выбор тактики введения пациента [22, 23].

Интерпретация концентраций белков острой фазы для диагностики различных патологических процессов остается не до конца изученным вопросом, требующим дальнейшего решения. В настоящее время верифицируется до 30 белков плазмы крови различных функциональных классов, концентрация которых значительно возрастает при острофазовой реакции организма [14, 20, 33].

Многие исследования показали, что при перитоните отмечается увеличение концентрации белков свертывания крови (фибриноген, фактор 8), транспортных белков (ферритин, гаптоглобин, церулоплазмин и др.), белков с иммуномодуляторными свойствами (орозомукоид, С-реактивный белок и др.), белков системы комплемента (С3-С4) и ингибиторов протеаз (α_1 -антитрипсин и т.д.), а быстрое и значительное изменение их концентрации выявляется при нарушении гомеостаза.

Среди белков острой фазы выделяют следующие основные подгруппы:

- белки, концентрация которых увеличивается в 100 и более раз при воспалении (С-реактивный белок, сывороточный амилоидный белок А);
- белки, концентрация которых повышается в 2–5 раз (гаптоглобин, фибриноген, α_1 -антихимотрипсин, α_1 -кислый гликопротеид);
- слабые реактанты, увеличение содержания которых составляет от 21 до 50 % (α_1 -антиплазмин, С3-компонент комплемента, церулоплазмин).
- «отрицательные реактанты», уровень которых при воспалении обусловлен снижением их концентрации (α -липопротеид, преальбумин, альбумин, трансферрин).

Определение белков острой фазы используется для диагностики и прогноза течения воспалительного процесса, мониторинга проводимой терапии [8, 19, 20, 33].

Ряд авторов считает, что С-реактивный белок, плазменная эластаза, α_1 -антитрипсин могут служить маркерами деструкции и воспаления тканей [13, 15].

Традиционно для дифференциации уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, получающих ПГ в анамнезе, оценивают уровни креатинина и мочевины в сыворотке крови, определяют уровень гиперазотемии. Мочевина и креатинин – несовершенные биомаркеры функции почек, поскольку зависят от влияния внешних факторов, таких как мышечная масса, пол, диета и нутритивный статус. В этой связи во многих исследованиях возник интерес к новым альтернативным сывороточным биомаркерам, в частности к β_2 -микроглобулину (β_2 -МГ), концентрация которого нарастает при патологии почек, в том числе у пациентов, получающих ЗПТ (ПГ) [18, 36, 45].

β_2 -МГ – средномолекулярный протеин с массой 11,8 КД, выводится из организма почками на уровне клубочков, а в проксимальных канальцах проходит его реабсорбция и катаболизм. При патологии клубочковой фильтрации и канальцевых дисфункциях уровень β_2 -МГ повышается в крови и определяется в моче, что актуально при диагностике уремического псевдоперитонита [24, 30, 36, 45].

β_2 -МГ зарекомендовал себя как биомаркер почечной сохранности, имеющий значение для использования в мониторинге состояния почек. Так, β_2 -МГ внедрен в диагностику заболеваний почек и нефрологии [10, 17].

Анализ сведений показал, что с позиции дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ (ПГ), важно определить и продолжить изучение содержания в крови β_2 -МГ – одного из специфических белков-маркеров выраженности тяжести почечной недостаточности.

В настоящее время в клинической практике используют иммунохимические тесты на индивидуальные белки-маркеры патологических состояний (прокальцитонин – при перитоните, тропонин – при инфаркте миокарда). Однако специфические тест-системы для дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на ЗПТ (ПГ), не разработаны.

Таким образом, отбор комплекса лабораторных критериев и отдельных маркеров для эффективной дифференциальной диагностики уремического псевдоперитонита и перитонита у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (программный гемодиализ), остается нерешенной и актуальной задачей.

Список литературы

1. Абрамова, Е. Э. Факторы риска летальных исходов у больных на гемодиализе / Е. Э. Абрамова, И. Е. Королева, Н. Л. Тов, Е. А. Мовчан, Д. А. Наборщиков // *Journal of Siberian Medical Sciences*. – 2015. – № 6. – С. 15.
2. Бикбов, Б. Т. Заместительная терапия больных с хронической почечной недостаточностью Российской Федерации в 1998–2011 гг. / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // *Нефрология и диализ*. – 2014. – Т. 16, № 1. – С. 13–29.
3. Бикбов, Б. Т. Состав больных и показатели качества лечения на заместительной терапии терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 1998–2013 гг. Отчет по данным регистра заместительной почечной терапии Российского Диализного Общества / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // *Нефрология и диализ*. – 2016. – Т. 18, № 2. – С. 123–127.
4. Бикбов, Б. Т. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. (Аналитический отчет по данным Российского регистра заместительной почечной терапии) / Б. Т. Бикбов, Н. А. Томилина // *Нефрология и диализ*. – 2009. – № 11. – С. 144–233.
5. Брискин, Б. С. Иммунные нарушения и иммунокоррекция при абдоминальной инфекции / Б. С. Брискин, Н. Н. Хачатрян, З. И. Савченко // *Хирургия*. – 2004. – № 2. – С. 16–21.
6. Ватазин, А. В. Лапароскопические операции у больных терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих перитонеальный диализ / А. В. Ватазин, П. В. Астахов, В. Н. Филижанко, Г. Ю. Лосев, А. Г. Янковой, А. А. Смоляков, С. А. Кулибаба, И. С. Пичугина // *Альманах клинической медицины*. – 2007. – № 16. – С. 46–51.
7. Ватазин, А. В. Применение малоинвазивных хирургических вмешательств у больных терминальной ХПН, получающих перитонеальный диализ / А. В. Ватазин, Г. Ю. Лосев, В. Н. Филижанко, В. И. Шумский, А. Г. Янковой, А. А. Смоляков, А. П. Мартынюк // *Альманах клинической медицины*. – 2005. – № 8–4. – С. 18–25.
8. Гостищев, В. К. Перитонит / В. К. Гостищев, В. П. Сажин, А. Л. Авдоненко. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2002. – 237 с.
9. Гридчик, И. Е. К прогнозу течения абдоминального сепсиса / И. Е. Гридчик, Д. Б. Закиров, В. И. Пар // *Вестник интенсивной терапии*. – 2004. – № 1. – С. 32–36.
10. Дмитриева, О. В. Пат. 2361211 Рос. Федерация, МПК G01N 33/497 Способ ранней диагностики поражения почек нестероидными противовоспалительными препаратами / О. В. Дмитриева, М. М. Батюшин; заявители и патентообладатели Дмитриева О. В., Батюш М. М. – № 2008110792/15; заявл. 20.03.2008; опубл. 10.07.2009. Бюл. № 19.
11. Ерюхин, И. А. Хирургические инфекции: руководство для врачей / И. А. Ерюхин, В. Р. Гельфанд, С. А. Шляпников. – СПб. : Питер, 2003. – 864 с.
12. Карпов, П. Ф. Нарушение кишечных механизмов у больных с хронической почечной недостаточностью / П. Ф. Карпов // *Терапевтический архив*. – 1992. – Т. 64, № 6. – С. 73–77.
13. Коваленко, А. А. Структура летальности при острых хирургических заболеваниях органов брюшной полости и роль эндовидеохирургической технологии в ее снижении / А. А. Коваленко, Ю. Е. Веселов, Л. А. Левин // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина*. – 2007. – № 3. – С. 80–95.
14. Кчибеков, Э. А. Комплексная диагностика и прогнозирование осложнений острых воспалительных заболеваний органов брюшной полости : дис. ... д-ра мед. наук / Э. А. Кчибеков. – Астрахань, 2011. – 210 с.
15. Луцева, О. А. Возможности сывороточных индикаторных ферментов в дифференциальной диагностике атипичных форм острого аппендицита / О. А. Луцева, В. А. Зурнаджянц, Э. А. Кчибеков, А. А. Мусагалиев, А. В. Коханов // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. – 2018. – № 1. – С. 54–55.
16. Малков, И. С. Методологические аспекты лапароскопической санации при разлитом перитоните / И. С. Малков, Р. Ш. Шаймарданов, А. М. Зайнутдинов // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2003. – Т. 162, № 2. – С. 28–31.
17. Море, Ж. Пат. 2519148 Рос. Федерация, МПК G01N 33/68 Биомаркеры и биомаркерные признаки почечной сохранности, обладающие предсказательной силой, для использования в мониторинге состояния почек / Ж. Море, Ф. Дитерле, Э. Перенте, Ф. Штэдтлер, А. Кордые, А. Маль, Ж. Фондершер, Д. Валь, О. Грене, Д. Р. Рот; заявитель и патентообладатель НО-ВАРТИС АГ. – № 2009139295/15; заявл. 25.03.2008; опубл. 10.06.2014. Бюл. № 16.
18. Назаренко, Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – М. : Медицина, 2000. – 544 с.
19. Назаренко, Г. И. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – М. : Медицина, 2002. – 568 с.
20. Назаров, П. Г. Реактанты острой фазы воспаления / П. Г. Назаров. – СПб. : Наука, 2001. – 401 с.

21. Николаев, А. Ю. Хроническая почечная недостаточность: клиника, диагностика и лечение / А. Ю. Николаев // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8. № 3 (104). – С. 138–142.
22. Никулина, Д. М. Корреляция уровня белков острой фазы и некоторых показателей иммунитета / Д. М. Никулина, П. А. Иванов, Е. Е. Бабаева // International journal on immunorehabilitation. – 1999. – № 12. – С. 133.
23. Паскарь, С. В. Эффективность методов ранней диагностики и оптимизация лечебной тактики при остром деструктивном панкреатите / С. В. Паскарь, И. Д. Косачев, С. А. Варзин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2010. – № 1. – С. 83–91.
24. Поляков, Д. С. Молекулярные основы β 2-микроглобулярного амилоидоза / Д. С. Поляков, М. М. Шавловский // Медицинский академический журнал. – 2014. – Т. 14, № 1. – С. 24–41.
25. Рябов, С. И. Лечение хронической почечной недостаточности / С. И. Рябов. – СПб. : ФОЛИАНТ, 1997. – 448 с.
26. Рябов, С. И. Нефрология: руководство для врачей : в 2 томах. Т. 2. Почечная недостаточность / С. И. Рябов. – СПб. : СпецЛит, 2013. – 232 с.
27. Савельева, В. С. Перитонит: практическое руководство / под ред. В. С. Савельева, Б. Р. Гельфанда, М. И. Филимонова. – М. : Литтерра, 2006. – 208 с.
28. Смирнов, А. В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению / А. В. Смирнов, Е. М. Шилов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков, И. Н. Бобкова, М. Ю. Швецов, А. Н. Цыгин, А. М. Шутов // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89–115.
29. Смирнов, А. В. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, И. Г. Каюков, А. М. Есян // Нефрология. – 2007. – Т. 11, № 4. – С. 7–15.
30. Смирнов, А. П. Экономическая эффективность трансплантации почки в сравнении с программным гемодиализом у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности / А. П. Смирнов, Е. А. Машкина // Международный научно-исследовательский журнал. – 2017. – № 9–2 (63). – С. 31–33.
31. Смирнов, А. В. Эпидемиология и факторы риска хронических болезней почек: региональный уровень общей проблемы / А. В. Смирнов, В. А. Добронравов, А. Ш. Бодур-Ооржак, Р. В. Зверьков, В. И. Ларионова, П. Б. Глазков, М. А. Богданова, М. М. Мнускина, И. Г. Каюков, М. Н. Санчи, К. М. Чамзын, Н. Э. Кужугет, Д. В. Ховалыг // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 6. – С. 20–27.
32. Томилина, Н. А. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. : отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества / Н. А. Томилина, А. М. Андрусов, Н. Г. Перегудова, М. Б. Шинкарев // Нефрология и диализ. – 2017. – Т. 19, № 5. – С. 1–95.
33. Хаитов, Р. М. Иммунология: учебник для студентов медицинских вузов / Р. М. Хаитов. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2006. – 255 с.
34. Янковой, А. Г. Особенности лечения перитонита у больных с поликистозом почек, находящихся на лечении постоянным амбулаторным перитонеальным диализом / А. Г. Янковой, А. В. Ватазин, П. В. Астахов, А. А. Смоляков, В. В. Шувалова, С. А. Кулибаба, И. В. Нестеренко, Г. Ю. Лосев // Нефрология и диализ. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 300а–301.
35. Agresta, F. Peritonitis: laparoscopic approach / F. Agresta, L. F. Ciardo, G. Mazzarolo, I. Michelet, G. Orsi, G. Trentin, N. Bedin // World J. Emerg. Surg. – 2006. – № 1. – P. 9. doi: 10.1186/1749-7922-1-9.
36. Deegens, J. K. Fractional excretion of high- and low-molecular weigh proteins and outcome in primary focal segmental glomerulosclerosis / J. K. Deegens, J. F. Wetzels // Clin. Nephrol. – 2007. – Vol. 68, № 4. – P. 201–208.
37. de Portu, S. Pharmaco-Economic Consequences of Losartan Therapy in Patients Undergoing Diabetic End Stage Renal Disease in EU and USA / S. de Portu, A. Citarella, S. Cammarota, E. Menditto, L. G. Mantovani // Clin. Exp. Hypertens. – 2011. – Vol. 33, № 3. – P. 174–178.
38. Doria, A. S. US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? A meta-analysis / A. S. Doria, R. Moineddin, C. J. Kellenberger, M. Epelman, J. Beyene, S. Schuh, P. S. Babyn, P. T. Dick // Radiology. – 2006. – Vol. 241, № 1. – P. 83–94.
39. Emmi, V. Diagnosis of intra-abdominal infections: clinical findings and imaging / V. Emmi, G. Sganga // Infez. Med. – 2008. – Vol. 16, Suppl. 1. – P. 19–30.
40. Foinant, M. Impact of computed tomography on patient's care in nontraumatic acute abdomen: 90 patients / M. Foinant, E. Lipiecka, E. Buc, J. Y. Boire, J. Schmidt, J. M. Garcier, D. Pezet, L. Boyer // J. Radiol. – 2007. – Vol. 88, № 4. – P. 559–566.
41. Hirako, M. Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure / M. Hirako, T. Kamiya, N. Misu, Y. Kobayashi, H. Adachi, M. Shikano, E. Matsuhisa, G. Kimura // J. Gastroenterol. – 2005. – Vol. 40, № 12. – P. 1116–1122.
42. Levey, A. S. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A. S. Levey, J. Coresh, E. Balk, A. T. Kausz, A. Levin, M. W. Steffes, R. J. Hogg, R. D. Perrone, J. Lau, G. Eknoyan // Ann. Intern. Med. – 2003. – Vol. 139, № 2. – P. 137–147.
43. Magnuson, T. H. Cholecystectomy in the peritoneal dialysis patient. Unique advantages to the laparoscopic approach / T. H. Magnuson, J. S. Bender, K. A. Campbell, L. E. Ratner // Surg. Endosc. – 1995. – Vol. 9, № 8. – P. 908–909.

44. Majewski, W. D. Long-term outcome, adhesions, and quality of life after laparoscopic and open surgical therapies for acute abdomen: follow-up of a prospective trial / W. D. Majewski // *Surg. Endosc.* – 2005. – Vol. 19, № 1. – P. 81–90.
45. Matsuo, N. Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis / N. Matsuo, K. Yokoyama, Y. Maruyama, Y. Ueda, H. Yoshida, Y. Tanno, R. Yamamoto, H. Terawaki, M. Ikeda, K. Hanaoka, H. Yamamoto, M. Ogura, S. Watanabe, Y. Kimura, T. Hosoya // *Clin. Nephrol.* – 2010. – Vol. 74, № 3. – P. 209–213.
46. Peris, A. Bedside diagnostic laparoscopy to diagnose intraabdominal pathology in the intensive care unit / A. Peris, S. Matano, G. Manca, G. Zagli, M. Bonizzoli, G. Cianchi, A. Pasquini, S. Batacchi, A. Di Filippo, V. Anichini, P. Nicoletti, S. Benemei, P. Geppetti // *Crit. Care.* – 2009. – Vol. 13, № 1. – P. 1–7. doi: 10.1186/cc7730
47. Remuzzi, G. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results / G. Remuzzi, P. Ruggenti, A. Perna // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, № 12. – P. 3117–3125.
48. Sartelli, M. 2013 World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for the management of intra-abdominal infections / M. Sartelli, P. Viale, F. Catena, L. Ansaloni, E. Moore, M. Malangoni, F. A. Moore, G. Velmahos, R. Coimbra, R. Ivatury, A. Peitzman, K. Koike, A. Leppaniemi, W. Biffl, C. C. Burlew, Z. J. Balogh, K. Boffard, C. Bendinelli, S. Gupta, Y. Kluger, F. Agresta, S. Di Saverio, I. Wani, A. Escalona, C. Ordonez, G. P. Fraga, G. A. Junior, M. Bala, Y. Cui, S. Marwah, B. Sakakushev, V. Kong, N. Naidoo, A. Ahmed, A. Abbas, G. Guercioni, N. Vettoreto, R. Diaz-Nieto, I. Gerych, C. Tranà, M. P. Faro, K. C. Yuan, K. Y. Kok, A. C. Mefire, J. G. Lee, S. K. Hong, W. Ghnam, B. Siribumrungwong, N. Sato, K. Murata, T. Irahara, F. Coccolini, H. A. Segovia Lohse, A. Verni, T. Shoko // *World Journal of Emergency Surgery.* – 2013. – № 8. – P. 1–29. doi: 10.1186/1749-7922-8-3
49. Webster, A. C. Chronic Kidney Disease / A. C. Webster, E. V. Nagler, R. L. Morton, P. Masson // *Lancet.* – 2017. – Vol. 389, № 10075. – P. 1238–1252.

References

1. Abramova E. E., Koroleva I. E., Tov N. L., Movchan E. A., Naborshchikov D. A. Faktory riska letal'nykh iskhodov u bol'nykh na gemodialize [Death risk factors in patients on hemodialysis]. *Journal of Siberian Medical Sciences*, 2015, no. 6, pp. 15.
2. Bikbov B. T., Tomilina N. A. Zamestitel'naya terapiya bol'nykh s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yuv Rossiyskoy Federatsii v 1998–2011 gg. [Substitution therapy of patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2011]. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]*, 2014, vol. 16, no. 1, pp. 13–29.
3. Bikbov B. T., Tomilina N. A. Sostav bol'nykh i pokazateli kachestva lecheniya na zamestitel'noy terapii terminal'noy khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti v Rossiyskoy Federatsii v 1998–2013 gg. Otchet po dannym registra zamestitel'noy pochechnoy terapii Rossiyskogo Dializnogo Obschestva [Composition of patients and indicators of the quality of treatment on replacement therapy for end-stage chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2013. Report on the data of the register of renal replacement therapy of the Russian Dialysis Society]. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]*, 2016, vol. 18, no. 2, pp. 123–127.
4. Bikbov B. T., Tomilina N. A. Sostoyanie zamestitel'noy terapii bol'nykh s khronicheskoy pochechnoy nedostatochno-st'yu v Rossiyskoy Federatsii v 1998–2007 gg. (Analiticheskiy otchet po dannym Rossiyskogo registra zamesti-tel'noy pochechnoy terapii) [The state of substitution therapy in patients with chronic renal failure in the Russian Federation in 1998–2007. (Analytical report on the data of the Russian register of renal replacement therapy)]. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and dialysis]*, 2009, no. 11, pp. 144–233.
5. Briskin B. C., Khachatryan N. N., Savchenko Z. I. Immunnye narusheniya i immunokorreksiya pri abdominal'noy infektsii [Immune disorders and immunocorrection in abdominal infection]. *Khirurgiya [Surgery]*, 2004, no. 2, pp. 16–21.
6. Vatazin A. V., Astakhov P. V., Filizhanko V. N., Losev G. Yu., Yankovoy A. G., Smolyakov A. A., Kulibaba S. A., Pichugina I. S. Laparoskopicheskie operatsii u bol'nykh terminal'noy khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu, poluchayushchikh peritoneal'nyy dializ [Laparoscopic operations in patients with terminal chronic renal failure receiving peritoneal dialysis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]*, 2007, no. 16, pp. 46–51.
7. Vatazin A. V., Losev G. Yu., Filizhanko V. N., Shumskiy V. I., Yankovoy A. G., Smolyakov A. A., Martynyuk A. P. Primenenie maloinvazivnykh khirurgicheskikh vmeshatel'stv u bol'nykh terminal'noy KhPN, poluchayushchikh peritoneal'nyy dializ [Application of minimally invasive surgical interventions in patients with terminal chronic renal failure receiving peritoneal dialysis]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]*, 2005, no. 8–4, pp. 18–25.
8. Gostishchev V. K., Sazhin V. P., Avdonenko A. L. Peritonit [Peritonitis]. Moscow, GEOTAR-Media, 2002, 237 p.
9. Gridchik, I. E., Zakirov D. B., Par V. I. K prognozu techeniya abdominal'nogo sepsisa [To the prognosis of the course of abdominal sepsis]. *Vestnik intensivnoy terapii [Bulletin of intensive therapy]*, 2004, no. 1, pp. 32–36.
10. Dmitrieva O. V., Batyushin M. M. Sposob ranney diagnostiki po-razheniya pochek nesteroidnymi protivovospalitel'nymi preparatami [Method of early diagnosis of kidney damage by non-steroidal anti-inflammatory drugs]. *Patent RF*, no. 2361211, 2009.

11. Eryukhin I. A., Gelfand V. R., Shlyapnikov S. A. Khirurgicheskie infektsii: rukovodstvo dlya vrachey [Surgical infections. Guide for doctors]. Saint Petersburg, Piter, 2003, pp. 864.
12. Karpov P. F. Narushenie kishechnykh mekhanizmov u bol'nykh s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu [Violation of intestinal mechanisms in patients with chronic renal failure]. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic archive], 1992, vol. 64, no. 6, pp. 73–77.
13. Kovalenko A. A., Veselov Yu. E., Levin L. A. Struktura letal'nosti pri ostrykh khirurgicheskikh zabol'vaniyakh organov bryushnoy polosti i rol' endovideokhirurgicheskoy tekhnologii v ee snizhenii [The structure of mortality in acute surgical diseases of the abdominal organs and the role of endovideosurgical technology in its reduction]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina [Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine], 2007, no. 3, pp. 80–95.
14. Kchibekov E. A. Kompleksnaya diagnostika i prognozirovanie oslozhneniy ostrykh vospalitel'nykh zabol'vaniy organov bryushnoy polosti. Dissertatsiya doktora meditsinskikh nauk [Complex diagnostics and prediction of complications of acute inflammatory diseases of the abdominal organs. Thesis of Doctor of Medical Sciences]. Astrakhan, 2011, 210 p.
15. Lutseva O. A., Zurnadzh'yants V. A., Kchibekov E. A., Musagaliev A. A., Kokhanov A. V. Vozmozhnosti syvorotochnykh indikatornykh fermentov v differentsial'noy diagnostike atipichnykh form ostrogo appenditsita [Possibilities of serum indicator enzymes in the differential diagnosis of atypical forms of acute appendicitis]. Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii [Bulletin of surgical gastroenterology], 2018, no. 1, pp. 54–55.
16. Malkov I. S., Shaymardanov R. Sh., Zaynutdinov A. M. Metodologicheskie aspekty laparoskopicheskoy sanatsii pri razlitom peritonite [Methodological aspects of laparoscopic sanitation in case of diffuse peritonitis]. Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova [Grekov's Bulletin of Surgery], 2003, vol. 162, no. 2, pp. 28–31.
17. More Zh., Diterle F., Perente E., Shtehdler F., Kord'e A., Mal'A., Fondersher Zh., Val' D., Grene O., Rot D. R. Biomarkery i biomarkernye priznaki pochechnoy sokhrannosti, obladayushchie predskazatel'noy siloy, dlya ispol'zovaniya v monitoringe sostoyaniya pochek [Biomarkers and biomarker signs of renal integrity with predictive power for use in monitoring kidney]. Patent RF, no. 2519148, 2014.
18. Nazarenko G. I., Kishkun A. A. Klinicheskaya otsenka rezul'tatov laboratornykh issledovaniy [Clinical assessment of laboratory research results]. Moscow, Medicine, 2000, 544 p.
19. Nazarenko G. I., Kishkun A. A. Laboratornye metody diagnostiki neotlozhnykh sostoyaniy [Laboratory methods for the diagnosis of emergency conditions]. Moscow, Medicine, 2002, 568 p.
20. Nazarov P. G. Reaktanty ostroy fazy vospaleniya [Reactants of the acute phase of inflammation]. Saint Petersburg, Nauka [Science], 2001, 401 p.
21. Nikolaev A. Yu. Khronicheskaya pochechnaya nedostatochnost': klinika, diagnostika i lechenie [Chronic renal failure: clinical picture, diagnosis and treatment]. Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal], 2000, vol. 8, no. 3 (104), pp. 138–142.
22. Nikulina D. M., Ivanov P. A., Babaeva E. E. Korrelyatsiya urovnya belkov ostroy fazy i nekotorykh pokazateley immuniteta [Correlation of acute phase proteins and some indicators of immunity]. International Journal on Immunorehabilitation, 1999, no. 12, pp. 133.
23. Pascar C. B., Kosachev I. D., Varzin S. A. Effektivnost' metodov ranney diagnostiki i optimizatsiya lechebnoy taktiki pri ostrom destruktivnom pankreatite [Efficiency of early detection methods and optimization of treatment policy for acute destructive pancreatitis]. Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Meditsina [Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine], 2010, no. 1, pp. 83–91.
24. Polyakov D. S., Shavlovskiy M. M. Molekulyarnye osnovy β 2-mikroglobulyarnogo amiloidoza [Molecular basis of β 2-microglobular amyloidosis]. Meditsinskiy akademicheskiy zhurnal [Medical Academic Journal], 2014, vol. 14, no. 1, pp. 24–41.
25. Ryabov S. I. Lechenie khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti [Treatment of chronic renal failure]. Saint Petersburg, Foliant, 1997, 448 p.
26. Ryabov S. I. Nefrologiya: rukovodstvo dlya vrachey : v 2 tomakh. Tom 2. Pochechnaya nedostatochnost' [Nephrology: a guide for physicians: in 2 volumes. Volume 2. Renal failure]. Saint Petersburg, SpetsLit, 2013, 232 p.
27. Savelyev V. S., Gelfand B. R., Filimonov M. I. Peritonit. Prakticheskoe rukovodstvo [Peritonitis. Practical guide]. Moscow, Litterra, 2006, 208 p.
28. Smirnov A. V., Shilov E. M., Dobronravov V. A., Kayukov I. G., Bobkova I. N., Shvetsov M. Yu., Tsygin A. N., Shutov A. M. Natsional'nye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezнь pochek: osnovnye printsipy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniyu [National recommendations. Chronic kidney disease: basic principles of screening, diagnosis, prevention and treatment approaches]. Nefrologiya [Nephrology], 2012, vol. 16, no. 1, pp. 89–115.
29. Smirnov A. V., Dobronravov V. A., Kayukov I. G., Esayan A. M. Khronicheskaya bolezнь pochek: Dal'neyshее razvitiye kontseptsii i klassifikatsii [Chronic kidney disease: Further development of the concept and classification]. Nefrologiya [Nephrology], 2007, vol. 11, no. 4, pp. 7–15.
30. Smirnov A. P., Mashkina E. A. Ekonomicheskaya effektivnost' transplantatsii pochki v sravnenii s programmym gemodializom u bol'nykh s terminal'noy stadiyey khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti [Economic efficiency of kidney transplantation in comparison with hemodialysis program among patients with terminal stage of chronic renal insufficiency]. Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal [International Research Journal], 2017, no. 9-2 (63), pp. 31–33.

31. Smirnov A. V., Dobronravov V. A., Bodur-Oorzhak A. Sh., Zver'kov R. V., Larionova V. I., Glazkov P. B., Bogdanova M. A., Mnuskina M. M., Kayukov I. G., Sanchi M. N., Chamzyn K. M., Kuzhuguet N. E., Khovalyg D. V. Epidemiologiya i faktory riska khronicheskikh bolezney pochek: regional'nyy uroven' obshchey problemy [Epidemiology and risk factors of chronic renal diseases: a regional level of the problem]. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic archive], 2005, vol. 77, no. 6, pp. 20–27.
32. Tomilina N. A., Andrusev A. M., Peregudova N. G., Shinkarev M. B. Zamestitel'naya terapiya terminal'noy khronicheskoy pochechnoy nedostatochnosti v Rossiyskoy Federatsii v 2010–2015 gg. Otchet po dannym Obshcherossiyskogo Registra zamestitel'noy pochechnoy terapii Rossiyskogo dializnogo obshchestva [Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian national renal replacement therapy registry report of Russian public organization of nephrologists “Russian dialysis society”, part 1] [Nephrology and dialysis], 2017, vol. 19, no. S, pp. 1–95.
33. Khaitov R. M. Immunologiya: uchebnik dlya studentov meditsinskikh vuzov [Immunology: a textbook for students of medical universities]. Moscow, GEOTAR-Media, 2006, 255 p.
34. Yankovoy A. G., Vatazin A. V., Astakhov P. V., Smolyakov A. A., Shuvalova V. V., Kulibaba S. A., Nesterenko I. V., Losev G. Yu. Osobennosti lecheniya peritonita u bol'nykh s polikistozom pochek, nakhodyashchikhsya na lechenii postoyannym ambulatornym peritoneal'nym dializom [Peculiarities of the treatment of peritonitis in patients with polycystic kidney disease undergoing treatment with permanent outpatient peritoneal dialysis]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2007, vol. 9, no. 3, pp. 300a–301.
35. Agresta F., Ciardo L. F., Mazzarolo G., Michelet I., Orsi G., Trentin G., Bedin N. Peritonitis: laparoscopic approach. *World J. Emerg. Surg.*, 2006, no. 1, pp. 9, doi: 10.1186/1749-7922-1-9.
36. Deegens J. K., Wetzels J. F. Fractional excretion of high- and low-molecular weigh proteins and outcome in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin. Nephrol.*, 2007, vol. 68, no. 4, pp. 201–208.
37. de Portu S., Citarella A., Cammarota S., Menditto E., Mantovani L. G. Pharmaco-Economic Consequences of Losartan Therapy in Patients Undergoing Diabetic End Stage Renal Disease in EU and USA. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2011, vol. 33 no. 3, pp.174–178.
38. Doria A. S., Moineddin R., Kellenberger C. J., Epelman M., Beyene J., Schuh S., Babyn P. S., Dick P. T. US or CT for diagnosis of appendicitis in children and adults? A meta-analysis. *Radiology*, 2006, vol. 241, no. 1, pp. 83–94.
39. Emmi V., Sganga G. Diagnosis of intra-abdominal infections: Clinical findings and imaging. *Infez. Med.*, 2008, vol. 16, Suppl. 1, pp. 19–30.
40. Foinant M., Lipiecka E., Buc E., Boire J. Y., Schmidt J., Garcier J. M., Pezet D., Boyer L. Impact of computed tomography on patient's care in nontraumatic acute abdomen: 90 patients. *J. Radiol.*, 2007, vol. 88, no. 4, pp. 559–566.
41. Hirako M., Kamiya T., Misu N., Kobayashi Y., Adachi H., Shikano M., Matsuhisa E., Kimura G. Impaired gastric motility and its relationship to gastrointestinal symptoms in patients with chronic renal failure. *J. Gastroenterol.*, 2005, vol. 40, no. 12, pp. 1116–1122.
42. Levey A. S., Coresh J., Balk E., Kausz A. T., Levin A., Steffes M. W., Hogg R. J., Perrone R. D., Lau J., Eknoyan G. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.*, 2003, vol. 139, no. 2, pp. 137–147.
43. Magnuson T. H., Bender J. S., Campbell K. A., Ratner L. E. Cholecystectomy in the peritoneal dialysis patient. Unique advantages to the laparoscopic approach. *Surg. Endosc.*, 1995, vol. 9, no. 8, pp. 908–909.
44. Majewski W. D. Long-term outcome, adhesions, and quality of life after laparoscopic and open surgical therapies for acute abdomen: Follow-up of a prospective trial. *Surg. Endosc.*, 2005, vol. 19, no. 1, pp. 81–90.
45. Matsuo N., Yokoyama K., Maruyama Y., Ueda Y., Yoshida H., Tanno Y., Yamamoto R., Terawaki H., Ikeda M., Hanaoka K., Yamamoto H., Ogura M., Watanabe S., Kimura Y., Hosoya T. Clinical impact of a combined therapy of peritoneal dialysis and hemodialysis. *Clin. Nephrol.*, 2010, vol. 74, no.3, pp. 209–213.
46. Peris A., Matano S., Manca G., Zagli G., Bonizzoli M., Cianchi G., Pasquini A., Batacchi S., Di Filippo A., Anichini V., Nicoletti P., Benemei S., Geppetti P. Bedside diagnostic laparoscopy to diagnose intraabdominal pathology in the intensive care unit. *Crit. Care*, 2009, vol. 13, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1186/cc7730.
47. Remuzzi G., Ruggenti P., Perna A., Dimitrov B. D., de Zeeuw D., Hille D. A., Shahinfar S., Carides G W., Brenner B. M.; RENAAL Study Group. Continuum of renoprotection with losartan at all stages of type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of the RENAAL trial results. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004, vol. 15, no. 12, pp. 3117–3125.
48. Sartelli M., Viale P., Catena F., Ansaloni L., Moore E., Malangoni M., Moore F. A., Velmahos G., Coimbra R., Ivatary R., Peitzman A., Koike K., Leppaniemi A., Biffi W., Burlew C. C., Balogh Z. J., Boffard K., Bendinelli C., Gupta S., Kluger Y., Agresta F., Di Saverio S., Wani I., Escalona A., Ordonez C., Fraga G. P., Junior G. A., Bala M., Cui Y., Marwah S., Sakakushev B., Kong V., Naidoo N., Ahmed A., Abbas A., Guercioni G., Vettoretto N., Diaz-Nieto R., Gerych I., Tranà C., Faro M. P., Yuan K. C., Kok K. Y., Mefire A. C., Lee J. G., Hong S. K., Ghnnam W., Siribumrungwong B., Sato N., Murata K., Irahara T., Coccolini F., Segovia Lohse H. A., Verni A., Shoko T. 2013 World Society of Emergency Surgery (WSES) guidelines for the management of intra-abdominal infections. *World Journal of Emergency Surgery*, 2013, no. 8, pp. 1–29. doi: 10.1186/1749-7922-8-3.
49. Webster A. C., Nagler E. V., Morton R. L., Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*, 2017, vol. 389, no. 10075, pp. 1238–1252.

УДК 616.34-007.43-089.85-089.48

DOI 10.17021/2021.16.1.15.31

© В.А. Зурнаджьянц, К.Ю. Закаев, Э.А. Кчибеков, А.В. Коханов, 2021

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТАКТИКА ПРИ ОБТУРАЦИОННОЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА В УСЛОВИЯХ ОБЩЕХИРУРГИЧЕСКОГО СТАЦИОНАРА

Зурнаджьянц Виктор Ардоваздович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-378-36-06, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Закаев Камилъ Юнусович, врач-хирург, заведующий хирургическим отделением, «Астраханская клиническая больница» ФГБУЗ «Южный окружной медицинский центр Федерального медико-биологического агентства» России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Анатолия Сергеева, д. 13/14, тел.: 8-927-560-23-53, e-mail: zakaev.kamil@mail.ru.

Кчибеков Элдар Абдурагимович, доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-961-652-59-07, e-mail: eldar_76@inbox.ru.

Коханов Александр Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры биологической химии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-557-95-50, e-mail: kokhanov@mail.ru

Описаны основные тенденции развития тактики хирургического лечения пациентов с острой обтурационной толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза в условиях общехирургического стационара. За последние десятилетия качественно изменилась хирургическая тактика в лечении обтурационной кишечной непроходимости на фоне опухоли толстой кишки. По многочисленным статистическим данным, при экстренных резекционных вмешательствах результаты хуже, а летальность и частота осложнений выше, чем при плановых. При опухолевом процессе в правых отделах толстой кишки общепризнанным стандартом остается операция правосторонней гемиколэктомии и формирование первичного подвздошно-толстокишечного анастомоза. В случае лечения опухолевых поражений в левых отделах ободочной кишки применяются современные мини-инвазивные технологии, предназначенные для временной реканализации и декомпрессии толстой кишки и предполагающие последующие операции с наложением первичного анастомоза. Металлические саморасширяющиеся колоректальные стенты и мини-инвазивные дренирующие вмешательства с четкой визуализацией зонда методами рентгено- и томографии в лечении острой обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза являются перспективными направлениями для дальнейших исследований не только в колопроктологических отделениях, но и в экстренных общехирургических стационарах.

Ключевые слова: толстокишечная непроходимость, хирургическая тактика, декомпрессия кишки, устройства для дренирования толстой кишки, лаваж, новые хирургические технологии, стенты, реканализация, лапароскопически ассистированные операции.

SURGICAL TACTICS FOR OBTURATION COLORECTAL OBSTRUCTION TUMOUR GENESIS IN A GENERAL SURGICAL HOSPITAL

Zurnadzhlyants Victor A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-378-36-06, e-mail: zurviktor@yandex.ru.

Zakaev Kamil Yu., Surgeon, Head of Department of the Astrakhan Clinical Hospital of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 13/14 Anatoliya Sergeyeva St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-560-23-53, e-mail: zakaev.kamil@mail.ru.

Kchibekov Eldar A., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-961-652-59-07, e-mail: eldar_76@inbox.ru.

Kokhanov Aleksandr V., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-557-95-50, e-mail: kokhanov@mail.ru.

The main tendencies of the development of tactics of surgical treatment of patients with acute obturation colonic obstruction of tumour genesis in conditions of a general surgical hospital are described. Over the past decades, surgical tactics have changed qualitatively in the treatment of obturation intestinal obstruction against the background of a colon tumour. According to numerous statistics, with emergency resection interventions, the results are worse, and the mortality and incidence of complications are higher than with planned ones. In the tumour process in the right sections of the colon, right-handed hemicolectomy surgery and the formation of primary iliac-colon anastomosis remain the generally accepted standard. In the case of treatment of tumour lesions in the left parts of the colon, modern mini-invasive technologies are used, designed for temporary recanalization and decompression of the colon and involving subsequent operations with the application of primary anastomosis. Metal self-expanding colorectal stents and mini-invasive drainage interventions with clear imaging of the probe by X-ray and tomography techniques in the treatment of acute obturation colorectal obstruction of tumour genesis are promising areas for further research not only in coloproctology departments but also in emergency general surgical hospitals.

Key words: colon obstruction, surgical tactics, intestinal decompression, devices for colon drainage, lavage, new surgical technologies, stents, recanalization, laparoscopically assisted operations.

Введение. В последние годы в России рак толстой и прямой кишки, или колоректальный рак (КРР), занимает первое место среди онкозаболеваний у мужчин и второе у женщин, у которых чаще чем КРР встречается только рак молочной железы [1, 2, 24]. По статистическим материалам, представленным ГБУЗ АО «Астраханский областной онкологический диспансер», в последнее время показатели заболеваемости КРР выросли на 17,1 % у мужчин и на 18,6 % у женщин. При этом у 86,6 % больных опухоль выявляют на 3–4 стадии, среди них в 65,6 % случаев требуется ее резекция [4, 13, 14]. Несмотря на очевидный прогресс в современной онкохирургии, частота летальных исходов у пациентов с опухолями толстой кишки, по данным различных авторов, сохраняется на весьма высоком уровне (2–20 %), что определяется, в первую очередь, пожилым возрастом этого контингента больных и, как правило, наличием у них сопутствующих тяжелых сердечно-легочных заболеваний [7, 8, 22, 55]. Острая кишечная непроходимость, возникающая на фоне опухолевого процесса в толстой кишке, является не только серьезной хирургической, но и социально-экономической проблемой вследствие высокой частоты осложнений и в связи с необходимостью длительного многоэтапного восстановительного лечения таких пациентов [3, 5, 6, 9, 10].

Известно, что около 40 % больных КРР, доставляемых в профильные лечебные учреждения в срочном и экстренном порядке, имеют обтурационную толстокишечную непроходимость (ОТКН) субкомпенсированной или декомпенсированной стадий [3, 17, 19, 28, 53]. В связи с широкой распространенностью этого осложнения КРР большое число таких больных в экстренном порядке поступает в общехирургические стационары, а не в специализированные онкологические или колопроктологические центры [20, 55].

На фоне высокой послеоперационной летальности подобных пациентов [16, 43] становится понятной острота проблемы поиска рациональной хирургической тактики лечения острой обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза (ОТКН ОГ) в абдоминальной хирургии.

Хирургическая тактика лечения ОТКН ОГ характеризуется разнообразием противоположных подходов [27, 41]. Одни хирурги при КРР, осложненном ОТКН, рекомендуют экстренную резекцию опухоли [2, 6, 10, 18, 34]. По мнению других клиницистов, удаление опухоли является крайней мерой в ургентной хирургии, ее по возможности следует избегать [3, 14, 17, 21, 48].

Другими актуальными проблемами хирургического лечения больных КРР на фоне ОТКН являются: определение оптимального срока и объема хирургического лечения, выбор способа декомпрессии кишечника и даже отказ от неукоснительного соблюдения принципов онкологического радикализма у пациентов с кишечной непроходимостью [19, 34, 49].

Цель: проанализировать современные тенденции, определяющие хирургическую тактику при острой обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза в условиях общехирургического стационара.

Развитие системы проктологических центров значительно изменило взгляд на современные радикальные, паллиативные, симптоматические и комбинированные способы лечения опухолей толстой кишки, а циторедуктивное иссечение первичной или метастатической опухоли с последующим применением новейших методов иммуно-, неоадьювантной или химиолучевой терапии позволило

проводить обширные оперативные вмешательства с минимальным анестезиологическим риском [3, 10, 32, 54]. При этом объем помощи, оказываемой пациентам с ОТКН ОГ в условиях общехирургического стационара, не сильно изменился, он по-прежнему ограничен паллиативными или симптоматическими оперативными вмешательствами, такими как выведение колостомы или двустольный анус [5, 8]. Поэтому наблюдается большая разница между показателями летальности после плановых оперативных вмешательств, выполненных в онкоцентре или колопроктологическом отделении, и послеоперационной летальностью у пациентов с осложненными формами ОТКН ОГ, лечившихся в общехирургических отделениях (2,5–6,0 и 20–60 %, соответственно) [1, 8, 50].

С.Н. Щаева исследовала показатели пятилетней выживаемости у 667 больных с ОТКН ОГ, лечившихся в 2001–2013 гг. как в общехирургических, так и специализированных стационарах Смоленска [55]. В электронную базу данных (регистр) были включены сведения о 1 098 пациентах с urgentными осложнениями КРР после экстренных хирургических вмешательств. Установлены статистически достоверно более высокие показатели выживаемости в специализированных стационарах в группах больных II, IIIВ и IIIС стадий заболевания КРР. Автор объясняет подобные различия тем, что в ходе проведенных в общехирургическом стационаре операциях у больных с КРР не всегда выполняются требования онкологического радикализма.

Низкое качество urgentных хирургических операций было подтверждено Е.В. Волостниковым на 32 протоколах гистологического исследования объема и качества лимфодиссекций после оперативного лечения осложненных форм рака ободочной кишки, которое было проведено в условиях общехирургического отделения городского ЛПУ в 2008–2010 гг. [5]. Автор пришел к заключению о том, что при urgentных хирургических операциях у больных с осложнениями КРР страдает онкологическое качество выполненных хирургических вмешательств, а сами операции требуют решения вопросов их стандартизации.

В настоящее время при obtурирующем раке дистальных отделов толстой кишки выполняется четыре типа оперативных вмешательств. Операции первого типа предназначены только для реканализации просвета кишки, а второго типа – только для формирования проксимальной разгрузочной колостомы [19, 65]. Поэтому операции первого и второго типов считаются симптоматическими манипуляциями, предназначенными для борьбы с такими осложнениями ОТКН, как повышенное внутрибрюшное давление, синдром интраабдоминальной гипертензии, парез кишечника и эндотоксикоз. После устранения вышеназванных осложнений ОТКН возможно выполнение оперативных вмешательств третьего и четвертого типов в плановом порядке.

При третьем типе оперативного вмешательства по поводу obtурирующего рака выполняется операция Гартмана или ее модификации с резекцией толстой кишки, удалением опухолевой ткани и выведением колостомы. Для устранения колостомы требуется дополнительная реконструктивно-восстановительная операция.

К достоинствам операции Гартмана относят одномоментное удаление злокачественного образования толстой кишки и устранение кишечной непроходимости, а к ее недостаткам – высокую частоту осложнений и частый отказ пациентов от последующего этапа реконструктивно-восстановительного лечения по закрытию стомы (до 30–50 % прооперированных больных) [4, 42, 65].

Четвертый тип оперативного лечения obtурирующего рака толстой кишки включает в себя одномоментную резекцию толстой кишки и формирование первичного колоректального анастомоза. К сожалению, этот наиболее популярный у хирургов вариант связан с проблемой несостоятельности первичного толстокишечного анастомоза, актуальной в экстренной хирургии [19, 31, 47].

В последние годы появился ряд работ, подтверждающих принципиальную возможность выполнения таких резекций и одномоментное наложение межкишечного анастомоза. Для снижения риска возникновения несостоятельности анастомоза хорошие результаты дает интраоперационный лаваж толстой кишки [9, 37]. Однако в целом выполнение одномоментных вмешательств с формированием первичного толстокишечного анастомоза остается прерогативой крупных специализированных клиник с большим опытом urgentной хирургии толстой кишки. В условиях общехирургической клиники во всех остальных случаях лечения осложненной ОТКН ОГ следует отдавать предпочтение наиболее распространенному этапному варианту лечения [1, 3]. Так, при этапном лечении obtурирующей непроходимости на фоне опухоли толстого кишечника хороших результатов позволяет добиться сформированная на первом этапе разгрузочная колостома. Подобная тактика, с одной стороны, сокращает срок стомы у пациентов периодом восстановления пассажа и устранения симптомов интоксикации [49, 58, 61], но, с другой стороны, ассоциируется с запоздалым радикальным оперативным лечением, приводящим к худшим отдаленным онкологическим результатам.

Многочисленные исследования подтверждают, что в случае экстренного вмешательства при осложненных опухолях в ходе резекции толстой кишки отдаленные результаты были хуже, чем при плановых хирургических вмешательствах [40].

З.В. Тотиков и В.З. Тотиков наблюдали 442 пациента, госпитализированных в экстренном порядке с клиникой острой непроходимости. Из них 30,8 % поступили с I стадией ОТКН ОГ, 36,2 % – со II стадией, 22,4 % – с III стадией, а 10,6 % – с IV стадией процесса [50].

В случае наличия опухолей I стадии (136 пациентов) к 7–10 суткам после устранения явлений непроходимости проводили предоперационную подготовку, оперативное лечение независимо от локализации опухоли сводилось к формированию первичного анастомоза. У 6 больных операция была выполнена лапароскопическим способом. У пациентов со II стадией заболевания (160 человек) и III стадией опухолевого процесса (99 больных) первый этап лечения заключался в попытке реканализировать раковый канал. Если такой подход давал успешный результат, то дальнейшая тактика лечения не отличалась от той, которую применяли для больных с опухолями I стадии. В случае невозможности реканализации просвета кишки пациенты нуждались в экстренном оперативном вмешательстве (при опухоли II стадии в течение 24 часов, III стадии – в течение 12 часов). Если опухоль локализована в правых отделах толстой кишки, когда не выражены изменения в петлях подвздошной кишки, а анестезиологический риск невысок, то операцией выбора может стать первичная радикальная правосторонняя гемиколэктомия и формирование анастомоза. Если непроходимость затрагивает петли тонкой кишки, а возможность интраоперационной подготовки отсутствует, то правосторонняя гемиколэктомия завершается наложением илео- и трансверзостомы [50].

Рак поперечной ободочной кишки или тяжелое физическое состояние пациента становились основанием для отказа от одноэтапной гемиколэктомии с наложением анастомоза в пользу двухэтапной операции с формированием на первом этапе илеостомы или трансверзостомы через мини-доступ, а также радикальной гемиколэктомии на втором этапе, выполненной на 7–10 сутки после первого этапа и включавшей в себя как формирование анастомоза, так и сохранение существующей стомы. Причем у 8 пациентов оба этапа операции являлись лапароскопическими. Через 2–3 месяца выполняли заключительную операцию по закрытию колостомы локальным доступом [50].

По данным З.В. Тотикова [50], у 25 пациентов оперативное вмешательство сочеталось с предоперационной химиолучевой терапией, а у 115 – с интраоперационной внутрибрюшной или внутритазовой химиотерапией. Из 80 больных с различными послеоперационными осложнениями, что составило 18,1 % обследованных, скончались 22 (5,0 %) пациента.

На основании многолетних собственных данных З.В. Тотиков разработал собственную классификацию обтурационных нарушений проходимости при опухолях толстой кишки и алгоритм лечебных и диагностических мероприятий, в котором были регламентированы сроки предоперационной подготовки, характер и объем оперативного пособия, параметры методов комбинированного и комплексного лечения. Применив трехэтапный вариант оперативного вмешательства с укороченным междуоперационным интервалом, автор добился снижения числа послеоперационных осложнений и летальности, отказался от операций типа Гартмана, заканчивающихся последующими тяжелыми реконструктивно-восстановительными оперативными вмешательствами [50, 65].

По данным В.И. Есина и соавторов [13], при общепринятом подходе к выполнению первичной расширенной резекции и наложению колостомы у половины пациентов наблюдается стойкая инвалидизация [9, 10, 14].

Для решения этой сложной медико-социальной проблемы в условиях специализированного колопроктологического отделения ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани у больных с осложненными формами КРР выполняются одноэтапные восстановительные операции [7, 13, 14]. Переход на одноэтапные операции без формирования колостомы позволил снизить частоту несостоятельности толстокишечных анастомозов, обеспечил более раннее начало курсов химиотерапии после операций, привел к уменьшению показателей послеоперационной летальности и повышению качества жизни прооперированных больных [13].

Однако, по мнению А.В. Шабунина [53, 54], стандартным подходом к оказанию хирургической помощи при ОТКН ОГ является не одно-, а двухэтапное лечение. Первый этап должен состоять только в декомпрессионном вмешательстве, включающем в себя стомирование или стентирование. Давно стало аксиомой, что экстренные резекционные вмешательства, в отличие от плановых, дают более высокую летальность, частоту осложнений и нарушений принципа онкологического радикализма.

А.В. Шабунин установил, что оптимальным сроком проведения резекционной операции для больных с местно-локализованным опухолевым процессом является 4 неделя после устранения ОТКН.

По данным исследователя, в результате внедрения в стандарты хирургической помощи онкологическим больным двухэтапной методики лечения ОТКН ОГ послеоперационная летальность в Москве за 5 лет (с 2014 по 2018 гг.) снизилась с 22,4 до 10,0 % [54].

В исследовании В.И. Помазкина сравнивали отдаленные результаты лечения двух групп больных с двумя вариантами двухэтапного лечения ОТКН ОГ [42]. Основную группу составили 105 пациентов, которым на первом этапе для устранения ОТКН формировали разгрузочную колостому, которую удаляли позднее, на втором этапе при проведении радикальной операции. В контрольную группу вошли 115 пациентов, которым уже на первом этапе выполняли обструктивную резекцию толстой кишки и формировали одноствольную колостому, которую удаляли только на втором этапе при проведении отсроченной восстановительной операции. Как доказательство автор приводит статистику по основной и контрольной группам: 5,1 и 13,7 % – местные рецидивы, 7,1 и 13,7 % – появившиеся отдаленные метастазы, 69,4 и 50,9 % – пятилетняя кумулятивная выживаемость, 65,3 и 48,1 % – безрецидивная выживаемость, соответственно.

В.И. Помазкин показал, что отдаленные онкологические результаты хуже при экстренных радикальных вмешательствах и гораздо лучше, когда непроходимость левой половины толстой кишки лечат путем выполнения на первом этапе разгрузочной колостомии, а на отсроченном втором этапе выполняют радикальное вмешательство и восстанавливают целостность кишечного тракта [41].

Главным достоинством двухэтапных операций типа Гартмана является безусловное соблюдение принципов онкологического радикализма, быстрое разрешение кишечной непроходимости, доступность операции для молодых хирургов [65]. Основным же их недостатком становится снижение качества жизни пациентов, вынужденных достаточно долго или постоянно жить с колостомой [22, 24].

Среди одномоментных операций у пациентов с ОТКН ОГ, когда хирург сочетает удаление опухоли и восстановление непрерывности толстой кишки, наибольшее предпочтение отдается либо субтотальной колэктомии с формированием илеосигмоанастомоза или илеоректоанастомоза, либо сегментарной резекции толстой кишки, сочетающейся с интраоперационной механической подготовкой кишечника и наложением первичного анастомоза.

Преимуществом субтотальной колэктомии с формированием подвздошно-толстокишечного анастомоза по сравнению с сегментарной резекцией ободочной кишки с формированием толсто-толстокишечного анастомоза является более редкая частота несостоятельности швов (10 % и 18–20 %, соответственно), а также более радикальное при субтотальной колэктомии удаление неподготовленных, перерастянутых сегментов кишки или ишемически поврежденных участков кишки, или не замеченных во время операции фрагментов, или синхронно возникших участков опухолевой ткани [28]. Наоборот, при сегментарной резекции, в отличие от тотальной колэктомии, не возникает постколэктомического синдрома, проявляющегося стойкой диареей [15, 22, 27].

И после субтотальной колэктомии с формированием подвздошно-толстокишечного анастомоза, и после сегментарной резекции толстой кишки с формированием толсто-толстокишечного анастомоза все большее распространение находят различные приемы механической интраоперационной подготовки кишечника, включающие в себя удаление каловых масс, лаваж и декомпрессию перерастянутой толстой кишки перед наложением на нее межкишечного анастомоза.

Другой пример, подтверждающий необходимость удаления содержимого кишечника из области наложения анастомоза представлен в исследовании Н.В. Костенко, который еще в 1990-х гг. получил успешный результат в случае наложения первичного анастомоза даже на фоне перитонита [29].

К наиболее приемлемым методам интраоперационной детоксикации кишечника во время экстренных операций относят интраоперационный лаваж толстой кишки или ее механическую декомпрессию. Показано, что по уровню летальности или по частоте несостоятельности анастомозов между двумя этими методами статистически значимых различий нет [15, 29, 31, 32].

Однако накопленные на сегодняшний день литературные данные не позволяют однозначно утверждать о преимуществах интраоперационной механической подготовки перед операциями, выполненными без предварительного этапа подготовки толстой кишки [29, 31, 35, 44]. По мнению А.L. Knight ни одноэтапные операции с первичным анастомозом, ни двухэтапные операции у пациентов с ОТКН ОГ не отличаются удовлетворительными результатами и не обеспечивают восстановление непрерывности желудочно-кишечного тракта в максимально короткие сроки [63].

Альтернативой существующим одноэтапным и двухэтапным хирургическим методам лечения пациентов с ОТКН ОГ все чаще становится применение малоинвазивных технологий, часто с активным подключением уже на первом этапе временной декомпрессии толстой кишки и на втором этапе радикального хирургического вмешательства, сочетающего удаление опухоли и восстановление

непрерывности толстой кишки в результате формирования первичного межкишечного анастомоза [12, 23, 30, 46].

Однако даже в случае применения на первом этапе малоинвазивных технологий у пациентов с ОТКН ОГ сохраняется актуальность проблемы несостоятельности швов толстокишечного анастомоза после этапа хирургического лечения осложненного рака толстой кишки. Одним из способов профилактики несостоятельности анастомоза могут стать различные способы укрепления толстокишечного шва с помощью аутофибринового клея, биоклея «ЛАБ» или фибрин-коллагеновой губки «Тахокомб» [13, 14, 19]. По мнению А.А. Захарченко, в комплекс мер борьбы с несостоятельностью анастомоза должны входить различные способы интубационной или мануальной декомпрессии толстой кишки, интраоперационный декомпрессионный лаваж кишечника и др. [19].

Кроме того, А.А. Захарченко отмечает, что в предоперационную подготовку должны быть включены мероприятия, интенсивно снижающие явления эндотоксикоза, корригирующие волевические, электролитные и белковые нарушения, анемию и другие сопутствующие заболевания [19].

Возможности малоинвазивных эндоскопических методов декомпрессии толстой кишки при хирургическом лечении ОТКН ОГ. В новейшей медицинской литературе представлены аналитические обзоры о современном состоянии проблемы и возможности малоинвазивных эндоскопических методов декомпрессии толстой кишки при хирургическом лечении КРР, осложненного опухолевой ОТКН [3, 12, 20, 39, 46].

Д.И. Петров и соавторы лапароскопически выполняли оба этапа хирургического лечения ОТКН ОГ: на первом этапе проксимальнее участка кишки, стенозированного опухолевым процессом, выполняли эндоскопическую реканализацию или лапароскопическую колостомию. На втором этапе выполняли лапароскопическую резекцию ободочной кишки и формировали первичный анастомоз [39]. Благодаря введению у пациентов с ОТКН этапа временной декомпрессии перед вторым лапароскопическим этапом формирования межкишечного анастомоза авторы добились снижения количества осложнений, сокращения сроков лечения и улучшения качества жизни прооперированных пациентов [25, 38, 39].

А.Я. Ильканич в окружной клинической больнице г. Сургута проанализировал 74 случая острой ОТКН за 2012–2016 гг. и установил, что из них 42 (56,8 %) эпизода приходилось на пациентов с декомпенсированной ОТКН, 24 (32,4 %) случая – на пациентов с субкомпенсированной ОТКН и только 8 (10,8 %) эпизодов – на пациентов с компенсированной ОТКН ОГ [21].

У 13 (31 %) из 42 больных с декомпенсированной непроходимостью проведена диагностическая видеокOLONоскопия, которая одновременно являлась и лечебной процедурой [21, 26, 36, 51]. Этим же пациентам выполнено стентирование опухоли с помощью трубчатого дренажа. Благодаря диагностической видеокOLONоскопии и стентированию опухоли толстой кишки удалось избежать экстренного оперативного вмешательства. Осложнений в результате экстренной видеокOLONоскопии и стентирования опухоли ни у одного из больных не отмечено [11, 21, 39, 45].

Таким образом, предложенный для лечения ОТКН ОГ комплекс консервативных мероприятий со стентированием толстой кишки, по данным А.Я. Ильканича, восстанавливает пассаж в пищеварительном тракте у 4 (79,7 %) из 5 пациентов [21].

По данным Р.Р. Мударисова, к основным достоинствам лапароскопических технологий относится незначительная травмируемость тканей, небольшая кровопотеря и невыраженный болевой синдром. Поэтому после лапароскопических манипуляций пациенты восстанавливаются гораздо быстрее, а количество осложнений при этом не увеличивается. Следовательно, лапароскопические технологии должны стать золотым стандартом хирургического лечения КРР, осложненного опухолевой ОТКН, даже в работе общехирургических стационаров [33].

Многофакторный анализ данных литературы, проведенный С.А. Алиевым в 2017 г., свидетельствует о том, что колоректальное стентирование как достойная альтернатива традиционной абдоминальной колостомии позволяет в условиях острой ОТКН ОГ выполнить раннюю антеградную декомпрессию толстой кишки, дающую возможность по принципам планового хирургического лечения осуществить эффективную подготовку больного к радикальной операции с первичным удалением опухоли и одномоментным восстановлением непрерывности толстой кишки [4].

Показано, что в контексте реализации концепции ускоренного выздоровления колоректальное стентирование является минимально инвазивным и малотравматичным методом разрешения опухолевой толстокишечной непроходимости и может служить как первым этапом перед выполнением первично-радикальных и одномоментных восстановительных операций, так и окончательным паллиативным лечебным пособием у неоперабельных больных [9, 16, 30, 47, 61].

В условиях колопроктологического отделения ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» В.И. Есин и Ю.Р. Мустафина на больных с ОТКН ОГ экстренно выполнили 64 операции первичного восстановления непрерывности кишечника. Краткая предоперационная подготовка у всех больных включала в себя декомпрессию желудка, инфузионную терапию, коррекцию гемодинамики и другие экстренные мероприятия. Уровни и объемы резекции опухоли толстой кишки определяли с учетом требований онкологического радикализма [14].

Если после лапаротомии во время ревизии кишечника положительно решался вопрос об интраоперационной колоирригации, то перед манипуляциями в левых отделах кишки в просвет толстой кишки через аппендикостому или через цекостому вставляли герметично зафиксированный наконечник для ирригации кишечника. Через этот наконечник проводили и эвакуацию кишечного содержимого, и лаваж кишечника путем ирригации изотоническим солевым раствором. По методике В.Н. Эктова и соавторов, до получения чистых вод обычно достаточно 8 литров раствора [56, 57], после чего колоирригацию дополняют колосорбцией путем введения в просвет кишки энтеросгеля в объеме 100 мл.

После процедуры интраоперационной колоирригации и колосорбции проведение манипуляций на толстой кишке в селезеночном углу значительно облегчается. Об эффективности интраоперационных мероприятий, включающих в себя интраоперационный лаваж, также свидетельствуют признаки улучшения кровообращения в стенке кишки, которая восстанавливает розовый цвет, в ней ощущается перистальтика.

По данным авторов, вся интраоперационная подготовка кишки к одномоментному восстановлению в среднем занимала $30,4 \pm 2,4$ мин. Завершали операцию удалением наконечника из раны и ушиванием раны слепой кишки или культи червеобразного отростка герметизирующими кисетными и Z-образными швами. Для формирования толсто-толстокишечного однорядного ручного инвагинационного анастомоза использовали разработанную авторами «закрытую» методику с использованием узловых атравматических викриловых швов (Vicryl 3/0) [14]. Основным интраоперационным критерием возможности анастомозирования служило отчетливое пульсирующее артериальное кровотечение по линии пересечения стенки кишки, а также из отсекаемых подвесков жировой ткани. У 30 из 64 пациентов для защиты линии анастомоза и укрепления толстокишечного шва в комплекс профилактических мер были включены антибактериальные свечи и гемостатическое средство «Тахокомб».

Таким образом, одномоментная экстренная резекция по поводу кишечной непрерывности при опухолевом процессе в левой половине ободочной кишки обеспечивает раннюю социально-трудовую реабилитацию пациентов. Подобные операции, включающие в себя различные варианты интраоперационной подготовки толстой кишки (декомпрессионный лаваж кишечника, колоирригацию и колосорбцию, толстокишечный диализ), в сочетании с усовершенствованной техникой однорядного анастомоза, защищенного антибактериальными свечами и «Тахокомбом», со временем могут стать доступными и для многопрофильных общехирургических стационаров.

Вслед за появлением новейшего инструментария и технологий для хирургического лечения ОТКН ОГ в последние годы появились сообщения об успешном проведении видеоассистированных колостомий [39]. При этом на первом этапе из мини-доступа выполняли временную декомпрессию и выводили петлевую колостому, позволявшую устранить непроходимость кишечника. Радикальные хирургические вмешательства по удалению опухоли кишечника выполняли на втором этапе.

Лапароскопически видеоассистированная колостомия из мини-доступа с временной декомпрессией, по данным А.В. Пугаева и Е.Е. Ачкасова [43], снижает на первом этапе число послеоперационных осложнений до 7,2 %, летальность – до 1,8 %. Улучшение состояния наблюдалось у 98,2 % больных с ОТКН ОГ, послеоперационный парез кишечника отсутствовал у всех 100 % пациентов. Данная операция позволяет дополнительно лапароскопически исследовать кишечник на наличие местных и отдаленных признаков распространения опухолевого процесса, что дает возможность в более ранние сроки активизировать больного, интенсифицировать его подготовку к радикальному оперативному вмешательству [33].

В работе В.А. Осипова лапароскопически ассистированная колостомия на этапе декомпрессии ободочной кишки выполнена у 16 больных с ОТКН ОГ. Автор приходит к заключению о том, что эндоскопические технологии наиболее эффективны при опухолях внутри просвета кишки протяженностью не более 3–5 см [37].

За последние годы в лечении ОТКН ОГ сформировались методы гипер- или гипотермической деструкции опухолей лазерными или криохирургическими способами или аргоноплазменной коагуляцией [37, 39]. Однако эти современные методы временной декомпрессии кишечника имеют ряд

серьезных ограничений. Дело в том, что деструкции опухолевой массы при выполнении процедуры декомпрессии кишки, сопряжены с местным распространением опухолевого процесса и высокой частотой других зарегистрированных осложнений, в частности, перфораций (4,1 %), свищей (3,2 %), абсцессов (1,7 %), кровотечений (4,1 %) [37].

Д.И. Петров и соавторы также отмечают большое значение процедуры предварительной полной или частичной реканализации опухоли как компонента качественной предоперационной подготовки при выполнении оперативного вмешательства у пациентов с ОТКН ОГ [38, 39].

Спустя десятилетие и иностранные авторы [66, 67] для лечения ОТКН ОГ стали активно применять эндоскопическую реканализацию с установкой трансанальной дренажной трубки (transanal drainage tube). Успех данного метода объясняется новыми техническими возможностями для установки трансанальных дренажных трубок у большинства из пациентов, подвергшихся эндоскопической реканализации (93,9 %), а также высокой частотой устранения симптомов кишечной непроходимости (86,4 %). Однако оперативные показатели смертности и случаев перфораций после эндоскопической реканализации, по данным различных авторов, колебались в пределах 1,5–9,8 % и 4,5–8,5 %, соответственно [41, 42, 45, 52, 66, 67].

С 1990 г. наряду с дренажной реканализацией в лечении ОТКН ОГ получила распространение технология эндоскопически устанавливаемых саморасширяющихся металлических стентов [11, 20, 45, 52, 60, 63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72], которые по направляющему проводнику проводятся в опухолевое сужение кишки. Некоторые сторонники саморасширяющихся металлических стентов считают их применение подготовительным этапом к полноценной операции, на период восстановления водно-электролитных и нутритивных нарушений, коррекции сопутствующей патологии у пациентов, окончательного уточнения диагноза и тактики лечения больного [60, 68, 69, 71]. Первые результаты стентирования опухолевого сужения для разрешения толстокишечной непроходимости при раке толстой кишки подтвердили высокую эффективность применения металлических стентов: существенно снизилось число осложнений и летальности, увеличился процент первичного анастомозирования и минимально инвазивных операций [48, 49, 50, 70, 72].

F.J. Amelung с соавторами изучил связь установки стента как первого этапа устранения непроходимости с возможностью выполнения лапароскопической резекции ободочной кишки и формирования первичного анастомоза без наложения стомы на втором этапе. У трети пациентов из-за остаточных явлений непроходимости и других осложнений после стентирования на втором этапе пришлось отказаться от лапароскопической операции с первичным анастомозом в пользу операции Гартмана [58].

По данным P. Bonfante и соавторов [60], у пациентов с ОТКН ОГ в условиях общехирургического отделения после стентирования опухолевого сужения результаты лечения на втором этапе были лучше, чем у пациентов без предварительного стентирования. Так, разница между группами по частоте осложнений составляла 35 и 58 % в пользу стентов. Летальных исходов среди стентированных пациентов не было, а без этого этапа летальность достигала 16 %.

Возникающие при проведении стентирования вопросы не имеют окончательного ответа, позволяющего признать данный метод стандартом лечения пациентов с ОТКН ОГ. Однако одно абсолютно ясно уже сегодня – имеющиеся многочисленные мнения за и против видеолапароскопических радикальных операций с первичным анастомозом в общехирургическом стационаре нуждаются в индивидуальном подходе к каждому пациенту.

В исследовании А.Г. Хитарьяна и соавторов, проведенных в 2007–2013 гг. [52], описаны результаты применения металлических саморасширяющихся стентов у 18 пациентов, доставленных в экстренном порядке бригадой скорой помощи в НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Ростов-Главный ОАО «РЖД» с клинической картиной острой или частичной непроходимости кишечника на фоне КРР, подтвержденного рентгенологически. Всем поступившим на 2–7 день от начала болезни пациентам для уточнения диагноза перед стентированием выполняли обзорную рентгенографию органов брюшной полости, ирригографию, ультразвуковое исследование брюшной полости и фиброколоноскопию. Причинами острой ОТКН у подготовленных к стентированию больных стали предшествующие этому событию факты: 8 пациентов стояли на учете у онколога с раком ободочной кишки, 6 человек – с раком сигмовидной кишки, 2 больных – с раком прямой кишки, 3 человека – с доброкачественными стриктурами в области анастомозов после предыдущих резекций.

Дополнительная предоперационная подготовка кишечника перед установкой саморасширяющегося металлического стента у пациентов не предусматривалась. Проходимость кишечного канала восстанавливали путем установки саморасширяющихся колоректальных металлических стентов

«Endo-Flex» («Endo-Flex», Германия), «Egis» («Medi-Globe GmbH», Германия), «Hanarostent» («M.I.Tech», Южная Корея) или «Enterella» («Ella-cs», Чешская Республика). Ход установки стента на протяжении всей процедуры мини-инвазивного оперативного вмешательства занимал 40–70 мин и на всех этапах контролировался рентгенологически и эндоскопически. Установленный стент окончательно расправлялся в течение 1–3 суток и, как правило, не давал никаких осложнений в этот период регресса симптомов кишечной непроходимости. У 11 из 18 пациентов на 3–5 сутки после стентирования и проведения полномасштабной предоперационной подготовки выполняли первично-радикальную операцию, у 7 из 18 пациентов с ОТКН ОГ – стентирование как окончательное паллиативное лечебное пособие у неоперабельных больных с распространенным опухолевым процессом и тяжелым сопутствующим заболеванием.

По результатам проведенного исследования А.Г. Хитарьян и соавторы пришли к выводу о том, что металлические нитиноловые саморасширяющиеся колоректальные стенты для устранения ОТКН ОГ перспективны для применения не только в колопроктологических отделениях, но и в экстренных общехирургических стационарах [52]. Благодаря малой травматичности, эффективности и экономичности колоректальный стент быстро устраняет непроходимость, чем повышает качество предоперационной подготовки к радикальным операциям, а при неоперабельном раке толстой кишки обеспечивает достойное качество жизни пациентов.

Способы декомпрессии кишечника при ОТКН ОГ. Р.Н. Гареев предложил новый усовершенствованный способ интубации и декомпрессии кишечника при проведении интраоперационной декомпрессии толстой кишки при ОТКН ОГ [7]. Для этого интраоперационно до резекции кишки в колотомическое отверстие вводят двухпросветный зонд, позволяющий одновременно проводить и ирригацию, и аспирацию, и продвижение зонда. Интраоперационная ирригационно-аспирационная система уменьшает сроки декомпрессии кишечника, расширяет возможности для манипуляций в брюшной полости и показания для наложения первичного межкишечного анастомоза, а также исключает загрязнение операционного поля содержимым толстой кишки. Для послеоперационного периода у пациентов этой группы характерна меньшая выраженность синдрома энтеральной недостаточности и, соответственно, меньший процент послеоперационных осложнений [44, 59, 62].

В 2008–2014 гг. в ГБУЗ «НИИ СП им. Н. В. Склифосовского ДЗМ» из 148 больных, поступивших с диагнозом «Кишечная непроходимость на фоне рака ободочной кишки», оперативное вмешательство у 40 пациентов выполняли лапароскопическим способом. При поступлении колоноскопическое обследование у части больных сочеталось с установкой шинирующего устройства для временной реканализации obturационной кишечной непроходимости. Устройство, соединенное с дренирующей рентгенконтрастной трубкой, заводилось проксимальнее опухолевого сужения. Его локализация подтверждалась введением водорастворимого контрастного вещества с последующим рентген-контролем. Для реканализации и декомпрессии просвета ободочной кишки его многократно отмывали и спустя 3–4 дня пациента готовили к видеолапароскопической резекции [39].

Заключение. К числу наиболее распространенных осложнений колоректального рака у пациентов, госпитализированных не в колопроктологическое отделение, а в общехирургический стационар, по праву считается острая obturационная непроходимость толстой кишки.

Анализ современной литературы показал, что с целью снижения количества осложнений и летальных исходов у больных с obturационной толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза, находящихся в хирургических отделениях, наиболее целесообразно в максимально короткие сроки разрешить острую obturационную кишечную непроходимость и перевести экстренную операцию в разряд отсроченных или плановых. По многочисленным статистическим данным, при экстренных резекционных вмешательствах результаты хуже, а летальность и частота осложнений выше, чем при плановых.

При опухолевом процессе в правых отделах толстой кишки общепризнанным стандартом остается операция правосторонней гемиколэктомии и формирование первичного подвздошно-толстокишечного анастомоза. В случае лечения опухолевых поражений в левых отделах ободочной кишки применяются современные мини-инвазивные технологии, предназначенные для временной реканализации и декомпрессии толстой кишки и предполагающие последующие операции с наложением первичного анастомоза. Металлические саморасширяющиеся колоректальные стенты и мини-инвазивные дренирующие вмешательства с четкой визуализацией зонда методами рентгено- и томографии в лечении obturационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза являются перспективными направлениями для дальнейших исследований не только в колопроктологических отделениях, но и в экстренных общехирургических стационарах.

Список литературы

1. Алекперов, С. Ф. Диагностика и хирургическое лечение обтурационной опухолевой толстокишечной непроходимости / С. Ф. Алекперов, А. В. Пугаев, О. А. Калачев, Е. Е. Ачкасов, П. В. Мельников, Д. Ю. Каннер // *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова*. – 2012. – № 11. – С. 38–44.
2. Алиев, С. А. Колоректальный рак: заболеваемость, смертность, инвалидность, некоторые факторы риска / С. А. Алиев, Э. С. Алиев // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2007. – Т. 165, № 4. – С. 118–122.
3. Алиев, С. А. Послеоперационные внутрибрюшные осложнения в хирургии рака ободочной кишки, осложненного кишечной непроходимостью и перфорацией опухоли / С. А. Алиев, Э. С. Алиев, Б. М. Зейналов // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. – 2015. – Т. 174, № 5. – С. 98–104.
4. Алиев, С. А. Хирургическое лечение больных со стенозирующим раком левой половины ободочной кишки / С. А. Алиев, Н. А. Зейналов, Э. С. Алиев // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. – 2017. – Т. 6, № 2. – С. 53–57.
5. Волостников, Е. В. Экстренная хирургия осложненного рака ободочной кишки : полная мезоколонэктомия и центральная перевязка сосудов / Е. В. Волостников, А. В. Муравьев, В. И. Линченко // *Колопроктология*. – 2016. – № S1 (55). – С. 56.
6. Галашев, Н. В. Выбор тактики хирургического лечения обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза / Н. В. Галашев, А. И. Макаров, Т. Ю. Мандрощенко, С. Л. Свинын // *Колопроктология*. – 2018. – № 2S (64). – С. 38–39.
7. Гареев, Р. Н. Способ декомпрессии толстой кишки при обтурационной непроходимости / Р. Н. Гареев, Р. Р. Фаязов, Д. И. Мехдиев, Ш. В. Тимербулатов // *Колопроктология*. – 2017. – № S3 (61). – С. 55–56.
8. Глушков, Н. И. Непосредственные результаты хирургического лечения осложненного рака ободочной кишки у больных пожилого и старческого возраста / Н. И. Глушков, Т. Л. Горшенин, С. К. Дулаева // *Успехи геронтологии*. – 2018. – Т. 31, № 4. – С. 574–580.
9. Денисенко, В. Л. Лечение колоректального рака, осложненного кишечной непроходимостью, с использованием методики ускоренного выздоровления / В. Л. Денисенко, Ю. М. Гаин // *Вестник хирургии им. И. И. Грекова*. – 2012. – Т. 171, № 5. – С. 69–72.
10. Дибиров, М. Д. Хирургическая тактика при обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевого генеза / М. Д. Дибиров, Е. А. Малышев, А. Б. Джаджиев // *Клиническая геронтология*. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 11–16.
11. Домарев, Л. В. Опыт эндоскопического стентирования толстой кишки при обтурационной толстокишечной непроходимости у лиц с высоким риском / Л. В. Домарев, А. И. Исаев, З. М. Бегов // *Инфекции в хирургии*. – 2017. – Т. 15, № 2. – С. 29–30.
12. Ермолов, А. С. Результаты диагностики и лечения больных с осложненным раком ободочной кишки с применением миниинвазивных методик / А. С. Ермолов, П. А. Ярцев, И. Е. Селина, Б. Т. Цулеискири, И. И. Кирсанов // *Колопроктология*. – 2014. – № S3 (49). – С. 61.
13. Есин, В. И. Актуальные проблемы хирургической реабилитации больных колоректальным раком (по материалам областного колопроктологического центра) / В. И. Есин, Д. Г. Мустафин, Р. Д. Мустафин, А. И. Воробьев // *Астраханский медицинский журнал*. – 2009. – Т. 4, № 4. – С. 13–20.
14. Есин, В. И. Неотложная резекция толстой кишки с первичным восстановлением кишечной непрерывности / В. И. Есин, Ю. Р. Мустафина // *Астраханский медицинский журнал*. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 126–129.
15. Закаев, К. Ю. Патент на полезную модель № 186128 Рос. Федерация, МПК А61М25/00 (2006.01) Дренаж для дренирования полостей с вязким, неоднородным содержимым и газа / К. Ю. Закаев, В. А. Зурнаджянц, А. И. Гвоздюк, Э. А. Кчибеков; заявители: К. Ю. Закаев, В. А. Зурнаджянц, А. И. Гвоздюк, Э. А. Кчибеков; патентообладатель: К. Ю. Закаев. – № 2018118872; заявл. 22.05.2018; опубл. 09.01.2019 Бюл. № 1.
16. Затевахин, И. И. Клинические рекомендации по внедрению программы ускоренного выздоровления пациентов после плановых хирургических вмешательств на ободочной кишке / И. И. Затевахин, И. Н. Пасечник, С. И. Ачкасов, Р. Р. Губайдуллин, К. В. Лядов, Д. Н. Проценко, Ю. А. Шельгин, М. Ш. Цициашвили // *Доктор.Ру*. – 2016. – Т. 12–1, № 129. – С. 8–21.
17. Затевахин, И. И. Рак толстой кишки, осложненный обтурационной кишечной непроходимостью / И. И. Затевахин, Э. Г. Магомедова, Д. И. Пашков // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. – 2010. – № 2. – С. 30–34.
18. Захарченко, А. А. Обтурационная толстокишечная непроходимость на фоне рака дистальных отделов толстой кишки : возможно ли одноэтапное хирургическое лечение без абдоминальной колостомии? / А. А. Захарченко, А. В. Попов, Ю. С. Винник, А. С. Соляников // *Харизма моей хирургии : мат-лы Всероссийской конференции с международным участием, посвященная 160-летию ГБУЗ ЯО «Городская больница имени Н.А.Семашко» (г. Ярославль, 28 декабря 2018 г.)* / под ред. А. Б. Ларичева. – Ярославль, 2018. – С. 120–124.
19. Захарченко, А. А. Оптимизация хирургического лечения больных раком дистальных отделов толстой кишки в условиях обтурационной толстокишечной непроходимости / А. А. Захарченко, А. С. Соляников, Ю. С. Винник, А. В. Попов // *Колопроктология*. – 2015. – № 1 (51). – С. 38–45.

20. Зурнаджянц, В. А. Хирургическое устройство для дренирования полостей с вязким неоднородным содержимым и газом / В. А. Зурнаджянц, К. Ю. Закаев, Г. Д. Одишелашвили, Э. А. Кчибеков, А. И. Гвоздюк, А. В. Коханов, М. Ю. Воронкова // Астраханский медицинский журнал. – 2018. – Т. 13, № 4. – С. 91–99.
21. Ильканич, А. Я. Консервативное лечение толстокишечной непроходимости опухолевого генеза / А. Я. Ильканич, В. В. Дарвин, С. В. Полозов // Колопроктология. – 2017. – № S3 (61). – С. 58.
22. Иоффе, А. Ю. Пути улучшения результатов хирургического лечения больных с декомпенсированной непроходимостью дистальных отделов левой половины толстой кишки / А. Ю. Иоффе, Г. В. Буренко, Н. М. Стець, В. Н. Перепада, А. П. Стеценко // Хирургия Украины. – 2016. – № 2 (58). – С. 90–93.
23. Калантаров, Т. К. Экспериментальное обоснование хирургической декомпрессии брюшной полости при кишечной непроходимости / Т. К. Калантаров, Д. В. Баженов, Э. К. Кавалерская, К. В. Бабаян // Перитонит от А до Я (Всероссийская школа) : мат-лы IX Всероссийской конференции общих хирургов с международным участием (г. Ярославль, 18–19 мая 2016 г.) / под ред. А. Б. Ларичева. – Ярославль : Аверс-Плюс, 2016. – С. 266–268.
24. Карпин, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 (заболеваемость и смертность) / А. Д. Карпин, В. В. Старинский, Г. В. Петрова. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена-филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2018. – 250 с.
25. Карпов, О. Э. Миниинвазивные навигационные технологии в многопрофильном медицинском учреждении : современное состояние и перспективы / О. Э. Карпов, П. С. Ветшев, С. В. Бруслик, Т. И. Свиридова, Д. С. Бруслик // Анналы хирургической гепатологии. – 2017. – Т. 22, № 1. – С. 100–111.
26. Кит, О. И. Первично-множественный колоректальный рак : возможности миниинвазивных оперативных вмешательств / О. И. Кит, Ю. А. Геворкян, Н. В. Солдаткина, Д. А. Харагезов, В. Е. Колесников, А. Г. Милакин // Колопроктология. – 2017. – № 1 (59). – С. 38–42.
27. Кит, О. И. Проблема колоректального рака в начале XXI века : достижения и перспективы / О. И. Кит // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2013. – № 3 (23). – С. 65–71.
28. Коровин, А. Я. Хирургическая тактика при опухолевой обтурационной толстокишечной непроходимости / А. Я. Коровин, И. В. Бочкарева, Д. В. Туркин, Е. Е. Породенко // Колопроктология. – 2016. – № S1 (55). – С. 64.
29. Костенко, Н. В. Кишечный лаваж как метод подготовки толстой кишки к обследованию и операциям : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Костенко. – М., 1998. – 19 с.
30. Луфт, В. М. Концепция «Быстрая Метаболическая Оптимизация» при предоперационной подготовке пациентов в абдоминальной хирургии / В. М. Луфт, А. В. Дмитриев // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 10. – С. 65–71.
31. Мельников, П. В. Обтурационная опухолевая толстокишечная непроходимость : первично-радикальная операция или миниинвазивная декомпрессия ободочной кишки? (обзор литературы) / П. В. Мельников, Е. Е. Ачкасов, С. Ф. Алекперов, О. А. Калачев, Д. Ю. Каннер // Колопроктология. – 2012. – № 2 (40). – С. 47–54.
32. Минимальные клинические рекомендации Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO). Редакторы русского перевода: С. А. Тюляндин, Д. А. Носов, Н. И. Переводчикова. – М. : Издательская группа РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2010. – 436 с.
33. Мударисов, Р. Р. Лапароскопическая хирургия при осложненном колоректальном раке / Р. Р. Мударисов, С. Р. Алиев, А. Х. Мнойн, А. И. Мусин // Колопроктология. – 2016. – № S1 (55). – С. 67.
34. Никифоров, П. В. Рак ободочной кишки – взгляд онкохирурга / П. В. Никифоров, Т. Н. Жарникова // Приоритетные направления организации онкологической службы в различных климатогеографических зонах : мат-лы Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию д-ра мед. наук, проф. Иванова Петра Михайловича (г. Якутск, 14 сентября 2018 г.). – СПб. : Реноме, 2018. – С. 103–106.
35. Ночевнова, И. В. Выбор способа декомпрессии желудочно-кишечного тракта при перитоните и острой кишечной непроходимости : дис. ... канд. мед. наук / И. В. Ночевнова. – Астрахань, 2004. – 147 с.
36. Овчинников, В. Ю. Роль и место современных методов визуализации в диагностике и лечении острой кишечной непроходимости, вызванной раком ободочной кишки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. Ю. Овчинников. – М., 2010. – 26 с.
37. Осипов, В. А. Оптимизация хирургического лечения больных колоректальным раком, осложненным острой толстокишечной непроходимостью, кровотечением и их сочетанием : автореф. дис. ... канд. мед. наук / В. А. Осипов. – СПб., 2014. – 25 с.
38. Петров, Д. И. Малоинвазивные методы временной декомпрессии ободочной кишки при обтурационной толстокишечной непроходимости : обзор литературы / Д. И. Петров, П. А. Ярцев, Д. А. Благовестнов, В. Д. Левитский, Б. Т. Цулеискири, И. И. Кирсанов, М. М. Рогаль // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н. В. Склифосовского. – 2019. – Т. 8, № 1. – С. 74–80. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-74-80.
39. Петров, Д. И. Результаты лечения больных с обтурационной толстокишечной непроходимостью с применением миниинвазивных методик / Д. И. Петров, А. А. Гуляев, П. А. Ярцев, Б. Т. Цулеискири, И. И. Кирсанов, В. Д. Левитский // Колопроктология. – 2017. – № S3 (61). – С. 62.

40. Помазкин, В. И. Влияние тактики лечения обтурационной опухолевой толстокишечной непроходимости на непосредственные результаты и качество жизни больных / В. И. Помазкин // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. – 2010. – Т. 169, № 5. – С. 62–65.
41. Помазкин, В. И. Лечение опухолевой толстокишечной непроходимости : взгляд колопроктолога / В. И. Помазкин // Колопроктология. – 2017. – № S3 (61). – С. 63.
42. Помазкин, В. И. О влиянии тактики лечения опухолевой толстокишечной непроходимости на отдаленные онкологические результаты / В. И. Помазкин // Колопроктология. – 2015. – № 3 (53). – С. 60–64.
43. Пугаев, А. В. Обтурационная опухолевая толстокишечная непроходимость / А. В. Пугаев, Е. Е. Ачкасов. – М. : Профиль, 2005. – 224 с.
44. Семенов, А. В. Методы декомпрессии кишечника при обтурирующем раке левых отделов толстой кишки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Семенов. – СПб., 2010. – 20 с.
45. Семенычева, Н. В. Опыт лечения острой обтурационной толстокишечной непроходимости с помощью установки колоректальных стентов / Н. В. Семенычева, А. В. Шабунин, Г. М. Чеченин, Е. В. Галаева, Л. Д. Равич, С. С. Лебедев, Ю. В. Баринов // Колопроктология. – 2014. – № S3 (49). – С. 75–76.
46. Сидоров, Д. В. Возможности применения лапароскопических технологий при лечении рака ободочной кишки в онкологической клинике / Д. В. Сидоров, Н. А. Гришин, М. В. Ложкин, А. А. Троицкий, Л. О. Петров // Колопроктология. – 2014. – № S3 (49). – С. 76.
47. Сизоненко, Н. А. Применение концепции Fast Track в хирургическом лечении больных колоректальным раком, осложненным острой обтурационной непроходимостью / Н. А. Сизоненко, Д. А. Суров, И. А. Соловьев, А. Е. Демко, О. В. Бабков, Г. В. Мартынова, А. М. Сергеева // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. – 2018. – Т. 13, № 2. – С. 62–67.
48. Тимербулатов, В. М. Обтурационная толстокишечная непроходимость : критерии показаний к операциям / В. М. Тимербулатов, Р. Р. Фаязов, Д. И. Мехдиев, Ш. В. Тимербулатов, Р. Н. Гареев // Колопроктология. – 2017. – № S3 (61). – С. 66.
49. Топузов, Э. Г. Рак ободочной кишки, осложненный кишечной непроходимостью : (Диагностика, лечение, реабилитация) / Э. Г. Топузов, Ю. В. Плотноков, М. А. Абдулаев. – СПб. : НПО ЦКТИ, 1997. – 154 с.
50. Тотиков, З. В. Лечение больных раком толстой кишки, осложненным острой кишечной непроходимостью (с комментарием) / З. В. Тотиков, В. З. Тотиков // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 3. – С. 17–23.
51. Халилов, З. Б. Возможности экстренной видеоэндоскопической хирургии рака ободочной кишки / З. Б. Халилов, А. Ю. Калинин, Р. Х. Азимов, И. С. Пантелеева, М. А. Чинников, Ф. С. Курбанов // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2017. – № 11. – С. 22–27.
52. Хитарьян, А. Г. Результаты использования саморасширяющихся стентов у больных колоректальным раком, осложненным острой непроходимостью кишечника / А. Г. Хитарьян, Е. Э. Глузов, И. А. Мизиев, И. О. Карпова, З. С. Болов, С. А. Ковалев, М. Е. Провоторов, О. В. Воронова // Колопроктология. – 2014. – № S3 (49). – С. 83.
53. Шабунин, А. В. Алгоритм хирургической помощи при осложненном колоректальном раке / А. В. Шабунин, З. А. Багателья // Колопроктология. – 2019. – Т. 18, № 1 (67). – С. 66–73.
54. Шабунин, А. В. Результаты внедрения этапного лечения колоректального рака, осложненного обтурационной кишечной непроходимостью, в стандарты хирургической помощи онкологическим больным г. Москвы / А. В. Шабунин, З. А. Багателья, А. В. Гугнин // Колопроктология. – 2018. – № 4 (66). – С. 7–15.
55. Щаева, С. Н. Пятилетняя канцерспецифическая выживаемость больных колоректальным раком, осложненным кишечной непроходимостью, перенесших экстренные хирургические вмешательства / С. Н. Щаева // Колопроктология. – 2018. – № 2S (64). – С. 47.
56. Эктов, В. Н. Интраоперационный толстокишечный лаваж в хирургическом лечении левосторонней обтурационной непроходимости опухолевой этиологии / В. Н. Эктов, А. А. Глухов, Т. Е. Шамаева, О. Е. Минаков // Колопроктология. – 2018. – № 2S (64). – С. 47–48.
57. Эктов, В. Н. Первичные межкишечные анастомозы в хирургическом лечении обтурационной толстокишечной непроходимости опухолевой этиологии / В. Н. Эктов, О. Е. Минаков, А. В. Куркин, В. А. Музальков // Колопроктология. – 2017. – S3 (61). – С. 69.
58. Amelung, F. J. A Population-Based Analysis of Three Treatment Modalities for Malignant Obstruction of the Proximal Colon : Acute Resection Versus Stent or Stoma as a Bridge to Surgery / F. J. Amelung, E. C. Consten, P. D. Siersema, P. J. Tanis // Ann. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 23, № 11. – P. 3660–3668.
59. Araki, Y. Endoscopic decompression procedure in acute obstructing colorectal cancer / Y. Araki, H. Isomoto, A. Matsumoto, A. Kaibara, M. Yasunaga, K. Hayashi, H. Yatsugi, K. Yamauchi // Endoscopy. – 2000. – Vol. 32, № 08. – P. 641–643. doi:10.1055/s-2000-9011.
60. Bonfante, P. Managing acute colorectal obstruction by «bridge stenting» to laparoscopic surgery : Our experience / P. Bonfante, L. D'Ambra, S. Berti, E. Falco, M. V. Cristoni, R. Briglia // World J. Gastrointest. Surg. – 2012. – Vol. 4, № 12. – P. 289–295. doi:10.4240/wjgs.v4.i12.289.
61. Jiang, J. Primary vs. delayed resection for obstructive left-sided colorectal cancer : impact of surgery on patient outcome / J. Jiang, Y. Lan, T. Lin, W. Chen, S. H. Yang, H. Wang, S. Chang, J. K. Lin // Dis. Colon Rectum. – 2008. – Vol. 51, № 3. – P. 306–311.

62. Kam, M. H. Systematic review of intraoperative colonic irrigation vs. manual decompression in obstructed left-sided colorectal emergencies / M. H. Kam, C. L. Tang, E. Chan, J. F. Lim, K. W. Eu // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2009. – Vol. 24, № 9. – P. 1031–1037.
63. Knight, A. L. Does stenting of left-sided colorectal cancer as a «bridge to surgery» adversely affect oncological outcomes? A comparison with nonobstructing elective left-sided colonic resections / A. L. Knight, V. Trompetas, M. P. Saunders, H. J. Anderson. // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2012. – Vol. 27, № 11. – P. 1509–1514. doi:10.1007/s00384-012-1513-8.
64. Öistämö, E. Emergency management with resection versus proximal stoma or stent treatment and planned resection in malignant left-sided colon obstruction / E. Öistämö, F. Hjern, L. Blomqvist, Y. Falkén, K. Pekkari, M. Abraham-Nordling // *World J. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 14, № 1. – P. 232–238. doi: 10.1186/s12957-016-0994-2.
65. Roig, J. V. Hartmann's operation : how often is it reversed and at what cost? A multicentre study / J. V. Roig, M. Cantos, Z. Balciscueta, N. Uribe, J. Espinosa, V. Roselló, R. García-Calvo, J. Hernandis, F. Landete // *Colorectal Dis.* – 2011. – vol. 13, № 12. – P. e396–402. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02738.x.
66. Sagar, J. Role of colonic stents in the management of colorectal cancers / J. Sagar // *World J. Gastrointest Endosc.* – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 198–204. doi: 10.4253/wjge.v8.i4.198.
67. Selinger, C. P. Long-term success of colonic stent insertion is influenced by indication but not by length of stent or site of obstruction / C. P. Selinger, J. Ramesh, D. F. Martin // *Int. J. Colorectal. Dis.* – 2011. – Vol. 26, № 2. – P. 215–218. doi:10.1007/s00384-010-1111-6
68. Soto, S. Endoscopic treatment of acute colorectal obstruction with self-expandable metallic stents / S. Soto, L. Lopez-Roses, A. Gonzales-Ramirez, A. Lancho, A. Santos, P. Olivencia // *Surg. Endosc.* – 2006. – Vol. 20, № 7. – P. 1072–1076. doi: 10.1007/s00464-005-0345-9.
69. Suarez, J. Long-term outcomes after stenting as a «bridge to surgery» for the management of acute obstruction secondary to colorectal cancer / J. Suarez, J. Jimenez-Perez // *World J. Gastrointest. Oncol.* – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 105–112.
70. Takeyama, H. Laparoscopic colectomy after self-expanding metallic stent placement through the ileocecal valve for right-sided malignant colonic obstruction : A case report / H. Takeyama, K. Danno, Y. Kogita, T. Nishigaki, M. Yamashita, M. Yamazaki, T. Yamakita, A. Nishihara, M. Hoshi, H. Taniguchi, M. Mizutani, I. Nakamichi, M. Yura, K. Ikeda, E. Kurokawa // *Asian J. Endosc. Surg.* – 2018 Aug. – Vol. 11, № 3. – P. 262–265.
71. Van Hooft, J. E. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction : a multicentre randomised trial / J. E. van Hooft, W. A. Bemelman, B. Oldenburg, A. W. Marinelli, M. F. Lutke Holzik, M. J. Grubben, M. A. Sprangers, M. G. Dijkgraaf, P. Fockens // *Lancet Oncol.* – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 344–352. doi:10.1016/S1470-2045(11)70035-3.
72. Zahid, A. How to decide on stent insertion or surgery in colorectal obstruction? / A. Zahid, C. J. Young // *World J. Gastrointest. Surg.* – 2016, Jan. – Vol. 8, № 1. – P. 84–89. doi: 10.4240/wjgs.v8.i1.84.

References

1. Alekperov S. F., Pugayev A. V., Kalachev O. A., Kanner D. Yu. Diagnostika i khirurgicheskoye lecheniye obturatsionnoy opukholevoy tolstokishechnoy neprokhodimosti [Diagnosis and surgical treatment of obstructive tumor colonic obstruction]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* [Surgery. Journal named after N.I. Pirogova], 2012, no. 11, pp. 38–44.
2. Aliyev S. A., Aliyev E. S. Kolorektal'nyy rak: zabolevayemost', smertnost', invalidnost', nekotoryye faktory riska [Colorectal cancer: incidence, mortality, disability, some risk factors]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* [Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov], 2007, vol. 165, no. 4, pp. 118–122.
3. Aliyev S. A., Aliyev E. S., Zeynalov B. M. Posleoperatsionnyye vnutribryushnyye oslozhneniya v khirurgii raka obodochnoy kishki, oslozhnennogo kishechnoy neprokhodimost'yu i perforatsiyey opukholi [Postoperative intra-abdominal complications in surgery of colon cancer complicated by tumor colonic obstruction and tumor perforation intestinal obstruction]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* [Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov.], 2015, vol. 174, no. 5, pp. 98–104.
4. Aliyev S. A., Zeynalov B. M., Aliyev E. S. Khirurgicheskoye lecheniye bol'nykh so stenoziruyushchim rakom levoy poloviny obodochnoy kishki [Surgical treatment of patients with stenotic cancer of the left half of the colon]. *Onkologiya. Zhurnal im. P.A. Gertsena* [Oncology. Magazine named after P.A. Herzen], 2017, vol. 6, no. 2, pp. 53–57.
5. Volostnikov Ye. V., Murav'yev A. V., Linchenko V. I. Ekstrennaya khirurgiya oslozhnennogo raka obodochnoy kishki: polnaya mezokolonektomiya i tsentral'naya perev'yazka sosudov [Emergency surgery of complicated colon cancer: complete mesocolonectomy and central vascular ligation]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2016, no. S1 (55), p. 56.
6. Galashev N. V., Makarov A. I., Mandroshchenko T. Yu., Svin'in S. L. Vybor taktiki khirurgicheskogo lecheniya obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti opukholevogo geneza riska [The choice of tactics for surgical treatment of obstructive colonic obstruction of tumor genesis]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2018, no. 2S (64), pp. 38–39.

7. Gareev R. N., Fayazov R. R., Mehdiev D. I., Timerbulatov Sh. V. Sposob dekompressii tolstoy kishki pri obturatsionnoy neprokhodimosti [The method of colon decompression in obstructive obstruction]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2017, no. S3 (61), pp. 55–56.
8. Glushkov N. I., Gorshenin T. L., Dulayeva S. K. Neposredstvennyye rezul'taty khirurgicheskogo lecheniya oslozhnennogo raka obodochnoy kishki u bol'nykh pozhilogo i starcheskogo vozrasta [Immediate results of surgical treatment of complicated colon cancer in elderly and senile patients]. *Uspekhi gerontologii* [Successes of gerontology], 2018, vol. 31, no. 4, pp. 574–580.
9. Denisenko V. L., Gain Yu. M. Lecheniye kolorektal'nogo raka, oslozhnennogo kishechnoy neprokhodimost'yu, s ispol'zovaniyem metodiki uskorennoy vyzdorovleniya [Treatment of colorectal cancer complicated by intestinal obstruction using an accelerated recovery technique]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova* [Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov], 2012, vol. 171, no. 5, pp. 69–72.
10. Dibirov M. D., Malyshev Ye. A., Dzhadzhiev A. B. Khirurgicheskaya taktika pri obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti opukholevogo geneza [Surgical tactics in obstructive colonic obstruction of tumor genesis]. *Klinicheskaya gerontologiya* [Clinical gerontology], 2008, vol. 14, no. 4, pp. 11–16.
11. Domarev L. V., Isayev A. I., Begov Z. M. Opyt endoskopicheskogo stentirovaniya tolstoy kishki pri obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti u lits s vysokim riskom [The experience of endoscopic stenting of the colon with obstructive colonic obstruction in patients with high risk]. *Infektsii v khirurgii* [Infections in surgery], 2017, vol. 15, no. 2, pp. 29–30.
12. Yermolov A. S., Yartsev P. A., Selina I. Ye., Tsuleiskiri B. T., Kirsanov I. I. Rezul'taty diagnostiki i lecheniya bol'nykh s oslozhnennym rakom obodochnoy kishki s primeneniym miniinvazivnykh metodik [Diagnostic and treatment results for patients with complicated colon cancer using minimally invasive techniques]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2014, no. S3 (49), p. 61.
13. Esin V. I., Mustafin D. G., Mustafin R. D., Vorob'yev A. I. Aktual'nye problemy khirurgicheskoy reabilitatsii bol'nykh kolorektal'nym rakom (po materialam oblastnogo koloproktologicheskogo tsentra) [Actual problems of surgical rehabilitation of patients with colorectal cancer (based on the materials of the regional coloproctology center)]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2009, vol. 4, no. 4, p. 13–20.
14. Esin V. I., Mustafina Yu. R. Neotlozhnaya rezektsiya tolstoy kishki s pervichnym vosstanovleniem kishechnoy nepreryvnosti [Emergency resection of the colon with primary restoration of intestinal continuity]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2011, vol. 6, no. 4, pp. 126–129.
15. Zakayev K. Yu., Zurnadzh'yants V. A., Gvozdyuk A. I., Khibekov E. A. Drenazh dlya drenirovaniya polostey s vyazkim, neodnorodnym sodержimym i gaza [Drainage for the drainage of cavities with viscous, inhomogeneous contents and gas]. *Patent RF for utility model*, no. 186128, 2019.
16. Zatevakhin I. I., Pasechnik I. N., Achkasov S. I., Gubaydullin R. R., Lyadov K. V., Protsenko D. N., Shelygin Yu. A., Tsitsiashvili M. Sh. Klinicheskiye rekomendatsii po vnedreniyu programmy uskorennoy vyzdorovleniya patsiyentov posle planovykh khirurgicheskikh vmeshatel'stv na obodochnoy kishke [Clinical recommendations for the implementation of the program for the accelerated recovery of patients after planned surgical interventions on the colon]. *Doktor.Ru* [Doctor.Ru], 2016, vol. 12-1, no. 129, pp. 8–21.
17. Zatevakhin I. I., Magomedova E. G., Pashkov D. I. Rak tolstoy kishki, oslozhnennyy obturatsionnoy kishechnoy neprokhodimost'yu [Colon cancer complicated by obstructive intestinal obstruction]. *Vestnik khirurgicheskoy gastroenterologii* [Bulletin of surgical gastroenterology], 2010, no. 2, pp. 30–34.
18. Zakharchenko A. A., Popov A. V., Vinnik Yu. S., Solyanikov A. S. Obturatsionnaya tolstokishechnaya neprokhodimost' na fone raka distal'nykh otdelov tolstoy kishki: vozmozhno li odnoetapnoye khirurgicheskoye lecheniye bez abdominal'noy kolostomii? [Obstructive colonic obstruction with cancer of the distal colon: is it possible to have one-stage surgical treatment without abdominal colostomy?]. *Materialy Vserossiyskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennaya 160-letiyu GBUZ AO «Gorodskaya bol'nitsa imeni N.A.Semashko» «Kharizma moyey khirurgii»* [Materials of the All-Russian Conference with international participation, dedicated to the 160th anniversary of the City Hospital named after N. A. Semashko. “Charisma of my surgery”. Yaroslavl, 28 December 2018]. Yaroslavl, 2018, pp. 120–124.
19. Zakharchenko A. A., Solyanikov A. S., Vinnik Yu. S., Popov A. V. Optimizatsiya khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh rakom distal'nykh otdelov tolstoy kishki v usloviyakh obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti [Optimization of the surgical treatment of patients with cancer of the distal colon in conditions of obstructive colonic obstruction]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2015, no. 1 (51), pp. 38–45.
20. Zurnadzh'yants V. A., Zakaev K. Yu., Odishelashvili G. D., Khibekov E. A., Gvozdyuk A. I., Kokhanov A. V., Voronkova M. Yu. Khirurgicheskoye ustroystvo dlya drenirovaniya polostey s vyazkim neodnorodnym sodержimym i gazom [Surgical device for draining of the cavities with viscous inhomogeneous content and gas]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2018, vol. 13, no. 4, pp. 91–99.
21. Il'kanich A. Ya., Darvin V. V., Polozov S. V. Konservativnoye lecheniye tolstokishechnoy neprokhodimosti opukholevogo geneza [Conservative treatment of colonic obstruction of tumor origin]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2017, no. S3 (61), p. 58.
22. Ioffe A. Yu., Burenko G. V., Stets' N. M., Perepadya V. N., Stetsenko A. P. Puti uluchsheniya rezul'tatov khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s dekompensirovannoy neprokhodimost'yu distal'nykh otdelov levoy poloviny tolstoy kishki [Ways to improve the results of surgical treatment of patients with decompensated obstruction of the distal parts of the left colon]. *Khirurgiya Ukrainy* [Surgery of Ukraine], 2010, no. 2, pp. 30–34.

23. Kalantarov T. K., Bazhenov D. V., Kavalerskaya E. K., Babayan K. V. Eksperimental'noye obosnovaniye khirurgicheskoy dekompressii bryushnoy polosti pri kishechnoy neprokhodimosti [Experimental substantiation of surgical decompression of the abdominal cavity with intestinal obstruction]. Materialy IX Vserossiyskoy konferentsii obshchikh khirurgov s mezhdunarodnym uchastiyem "Peritonit ot A do Ya" (Vserossiyskaya shkola) [Materials of the IX All-Russian Conference of General Surgeons with international participation. "Peritonitis from A to Z (All-Russian School)". Yaroslavl, 18–19 May 2016]. Yaroslavl, Avers-Plyus, 2016, pp. 266–268.
24. Karpin A. D., Starinsky V. V., Petrova G. V. Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2016 (zabolevayemost' i smertnost') [Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality)]. Moscow, Moscow Cancer Research Institute named after P.A. Herzen of the Ministry of Health of Russia, 2018, 250 p.
25. Karpov O. E., Vetshev P. S., Bruslik S. V., Sviridova T. I., Bruslik D. S. Miniinvazivnyye navigatsionnyye tekhnologii v mnogoprofil'nom meditsinskom uchrezhdenii: sovremennoye sostoyaniye i perspektivy [Minimally invasive navigation technologies in a multidisciplinary medical institution: current status and prospects]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of surgical hepatology], 2017, vol. 22, no. 1, pp. 100–111.
26. Kit O. I., Gevorkyan Yu. A., Soldatkina N. V., Kharagezov D. A., Kolesnikov V. E., Milakin A. G. Pervichno-mnozhestvennyy kolorektal'nyy rak: vozmozhnosti miniinvazivnykh operativnykh vmeshatel'stv [Primary multiple colorectal cancer: possibilities of minimally invasive surgical interventions]. Koloproktologiya [Coloproctology], 2017, no. 1 (59), pp. 38–42.
27. Kit O. I. Problema kolorektalnogo raka v nachale XXI veka: dostizheniya i perspektivy [The problem of colorectal cancer at the beginning of the XXI century: achievements and prospects]. Rossiyskiy zhurnal Gastroenterologii, Gepatologii, Koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology], 2013, no. 3 (23), pp. 65–71.
28. Korovin A. Ya., Bochkareva I. V., Turkin D. V., Porodenko E. E. Khirurgicheskaya taktika pri opukholevoy obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti [Surgical tactics for tumor obstructive colonic obstruction]. Koloproktologiya [Coloproctology], 2016, no. S1 (55), pp. 64.
29. Kostenko, N. V. Kishechnyy lavazh kak metod podgotovki tolstoy kishki k obsledovaniyu i operatsiyam: Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Intestinal lavage as a method of preparing the colon for examination and operations: Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2011, 19 p.
30. Luft V. M., Dmitriev A. V. Kontseptsiya «Bystraya Metabolicheskaya Optimizatsiya» pri predoperatsionnoy podgotovke patsiyentov v abdominal'noy khirurgii [The concept of "Fast Metabolic Optimization" in the preoperative preparation of patients in abdominal surgery]. Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova [Surgery. Journal named after N.I. Pirogov], 2017, no. 10, pp. 65–71.
31. Mel'nikov P. V., Achkasov E. E., Alekperov S. F., Kalachev O. A., Kanner D. Yu. Obturatsionnaya opukholevaya tolstokishechnaya neprokhodimost': pervichno-radikal'naya operatsiya ili miniinvazivnaya dekompressiya obodochnoy kishki? (obzor literatury) [Tumor obstruction obstruction: primary radical surgery or minimally invasive colon decompression? (literature review)]. Koloproktologiya [Coloproctology], 2012, no. 2 (40), pp. 47–54.
32. Tyulyandin S. A., Nosov D. A., Perevodchikova N. I. Minimal'nyye klinicheskiye rekomendatsii Yevropeyskogo Obshchestva Meditsinskoy Onkologii [Minimum clinical guidelines from the European Society of Medical Oncology (ESMO)]. Moscow: Publishing Group of the Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin Russian Academy of Medical Sciences, 2010, 436 p.
33. Mudarisov R. R., Aliev S. R., Mnoyan A. Kh., Musin A. I. Laparoskopicheskaya khirurgiya pri oslozhnennom kolorektal'nom rake [Laparoscopic surgery for complicated colorectal cancer]. Koloproktologiya [Coloproctology], 2016, no. S1 (55), p. 67.
34. Nikiforov P. V., Zharnikova T. N. Rak obodochnoy kishki – vzglyad onkokhirurga. [Colon cancer - the look of an oncological surgeon]. Materialy Mezhhregional'noy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennoy 80-letiyu doktora meditsinskikh nauk, professora Ivanova Petra Mikhaylovicha "Prioritetnyye napravleniya organizatsii onkologicheskoy sluzhby v razlichnykh klimatogeograficheskikh zonakh" [Materials of the interregional scientific-practical conference with international participation dedicated to the 80th anniversary of Doctor of Medical Sciences, Professor Ivanov Petr Mikhailovich "Priority directions for the organization of oncological services in various climatic and geographical areas". Yakutsk, 14 September 2018]. Saint Petersburg, Renome, 2018, pp. 103–106.
35. Nochevnova I. V. Vybora sposoba dekompressii zheludochno-kishechnogo trakta pri peritonite i ostroy kishechnoy neprokhodimosti: dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [The choice of a method of decompression of the gastrointestinal tract in case of peritonitis and acute intestinal obstruction: the dissertation of the Candidate of Medical Sciences]. Astrakhan, 2004, 147 p.
36. Ovchinnikov V. Yu. Rol' i mesto sovremennykh metodov vizualizatsii v diagnostike i lechenii ostroy kishechnoy neprokhodimosti, vyzvannoy rakom obodochnoy kishki: Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [The role and place of modern imaging methods in the diagnosis and treatment of acute intestinal obstruction caused by colon cancer: Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 26 p.
37. Osipov V. A. Optimizatsiya khirurgicheskogo lecheniya bol'nykh kolorektal'nyy rakom, oslozhnennym ostroy tolstokishechnoy neprokhodimost'yu, krvotecheniyem i ikh sochetaniyem: Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Optimization of surgical treatment of patients with colorectal cancer complicated by acute colonic obstruction, bleeding and their combination: Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. St. Petersburg, 2014, 25 p.

38. Petrov D. I., Yartsev P. A., Blagovestnov D. A., Levitsky V. D., Tsuleiskiri B. T., Kirsanov I. I., Rogal M. M. Maloinvazivnyye metody vremennoy dekompressii obodochnoy kishki pri obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti: obzor literatury [Minimally invasive methods of temporary decompression of the colon with obturation colonic obstruction: a literature review]. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch. Zhurnal imeni N.V. Sklifosovskogo* [Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care], 2019, vol. 8, no. 1, pp. 74–80. doi: 10.23934/2223-9022-2019-8-1-74-80.
39. Petrov D. I., Gulyaev A. A., Yartsev P. A., Tsuleiskiri B. T., Kirsanov I. I., Levitsky V. D. Rezul'taty lecheniya bol'nykh s obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimost'yu s primeneniye miniinvazivnykh metodik [The results of treatment of patients with obstructive colonic obstruction using minimally invasive techniques]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2017, no. S3 (61), p. 62.
40. Pomazkin V. I. Vliyaniye taktiki lecheniya obturatsionnoy opukholevoy tolstokishechnoy neprokhodimosti na neposredstvennyye rezul'taty i kachestvo zhizni bol'nykh [The effect of treatment tactics for obstructive tumor colonic obstruction on the immediate results and quality of life of patients]. *Vestnik khirurgii im. I.I. Grekova*. [Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov], 2010, vol. 169, no. 5, pp. 62–65.
41. Pomazkin V. I. Lecheniye opukholevoy tolstokishechnoy neprokhodimosti: vzglyad koloproktologa [Treatment of tumor colonic obstruction: a view of a coloproctologist]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2017, no. S3 (61), p. 63.
42. Pomazkin V. I. O vliyani taktiki lecheniya opukholevoy tolstokishechnoy neprokhodimosti na otdalennyye onkologicheskiye rezul'taty [On the effect of treatment tactics of tumor colonic obstruction on long-term oncological results]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2015, no. 3 (53), pp. 60–64.
43. Pugaev A. V., Achkasov E. E. Obturatsionnaya opukholevaya tolstokishechnaya neprokhodimost' [Obstructive tumor colonic obstruction]. Moscow, Profile, 2005, 224 p.
44. Semenov A. V. Metody dekompressii kishechnika pri obturiruyushchem rake levykh otdelov tolstoy kishki: Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Intestinal decompression methods for obstructive cancer of the left colon: Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2010, 20 p.
45. Semenycheva N. V., Shabunin A. V., Chechenin G. M., Galaeva E. V., Ravich L. D., Lebedev S. S., Barinov Yu. V. Opyt lecheniya ostroy obturatsionnoy tolstokishechnoy neprokhodimosti s pomoshch'yu ustanovki kolorektal'nykh stentov [Experience in the treatment of acute obstructive colonic obstruction with the installation of colorectal stents]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2014, no. S3 (49), pp. 75–76.
46. Sidorov D. V., Grishin N. A., Lozhkin M. V., Troitsky A. A., Petrov L. O. Vozmozhnosti primeneniya laparoskopicheskikh tekhnologiy pri lechenii raka obodochnoy kishki v onkologicheskoy klinike [Possibilities of using laparoscopic technologies in the treatment of colon cancer in an oncological clinic]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2014, no. S3 (49), p. 76.
47. Sizonenko N. A., Surov D. A., Solov'yev I. A., Demko A. E., Babkov O. V., Martynova G. V., Sergeyeva A. M. Primneniye kontseptsii Fast Track v khirurgicheskom lechenii bol'nykh kolorektal'nykh rakom, oslozhnennym ostroy obturatsionnoy neprokhodimost'yu [Application of the Fast Track concept in the surgical treatment of patients with colorectal cancer complicated by acute obstructive obstruction]. *Vestnik Natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova* [Bulletin of the National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov], 2018, vol. 13, no. 2, pp. 62–67.
48. Timerbulatov V. M., Fayazov R. R., Mehdiyev D. I., Timerbulatov Sh. V., Gareev R. N. Obturatsionnaya tolstokishechnaya neprokhodimost': kriterii pokazaniy k operatsiyam [Obstructive colonic obstruction: criteria for indications for operations]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2017, no. S3 (61), p. 66.
49. Topuzov E. G., Plotnikov Yu. V., Abdulaev M. A. Rak obodochnoy kishki, oslozhnennyy kishechnoy neprokhodimost'yu : (Diagnostika, lechenie, rehabilitatsiya) [Colon cancer complicated by intestinal obstruction: (Diagnosis, treatment, rehabilitation)]. Saint Petersburg, NPO CKTI, 1997, 154 p.
50. Totikov Z. V., Totikov V. Z. Lecheniye bol'nykh rakom tolstoy kishki, oslozhnennym ostroy kishechnoy neprokhodimost'yu (s kommentariyem [Treatment of patients with colon cancer complicated by acute intestinal obstruction (with comment)]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* [Surgery. Journal named after N.I. Pirogova], 2017, no. 3, pp. 17–23.
51. Khalilov Z. B., Kalinichenko A. Yu., Azimov R. Kh., Panteleeva I. S., Chinnikov M. A., Kurbanov F. S. Vozmozhnosti ekstrennoy videoendoskopicheskoy khirurgii raka obodochnoy kishki [Possibilities of emergency video endoscopic surgery of colon cancer]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* [Surgery. Journal named after N.I. Pirogova], 2017, no. 11, pp. 22–27.
52. Khitar'yan A. G., Glumov Ye. E., Miziyev I. A., Karpova I. O., Bolov Z. S., Kovalev S. A., Provotorov M. E., Voronova O. V. Rezul'taty ispol'zovaniya samorasshiryayushchikhsya stentov u bol'nykh kolorektal'nykh rakom, oslozhnennym ostroy neprokhodimost'yu kishechnika [The results of using self-expanding stents in patients with colorectal cancer complicated by acute bowel obstruction]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2014, no. S3 (49), p. 83.
53. Shabunin A. V., Bagatelia Z. A. Algoritm khirurgicheskoy pomoshchi pri oslozhnennom kolorektal'nom rake [Surgical care algorithm for complicated colorectal cancer]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2019, vol. 18, no. 1 (67), pp. 66–73.

54. Shabunin A. V., Bagatelia Z. A., Gugnin A. V. Rezul'taty vnedreniya etapnogo lecheniya kolorektal'nogo raka, oslozhnennogo obturatsionnoy kischechnoy neprokhodimost'yu, v standarty khirurgicheskoy pomoshchi onkologicheskim bol'nym g. Moskvy [The results of the introduction of the staged treatment of colorectal cancer complicated by obstructive intestinal obstruction into the standards of surgical care for cancer patients in Moscow]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2018, no. 4 (66), pp. 66–73.
55. Shchaeva S. N. Pyatiletnyaya kantserspetsificheskaya vyzhivayemost' bol'nykh kolorektal'nym rakom, oslozhnennym kischechnoy neprokhodimost'yu, perenesshikh ekstremnyye khirurgicheskiye vmeshatel'stva [Five-year cancer-specific survival of patients with colorectal cancer complicated by intestinal obstruction who underwent emergency surgical interventions]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2018, no. 2S (64), p. 47.
56. Ektov V. N., Glukhov A. A., Shamaeva T. E., Minakov O. E. Intraoperatsionnyy tolstokischechnyy lavazh v khirurgicheskom lechenii levostoronney obturatsionnoy neprokhodimosti opukholevoy etiologii [Intraoperative colonic lavage in the surgical treatment of left-sided obstructive obstruction of tumor etiology]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2018, no. 2S (64), pp. 47–48.
57. Ektov V. N., Minakov O. E., Kurkin A. V., Muzal'kov V. A. Pervichnyye mezhkischechnyye anastomozy v khirurgicheskom lechenii obturatsionnoy tolstokischechnoy neprokhodimosti opukholevoy etiologii [Primary interintestinal anastomoses in the surgical treatment of obstructive colonic obstruction of tumor etiology]. *Koloproktologiya* [Coloproctology], 2017, no. S3 (61), p. 69.
58. Amelung F. J., Consten E.C., Siersema P.D., Tanis P. J. A Population-Based Analysis of Three Treatment Modalities for Malignant Obstruction of the Proximal Colon: Acute Resection Versus Stent or Stoma as a Bridge to Surgery. *Ann. Surg. Oncol.*, 2016, vol. 23, no. 11, pp. 3660–3668.
59. Araki Y., Isomoto H., Matsumoto A., Kaibara A., Yasunaga M., Hayashi K., Yatsugi H., Yamauchi K. Endoscopic decompression procedure in acute obstructing colorectal cancer. *Endoscopy*. 2000, vol. 32, no. 08, pp. 641–643. doi: 10.1055/s-2000-9011.
60. Bonfante P., D'Ambra L., Berti S., Falco E., Cristoni M.V., Briglia R. Managing acute colorectal obstruction by «bridge stenting» to laparoscopic surgery: Our experience. *World J. Gastrointest. Surg.* 2012, vol. 4, no. 12, pp. 289–295. doi:10.4240/wjgs.v4.i12.289
61. Jiang J., Lan Y., Lin T., Chen W., Yang S. H., Wang H., Chang S., Lin J. K. Primary vs. delayed resection for obstructive left-sided colorectal cancer: impact of surgery on patient outcome. *Dis.Colon Rectum.*, 2008, vol. 51, no. 3, pp. 306–311.
62. Kam M. H., Tang C. L., Chan E., Lim J. F., Eu K. W. Systematic review of intraoperative colonic irrigation vs. manual decompression in obstructed left-sided colorectal emergencies. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2009, vol. 24, no. 9, p. 1031–1037.
63. Knight A. L., Trompetas V., Saunders M. P., Anderson H. J. Does stenting of left-sided colorectal cancer as a «bridge to surgery» adversely affect oncological outcomes? A comparison with nonobstructing elective left-sided colonic resections. *Int. J. Colorectal Dis.* 2012, vol. 27, no. 11, pp. 1509–1514. doi:10.1007/s00384-012-1513-8.
64. Öistämö E., Hjern F., Blomqvist L., Falkén Y., Pekkari K., Abraham-Nordling M. Emergency management with resection versus proximal stoma or stent treatment and planned resection in malignant left-sided colon obstruction. *World J. Surg.Oncol.*, 2016, Aug 30, vol. 14, no. 1, pp. 232–238. doi: 10.1186/s12957-016-0994-2.
65. Roig J. V., Cantos M., Balciscueta Z., Uribe N., Espinosa J., Roselló V., García-Calvo R., Hernandis J., Landeteet F. Hartmann's operation: how often is it reversed and at what cost? A multicentre study. *Colorectal Dis.*, 2011, vol. 13, no. 12, pp. 396–402. doi: 10.1111/j.1463-1318.2011.02738.x.
66. Sagar J. Role of colonic stents in the management of colorectal cancers. *World J. Gastrointest Endosc.*, 2016, vol. 8, no. 4, pp. 198–204. doi: 10.4253/wjge.v8.i4.198.
67. Selinger C. P., Ramesh J., Martin D. F. Long-term success of colonic stent insertion is influenced by indication but not by length of stent or site of obstruction. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2011, vol. 26, no. 2, pp. 215–218. doi:10.1007/s00384-010-1111-6
68. Soto S., Lopez-Roses L., Gonzales-Ramirez A., Lancho A., Santos A., Olivencia P. Endoscopic treatment of acute colorectal obstruction with self-expandable metallic stents. *Surg. Endosc.*, 2006, vol. 20, no. 7, pp. 1072–1076. doi:10.1007/s00464-005-0345-9
69. Suarez J., Jimenez-Perez J. Long-term outcomes after stenting as a «bridge to surgery» for the management of acute obstruction secondary to colorectal cancer. *World J. Gastrointest. Oncol.*, 2016, vol. 8, no. 1, pp. 105–112.
70. Takeyama H., Danno K., Kogita Y., Nishigaki T., Yamashita M., Yamazaki M., Yamakita T., Nishihara A., Hoshi M., Taniguchi H., Mizutani M., Nakamichi I., Yura M., Ikeda K., Kurokawa E. Laparoscopic colectomy after self-expanding metallic stent placement through the ileocecal valve for right-sided malignant colonic obstruction: A case report. *Asian J. Endosc. Surg.*, 2018, vol. 11, no. 3, pp. 262–265.
71. Van Hooft J. E., Bemelman W. A., Oldenburg B., Marinelli A. W., Lutke Holzik M. F., Grubben M. J., Sprangers M. A., Dijkgraaf M. G., Fockens P. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: a multicentre randomised trial. *Lancet Oncol.*, 2011, vol. 12, no. 4, pp. 344–352. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70035-3.
72. Zahid A., Young C.J. How to decide on stent insertion or surgery in colorectal obstruction? *World J. Gastrointest. Surg.*, 2016, Jan, vol. 8, no. 1, pp. 84–89. doi: 10.4240/wjgs.v8.i1.84.

УДК 616.211-002-056.3-053.3

DOI 10.17021/2021.16.1.32.45

© Е.И. Каширская, А.В. Каширский, М.В. Штепо, 2021

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АЛЛЕРГИЧЕСКОМ РИНИТЕ У ДЕТЕЙ

Каширская Елена Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-861-13-75, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Каширский Алексей Владимирович, студент IV курса педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России. Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-557-44-56, e-mail: alekseikashirski@mail.ru.

Штепо Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры сестринского дела и ухода за больными, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-861-13-75, e-mail: mshtepo@mail.ru.

Представлен обзор последних литературных данных по проблеме аллергического ринита у детей. Обоснованы современные взгляды на причины, факторы риска заболевания, патогенетические механизмы развития аллергического ринита, критерии классификации и номенклатура данной патологии. Рассмотрены современные представления и подходы к диагностике и терапии аллергического ринита у детей.

Ключевые слова: *аллергический ринит, аллергические заболевания, дети, аллергия, атопия.*

MODERN CONCEPTS OF ALLERGIC RHINITIS IN CHILDREN

Kashirskaya Elena I., Dr. Sci (Med.), Head of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya, St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-861-13-75, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Kashirskiy Aleksey V., 4th year student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya, St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-557-44-56, e-mail: alekseikashirski@mail.ru.

Shtepo Marina V., Cand. Sci (Med.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya, St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-861-13-75, e-mail: mshtepo@mail.ru.

The article provides an overview of the latest literature data on the problem of allergic rhinitis in children. Modern views on the causes, risk factors of the disease, pathogenetic mechanisms of the development of allergic rhinitis, classification criteria and the nomenclature of this pathology are substantiated. Modern concepts and approaches to the diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children are considered.

Key words: *allergic rhinitis, allergic diseases, children, allergy, atopy.*

В последнее время во всем мире ежегодно наблюдается рост аллергической заболеваемости [14]. Свежие научные данные говорят о том, что увеличение уровня аллергической патологии продолжится. Вероятно, возникновение новых аллергенов (профессиональные аллергены, аллергены с перекрестной реактивностью, генетически модифицированные продукты и др.) приведет к более тяжелому течению заболевания и частым обострениям [9, 16].

Немецкий педиатр С. Pirquet в 1906 г. впервые ввел в медицинскую практику термин «аллергия», позже новую группу заболеваний стали называть «аллергические» [16].

Сегодня аллергические реакции рассматриваются как многофакторные, гетерогенные нарушения, вызванные взаимодействием экологических и генетических факторов, которые могут проявляться в различных органах (типичные аллергические симптомы включают в себя астму, риноконъюнктивит, желудочно-кишечные симптомы и поражения кожи), а также в любой возрастной группе [45]. Факторы окружающей среды в сочетании с генетической предрасположенностью пациента способствуют развитию так называемых внешних форм астмы или атопического дерматита, которые сопровождаются сенсibilizацией к данным факторам и наличием антигенспецифических сывороточных IgE [52]. Несмотря на то, что атопические заболевания являются результатом взаимодействия

индивидуальной генетической восприимчивости с факторами окружающей среды, генетический вклад в генез развития аллергических заболеваний оценивается более чем в 50 %, с оценками наследуемости от 36 до 79 % [50, 65].

По мнению Европейской Академии аллергологии и клинической иммунологии (ЕААСИ), аллергия [46] (аллергическая гиперчувствительность (с определенным или предполагаемым иммунологическим механизмом)) может быть классифицирована как либо IgE-опосредованная, либо не-IgE-опосредованная реакция, причем последнее связано со специфическим ответом Т-клеток, как и при контактном дерматите. IgE-опосредованный механизм связан с атопией и может трактоваться как личная или внутрисемейная приверженность к выработке IgE-антител, связанная с введением низких доз аллергенов, а также возникновением характерных для астмы риноконъюнктивита или экземы/дерматита симптомов.

В настоящее время в практическом медицинском значении термин «аллергия» используется для определения аллергических заболеваний (поллиноз, аллергический ринит (АР), бронхиальная астма (БА), аллергодерматозы и др.). Одной из самых распространенных нозологий из числа аллергических является АР. В медицинской литературе XIX века это заболевание называли «сезонный аллергический ринит», «сенная лихорадка», «весенний катар». Однако недавно АР был назван эпидемией постиндустриальной революции, поскольку его распространенность резко, особенно в последние два десятилетия, возросла [60]. По данным разных исследователей, заболеваемость АР в общей популяции составляет от 7,5 до 30 % [32] и продолжает увеличиваться [39, 74], а среди детей приближается к 40 % [33]. В Америке АР страдают до 9–16 % жителей страны, данная нозология лидирует среди всех аллергических заболеваний [47]. Последние исследования, проведенные в развитых странах, показали, что каждый шестой человек страдает от АР [60]. В промышленно развитых странах распространение АР достигает 40 % [49]. Однако эти цифры являются весьма приблизительными и не отражают действительности, поскольку больные с данной патологией зачастую не обращаются за помощью, что также затрудняет диагностику и лечение АР. Темпы прироста данной нозологии также впечатляют. Крупное национальное исследование, проведенное в Англии в период с 2001 по 2005 г., выявило увеличение показателя как заболеваемости (на 33 %), так и распространенности (на 43 %) АР в общей популяции [41]. В США с 1994 по 2002 г. число пациентов с АР в возрасте от 13 до 14 лет повысилось с 13 до 19 % [25]. Исследования ученых мирового уровня прогнозируют рост числа АР у детей. Если настоящий темп прироста данной патологии сохранится, то соотношение детей, не имеющих АР, и детей с АР будет равняться 1 : 3 [39].

В России частота встречаемости АР в общей популяции колеблется от 18 до 38 %, однако наибольшее число случаев отмечается у детей раннего школьного возраста [6]. Самая низкая распространенность АР встречается в возрасте до 5 лет [4]. По данным отечественных авторов, среди детского населения России распространенность АР варьирует в зависимости от областей страны от 10 до 40 %. При этом чаще АР отмечается у мальчиков [3, 5, 11, 12, 27].

Как правило, дебют АР происходит в детском возрасте. Чаще у 70 % пациентов заболевание дебютирует до 6 лет, у 50 % из них на постановку диагноза требуется еще 5–6 лет [66]. В большинстве случаев сенсибилизация предшествует развитию АР, у более половины детей, не имеющих симптомов АР в возрасте 4 лет, они появляются к 8 годам [75]. Так, по материалам Международного исследования по астме и аллергии (ISAAC), АР отмечается у 8,5 % детей в возрасте от 6 до 7 лет [25, 31].

АР не только затрагивает младшие детские слои населения, но и является частой хронической нозологией, в том числе и в возрасте 10–17 лет. Диагноз АР имеют 14,6 % подростков в возрасте от 13 до 14 лет [31, 78]. В Европе распространенность АР у детей в возрасте от 12 до 15 лет составляет от 15,1 до 37,8 % [62], а в США 24,8 % детей от 14 до 17 лет страдают данной патологией [44]. По данным исследования, проведенного в 2008–2009 гг. [34], частота встречаемости симптомов АР у подростков 15–18 лет, проживающих в Европе, находится на отметке 34,2 %. При доскональном изучении в 10,4 % случаев диагноз АР был подтвержден, что превышает статистические сведения в 2 раза. Данные об увеличении распространенности АР в подростковой среде нашли подтверждение и в ряде других исследований [48]. Вместе с тем недавние научные изыскания корейских ученых позволили доказать, что симптоматика АР снижается или проявляется менее четко по мере взросления ранее сенсибилизированных детей. Доля симптомов ринита у учащихся начальной, средней и старшей школы уменьшается с возрастом с 58,80 и 52,90 до 49,70 %, соответственно ($p = 0,047$), таким образом, усиливается субклинический АР [69].

Несмотря на то, что АР нельзя отнести к тяжело протекающим заболеваниям и нозологиям, снижающим количественный показатель жизни человека, эта патология однозначно влияет

на качество жизни пациента и является предвестником и основой для развития тяжелых хронических респираторных заболеваний [27]. Известно, что АР зачастую предшествует развитию БА, являясь, таким образом, серьезным потенциальным фоном для ее формирования [41, 61]. Так, у 45–69 % больных с АР в дальнейшем появляются симптомы БА. До 40 % пациентов с АР болеют астмой [45]. Исследование французских врачей показало, что большинство современных астматиков как с АР, так и без него имеют неконтролируемую БА и нуждаются в лечении, требующем коррекции [63]). В 25 % случаев пациенты с АР имеют назальные полипы, тогда как в общей популяции данный показатель фиксируется ниже в 4–5 раз [43].

У 60–70 % детей, страдающих БА, определяются проявления АР. Вместе с тем у детей с АР в 70 % случаев диагностируются проблемы с околоносовыми пазухами, в 30–40 % – аденоидиты, в 10 % – заболевания гортани, в 16,5–30 % – рецидивирующие и экссудативные средние отиты, что в 2 раза больше данного показателя у пациентов без изучаемой патологии [8, 10, 41].

АР – нозология, для которой характерно IgE-опосредованное воспаление слизистой полости носа, развивающееся под действием аллергенов, а также наличие ежедневно проявляющихся в течение часа и более хотя бы двух из следующих симптомов: заложенность носа, выделения из носа, чихание, зуд в полости носа [1, 2, 3, 4, 15, 32].

Развитию АР, как и любой другой IgE-опосредованной аллергической патологии, предшествует сложное взаимодействие между генетической предрасположенностью и воздействием различных факторов окружающей среды. Наиболее важными составляющими в этой диаде являются аллерген и наследственный компонент, что подтверждено сегрегационными и близнецовыми методами исследования. С генетической точки зрения считается, что болезнь может быть результатом взаимодействия различных генетических изменений, каждое из которых вносит свой вклад в небольшой дефект. В последние годы значительное внимание ученых сосредоточено на генах, которые могут быть связаны с АР. Проведен ряд геномных поисков, которые дали возможность выявить различные хромосомные ассоциации, наиболее часто повторяющиеся из которых включают в себя хромосомы 2, 3, 4 и 9. Также были проведены исследования однонуклеотидного полиморфизма с участием генов, кодирующих молекулы хемокинов, интерлейкинов и их рецепторов, пероксидазы эозинофилов и лейкотриенов, которые участвуют в патогенезе АР [39]. Данные исследования продиктованы весомым значением различных медиаторов в развитии аллергических реакций. К таковым можно отнести лейкотриены, биогенные амины (гистамин, серотонин), простагландины, хемотаксические факторы, кинины, катионические протеины.

Воспалительный процесс в слизистой оболочке носа при АР, как правило, является IgE-опосредованным и сопровождается характерными изменениями эпителия слизистой оболочки носовой полости [14]. Отмечается метаплазия бокаловидных клеток, слущивание эпителия, снижение числа клеток с подвижными ресничками, потеря ресничек эпителиальными клетками, инфильтрация слизистой оболочки клетками воспаления, утолщение базальной мембраны [76]. При сочетании АР и БА у детей появляются нарушения в работе цилиарного эпителия. Отмечается пульсирующее, спастическое или хаотичное движение, а также уменьшение количества клеток с подвижными ресничками [22]. Таким образом, с патофизиологической точки зрения аллергия представляет собой достаточно сложную последовательность реакций в ответ на контакт с аллергеном. Однако первичной и основополагающей остается продукция аллерген-специфических IgE и их связывание с рецепторами на поверхности тучных клеток и базофилов. При этом Т-хелперы (CD4-лимфоциты) играют ключевую роль в инициации и организации иммунного ответа путем секреции таких цитокинов, как интерлейкины (ИЛ) 4, 5, 10 и 13 [71]. Вслед за этим ИЛ-4 стимулирует высвобождение IgE, тот, в свою очередь, связывается с тучными клетками через специфические рецепторы на их поверхности, происходит высвобождение медиаторов воспаления (гистамина, фактора некроза опухоли, лейкотриена С₄ и простагландина D₂). Выход гистамина в слизистой оболочке верхних отделов дыхательных путей вызывает появление ранних симптомов аллергии: ринорею, зуд и чихание [79]. Предназначением медиаторов воспаления является стимуляция притока к очагу воспаления эозинофилов, CD4-лимфоцитов (Т-хелперов) и базофилов, что клинически приводит к возникновению поздних симптомов АР, таких как назальная обструкция. CD4⁺-Т-лимфоциты также представляют собой основную источник ИЛ-5. В свою очередь, ИЛ-5 стимулирует эозинопоэз и миграцию эозинофилов к слизистой оболочке полости носа, а, следовательно, развитие эозинофильного воспаления. Такой механизм развития событий с наличием как IgE-специфического, так и эозинофильного воспаления является типичным и диагностически значимым для АР и позволяет при необходимости провести дифференциальную диагностику с другими патологическими процессами в слизистой оболочке полости

носа и околоносовых пазух [68].

Применительно к номенклатуре заболевания, если в прежние годы выделяли сезонный, круглогодичный, профессиональный АР, то в последнее время АР делят на интермиттирующий и персистирующий (легкой, среднетяжелой, тяжелой степени) в зависимости от изменений качества жизни больного [8]. При этом необходимо отметить период болезни (обострение или ремиссия) и следует полагаться на следующие критерии [14]:

- *Этиология заболевания (аллерген, вызвавший проявления)*. Причинный аллерген может быть сезонным, как, например, пыльца растений, или постоянно присутствующим в окружающем пространстве, как, например, клещи домашней пыли, шерсть домашних животных, плесень, либо эпизодическим, кратковременно воздействующим. Исследование кожных проб, проведенное в 2009–2013 гг. в Бангкоке у 2010 детей с астмой и/или АР, выявило *Dermatophagoides pteronyssinus* (пылевые клещи) и *Dermatophagoides farinae* (клещ домашней пыли) как наиболее частые причины сенсибилизации к аэроаллергенам у 82,4 и 76,5 % детей, соответственно, далее по частоте встречаемости у 43,5 % детей следовал аллерген американского таракана [72]. Исследования по изучению влияния климата на течение и проявления АР выявили, что с повышением температуры и концентрации углекислого газа в окружающей среде происходит более активное образование пыльцы, в частности амброзии полыннолистной, и увеличение длительности пыления, что позволяет растению распространяться в более северные районы и, следовательно, становится значимым в развитии АР аллергеном на большем пространстве и более длительное время [67, 81].

- *Длительность проявлений заболевания*. Наличие симптомов АР менее 4 дней в неделю или меньше 1 месяца в течение года является определяющим критерием при постановке интермиттирующего АР; более продолжительная симптоматика характерна для персистирующего АР [74].

- *Тяжесть течения заболевания*: легкая, средняя и тяжелая в зависимости от изменений следующих показателей качества жизни: а) ежедневные занятия спортом, б) посещение школы, в) сон, г) необходимость терапии, по мнению пациента [34].

- *Патофизиологический критерий*. С патофизиологической точки зрения чаще встречается IgE-опосредованный АР (> 90 % случаев), реже – не-IgE-опосредованный АР, патогенез которого связан с IgG-антителами, Т-лимфоцитами и/или эозинофилами [40]. При АР с IgE-опосредованным типом выявляются высокие титры специфического IgE и положительные кожные тесты [14]. Так, ранее упомянутое исследование тайландских ученых показало положительные результаты кожных проб у 58,2 % детей с астмой и 60,5 % детей с астмой и/или АР. Полисенсибилизация к аэроаллергенам была обнаружена у 67,5 % больных астмой и 67,0 % больных АР с положительными кожными пробами [72]. У лиц, страдающих АР и имеющих отрицательные аллерготесты, определяются специфические IgE в назальном секрете [59].

Как правило, основой для постановки диагноза АР являются данные анамнеза, наличие специфических симптомов заболевания и выявление титра специфического IgE и значимых аллергенов при проведении аллергопроб [4, 66]. Среди наиболее часто встречающихся симптомов АР необходимо отметить зуд и чихание, ринорею, затруднение носового дыхания. Нередко проявления АР могут сопровождаться симптомами аллергического конъюнктивита: зудом, покраснением глаз, припухлостью век [35, 36].

При хронической обструкции, связанной с длительным заболеванием или тяжелым острым течением АР, у детей формируется так называемое «аллергическое лицо» с характерными симптомами в виде нарушения развития лицевого черепа, неправильного прикуса, дугообразного неба, уплощения моляров и темных кругов под глазами. В результате постоянного потирания кончика носа у детей образуется поперечная складка на спинке носа, называемая «аллергическим салютом» [23].

Несмотря на кажущуюся безобидность данного заболевания в отношении количественного показателя жизни, качество жизни при АР существенно страдает. Симптомы ринита влияют на эмоциональный фон, активность, успеваемость ребенка в школе [51, 53]. Заболевание вызывает усталость, раздражительность, нервозность и депрессию [27, 38]. Симптомы АР вносят негативизм в повседневную деятельность, работу и учебу, приводят к нарушению практических навыков и сна [15, 57]. Особенно значительные нарушения сна отмечаются у пациентов с обструктивным апноэ во сне [54]. Ряд ученых описывает серьезные нарушения когнитивных способностей у детей и подростков с АР [17, 34], низкую успеваемость в школе [41], что сочетается с пропусками занятий [29].

При обследовании детей с АР путем риноскопии [18, 31] выявляется бледная или цианотично-серая, отечная слизистая оболочка со слизистым или водянистым секретом.

В качестве лабораторных методов исследования рекомендуется определить сенсibilизирующие аллергены с помощью кожного теста и уровень специфических антител класса IgE (sIgE). В случае наличия противопоказаний к проведению кожного теста (возраст менее 2 лет, обострение аллергопатологии, прием антигистаминных препаратов) следует отдать предпочтение исследованию уровня sIgE. Отсутствие заметной общей специфической реакции не отменяет диагноза АР, поскольку при данном заболевании вероятно очаговое образование IgE в слизистой оболочке носа. Вместе с тем вопрос о возможности возникновения подобного рода эффекта у детей остается открытым [42].

Такой метод исследования, как назальный тест на эозинофилию, бесспорно, является доступной и недорогой процедурой, но его использование в качестве скрининг-анализа у больных с АР является спорным моментом в диагностике АР [30] и для рутинного применения не рекомендуется. Это связано с тем, что положительный назальный тест на эозинофилию может наблюдаться и при ряде других нозологий (БА, полипоз носа, неаллергический ринит). Также низкую информативность в диагностическом плане несет определение количества эозинофилов в общем анализе крови и исследование уровня общего IgE в крови [18, 42].

В плане дифференциальной диагностики необходимо расширить круг заболеваний, имеющих схожую неспецифическую симптоматику с АР. Это могут быть банальные острые респираторные вирусные инфекции либо вазомоторный или неаллергический ринит с эозинофильным синдромом [13, 34, 59].

Наличие двух симптомов из числа следующих: ринорея, зуд в носу, назальная обструкция, чихание, является основанием для предварительного диагноза АР. Аллергический конъюнктивит также не исключает, а чаще подтверждает диагноз АР, поскольку при контакте аллергена со слизистой оболочкой конъюнктивы происходит активация назоокулярного рефлекса глаза. Подобная реакция отмечается у 50–70 % пациентов с АР, что помогает в диагностике АР [37, 55]. Сбор наследственного, семейного, аллергологического анамнеза, изучение клинических симптомов и течения заболевания завершают общую картину болезни и способствуют постановке точного диагноза. Кроме того, сведения о нерациональном использовании деконгестантов, положительный результат при применении антигистаминных препаратов, кромонов и/или топических глюкокортикостероидов вносят весомый вклад в процедуру дифференциальной диагностики. Вместе с тем обязательными были и остаются фундаментальные назначения в виде общего анализа крови, консультации ЛОР-врача и аллерголога, которые в дальнейшем помогают определить перечень дополнительных специальных назначений. Аллергологическое обследование и риноскопия ставят окончательную точку в определении диагноза [13].

Переходя к терапевтическим основам изучаемой нозологии, стоит отметить, что, к сожалению, до настоящего времени основная проблема заключается в том, что методов полного излечения от АР не существует [27]. В связи с этим еще в 2007 г. палата лордов по аллергическим исследованиям Англии обратила внимание на ключевой вопрос, касающийся качества лечения и контроля симптомов заболевания у пациентов с АР. Для решения этой проблемы были разработаны рекомендации, требующие неукоснительного выполнения и направленные на снижение вероятности возникновения заболевания. Первое – постоянный мониторинг аллергических заболеваний; второе – призыв к дальнейшим исследованиям, в том числе направленным на изучение воздействия окружающей среды на развитие аллергии; третье – анализ мер поддержки и наблюдения детей с АР; четвертое – подготовка учителей к работе с детьми, страдающими аллергическими заболеваниями; пятое – оказание помощи лицам с профессиональной аллергией и их возвращение к работе [41].

Следует признать, что, поскольку нельзя полностью нивелировать контакт больного с аллергеном, то и провести санацию до полного выздоровления пациента не представляется возможным. По крайней мере, существующие методы лечения не позволяют достичь полного выздоровления, а дают лишь возможность в той или иной степени контролировать симптоматику заболевания [27]. В связи с этим основная цель современного лечения АР у детей направлена на достижение контроля над заболеванием и улучшение качества жизни пациента [3, 31, 32].

В России решению данной проблемы посвящена научно-практическая программа РАДАР, изданная в 2014, 2017 и в 2020 гг. Программа содержит литературный обзор современных данных и согласительных документов по проблеме АР у детей. Первые шаги, сделанные в 2014 г. по программе РАДАР, позволили избежать ошибок в диагностике и лечении АР у детей, изменить подходы в лечении путем уменьшения числа оперативных вмешательств и улучшить качество оказания медицинской помощи детям [24]. В настоящее время, согласно программе РАДАР от 2020 г. и международным согласительным документам, изменен медикаментозный подход в лечении АР, представляющий собой ступенчатый алгоритм фармакотерапии и включающий в себя комплекс терапевтических мер [19, 20, 21]:

- ограничение контакта с патогенетически значимыми аллергенами;
- медикаментозную терапию;
- специфическую (аллергенспецифическую) иммунотерапию;
- образовательные программы (школы) по обучению пациента и членов его семьи [4, 64].

Кроме того, в основных документах, посвященных АР, выделяются хирургические подходы в терапии заболевания [34, 58, 70].

Таким образом, современная терапия АР направлена, прежде всего, на профилактику и нивелирование острых симптомов АР [2] и включает в себя антигистаминные препараты, интраназальные и/или системные глюкокортикоиды [28], антагонисты лейкотриеновых рецепторов, назальные деконгестанты и увлажняющие средства. Последние научные данные о механизме заболевания и основах его патогенеза позволили внести коррективы в стратегические подходы к лечению, применить современные препараты, тем самым добиться повышения эффективности терапии. Использование ступенчатого алгоритма лечения с учетом форм и тяжести АР предоставило возможность применить индивидуальный подход в терапии заболевания [4, 7].

Употребление доступных эффективных лекарств (местные кортикостероиды, антигистаминные препараты, кромогликат натрия) следует начинать за несколько недель до начала сезона пыльцы, чтобы предотвратить накопление аллергенов [60]. Современные исследования на предмет использования в качестве монотерапии современных интраназальных глюкокортикостероидных препаратов выявили, что по эффективности купирования проявлений АР местные глюкокортикоиды превосходят антигистаминные препараты второго поколения, предупреждают развитие осложнений и хронизацию заболевания, что повышает эффективность и безопасность терапии [35, 36]. Однако побочные эффекты большинства лекарственных средств ограничивают их использование у детей. В такой ситуации для предупреждения или ослабления симптомов заболевания наиболее целесообразным считается создание механического барьера, препятствующего проникновению аллергенов на слизистую полости носа [26].

Однако терапия АР не должна быть сведена лишь к купированию симптомов и аллергической реакции. Необходимо добиться изменения иммунного статуса пациента. В этом может помочь прежде всего специфическая иммунотерапия, которая направлена на полную элиминацию разрешающих факторов или стойкое торможение готовности организма к аллергическим реакциям [2].

Специфическая иммунотерапия – единственный метод лечения аллергического ринита с долгосрочным эффектом, использование которого приводит к положительным результатам в виде более медленного прогрессирования и улучшения качества жизни у пациентов с АР. В частности, у больных повышается активность, улучшаются сон, настроение и способность принимать решение, уменьшаются назальные и глазные симптомы [57, 80].

Исследования последних лет показали, что в лечении АР могут быть полезны пробиотики. Их применение ассоциируется со снижением антиген-специфического IgE, уменьшением симптомов и улучшением качества жизни у пациентов с АР [77]. Есть данные, полученные на животных моделях и *in vitro* исследованиях, которые показывают, что микробиота кишечника модулирует иммунное программирование, способствует оральной толерантности и является важным ингибитором развития аллергического фенотипа. Считается, что лактобациллы, в частности *Lactobacillus salivarius*, вызывают реакции с участием клеток Th1, уменьшают симптомы ринита, снижают потребность в применении лекарственных препаратов и опосредовано улучшают течение АР [56, 73, 77]. Однако полученные данные требуют дополнительного изучения из-за неоднородности исследований и различия показателей результатов [77].

Резюмируя вышеизложенное необходимо отметить, следующее. Согласно современным исследованиям аллергический ринит как патология детского возраста не теряет своей актуальности и, видимо, с развитием индустриализации социума будет только прогрессировать. По прогнозам ученых появление новых аллергенов приведет к утяжелению течения и частым обострениям заболевания. Новые данные, полученные в результате изучения патогенетических и патофизиологических основ данного заболевания, открывают перспективы для разработки терапевтических подходов и вариантов сдерживания развития аллергического ринита у детей. Человечество, технический процесс и его составляющие, безусловно, будут развиваться, вызывая появление новых аллергенов, в связи с этим медицинскому и научному сообществу необходимо консолидировать и направить усилия на разработку технологий по профилактике аллергопатологии и созданию механизмов толерантности к аллергенам.

Список литературы

1. Аллергический ринит : клинические рекомендации. – М. : Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2018. – 23 с.
2. Асманов, А. И. Современные представления об аллергическом рините у детей : диагностика, дифференциальная диагностика, методы комплексной терапии / А. И. Асманов, Д. Б. Мунблит // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 3. – С. 80–87.
3. Баранов, А. А. Аллергический ринит у детей : принципы своевременной диагностики и эффективной терапии. Краткий обзор клинических рекомендаций / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина, О. М. Курбачева, Г. А. Новик, Ф. И. Петровский, Е. А. Вишнева, А. А. Алексеева, Л. Р. Селимзянова // Педиатрическая фармакология. – 2017. – Т. 14, № 4. – С. 272–282. doi: 10.15690/pf.v14i4.1758.
4. Баранов, А. А. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с аллергическим ринитом / А. А. Баранов, Л. С. Намазова-Баранова, Р. М. Хаитов, Н. И. Ильина, О. М. Курбачева, Г. А. Новик, Ф. И. Петровский, Е. А. Вишнева, А. А. Алексеева, Л. Р. Селимзянова. – М. : Министерство здравоохранения Российской Федерации. Союз педиатров России. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, 2015. – 19 с.
5. Белов, В. А. Основные принципы аллергического ринита в педиатрической практике / В. А. Белов // Медицинский совет. – 2017. – № 9. – С. 103–107. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-103-107.
6. Вишнева, Е. А. Современные принципы терапии аллергического ринита у детей / Е. А. Вишнева, Л. С. Намазова-Баранова, А. А. Алексеева, К. Е. Эфендиева, Ю. Г. Левина, Н. И. Вознесенская, А. Ю. Томилова, О. И. Мурадова, Л. Р. Селимзянова, Е. А. Промыслова // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 1. – С. 6–14. doi: 10.15690/pf.v11i1.889.
7. Гапархоева, З. М. Принципы клинического течения и медикаментозной терапии аллергического ринита у детей / З. М. Гапархоева, Е. Н. Селиверстова, О. А. Башкина // Научная дискуссия : вопросы медицины. – 2015. – № 7–9. – С. 24–27.
8. Гаращенко, Т. И. Затрудненное носовое дыхание и аллергический ринит у детей / Т. И. Гаращенко, Н. Э. Бойкова // Медицинский совет. – 2015. – № 6. – С. 72–78.
9. Гаращенко, Т. И. Ингаляционные глюкокортикостероиды в оториноларингологии / Т. И. Гаращенко, Г. Д. Тарасова // Медицинский совет. – 2020. – № 1. – С. 50–58.
10. Заплатников, А. Л. Принципы диагностики и лечения аллергического ринита у детей / А. Л. Заплатников // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 1. – С. 28–32.
11. Ильина, Н. И. Федеральные клинические рекомендации. Аллергический ринит / Н. И. Ильина, О. М. Курбачева, К. С. Павлова, С. А. Польшер // Российский аллергологический журнал. – 2018. – № 15 (4). – С. 43–53.
12. Ильина, Н. И. Эпидемиология аллергического ринита / Н. И. Ильина // Российская ринология. – 1999. – № 1. – С. 23–25.
13. Косаковский, А. Л. Опыт применения солевых растворов различной концентрации при заболеваниях носовой полости и околоносовых синусов у детей / А. Л. Косаковский, В. В. Синяченко, И. И. Рубан // Детская оториноларингология. – 2012. – № 3. – С. 32–36.
14. Крутихина, С. Б. Аллергический ринит у детей : современный взгляд на терапию / С. Б. Крутихина, Е. А. Яблокова // Медицинский совет. – 2020. – № 1. – С. 130–133.
15. Курбачева, О. М. Аллергический ринит и аллергический конъюнктивит : одна болезнь – две клинические формы / О. М. Курбачева, К. С. Павлова // Российский аллергологический журнал. – 2015. – № 3. – С. 22–29.
16. Лусс, Л. В. Аллергический ринит и аллергический конъюнктивит : механизм взаимосвязи и тактика лечения / Л. В. Лусс, О. И. Сидорович // Астма и аллергия. – 2015. – № 1. – С. 31–34.
17. Малюжинская, Н. В. Неврологические расстройства при аллергическом рините. В фокусе: влияние аллергического ринита и противоаллергической терапии на когнитивные функции у детей / Н. В. Малюжинская, Г. В. Клиточенко, К. В. Степаненко // Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 14, № 1 (77). – С. 23–28.
18. Намазова-Баранова, Л. С. Аллергия у детей : от теории – к практике / Л. С. Намазова-Баранова. – М. : Союз педиатров России, 2011. – 667 с.
19. Ненашева, Н. М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии. Эффективная фармакотерапия / Н. М. Ненашева // Пульмонология и оториноларингология. – 2015. – № 1 (29). – С. 14–21.
20. Никифорова, Г. Н. Аллергический ринит. Проблемы ведения пациентов / Г. Н. Никифорова, Т. Г. Федоскова, В. М. Свистушкин // Русский медицинский журнал. – 2018. – № 8 (I). – С. 46–52.
21. Овчинников, А. Ю. Аллергический ринит : новое решение старой проблемы. XIX съезд оториноларингологов России. Эффективная фармакотерапия / А. Ю. Овчинников // Пульмонология и оториноларингология. – 2016. – № 1 (20). – С. 38–39.
22. Озерская, И. В. Особенности респираторного эпителия у детей с бронхиальной астмой и аллергическим ринитом / И. В. Озерская, Н. А. Геппе, У. С. Малявина // Доктор.Ру. – 2018. – № 11 (155). – С. 50–56. doi: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-50-56.

23. Пискунова, А. С. Особенности диагностики и лечения аллергического ринита в детском возрасте / А. С. Пискунова, М. Н. Козлова // *Практика педиатра*. – 2020. – № 2. – С. 16–21.
24. Ревякина, В. А. РАДАР. Аллергический ринит у детей : рекомендации и алгоритм при детском аллергическом рините / В. А. Ревякина, Н. А. Дайхес, Н. А. Геппе. – М. : ООО «Медиа Медичи», 2020. – 79 с.
25. Свистушкин, В. М. Современные возможности патогенетической терапии больных аллергическим ринитом / В. М. Свистушкин, Г. Н. Никифорова, П. С. Артамонова, Е. А. Шевчик // *Медицинский совет*. – 2020. – № 6. – С. 101–106.
26. Себекина, О. В. Снижение медикаментозной нагрузки при аллергическом рините / О. В. Себекина, Е. В. Передкова, Н. М. Ненашева // *Эффективная фармакотерапия*. – 2020. – Т. 16, № 8. – С. 24–31.
27. Тулупов, Д. А. Медикаментозная терапия аллергического ринита у детей / Д. А. Тулупов, Е. П. Карпова // *Медицинский совет*. – 2015. – № 1. – С. 72–75.
28. Чурюкина, Э. В. Роль и место интраназальных кортикостероидов в лечении аллергического ринита на современном этапе / Э. В. Чурюкина // *Русский медицинский журнал*. – 2019. – № 3. – С. 51–56.
29. Aberg, N. Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics / N. Aberg, J. Sundell, B. Eriksson, B. Hesselmar, B. Aberg // *Allergy*. – 1996. – Vol. 51, № 4. – P. 232–237.
30. Ahmadiafshar, A. Nasal eosinophilia as a marker for allergic rhinitis : A controlled study of 50 patients / A. Ahmadiafshar, D. Taghiloo, A. Esmailzadeh, B. Falakaflaki // *ENT-Ear, Nose & Throat Journal*. – 2012. – Vol. 91, № 3. – P. 122–124.
31. Ait-Khaled, N. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children : The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three / N. Ait-Khaled, N. Pearce, H. R. Anderson, P. Ellwood, S. Montefort, J. Shah // *Allergy*. – 2009. – Vol. 64, № 1. – P. 123–148. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x.
32. Akdis, C. A. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis / C. A. Akdis, I. Agache. – Zurich : EAACI, 2017. – 452 p.
33. Berger, W. E. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies / W. E. Berger // *Paediatr. Drugs*. – 2004. – Vol. 6, № 4. – P. 233–250.
34. Bousquet, J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen) / J. Bousquet, N. Khaltaev, A. A. Cruz, J. Denburg, W. J. Fokkens, A. Togias, T. Zuberbier, C. E. Baena-Cagnani, G. W. Canonica, C. van Weel, I. Agache, N. Ait-Khaled, C. Bachert, M. S. Blaiss, S. Bonini, L. P. Boulet, P. J. Bousquet, P. Camargos, K-H. Carlsen, Y. Chen, A. Custovic, R. Dahl, P. Demoly, H. Douagui, S. R. Durham, R. Gerth van Wijk, O. Kalayci, M. A. Kaliner, Y. Y. Kim, M. L. Kowalski, P. Kuna, L. T. Le, C. Lemiere, J. Li, R. F. Lockey, S. Mavale-Manuel, E. O. Meltzer, Y. Mohammad, J. Mullol, R. Naclerio, R. E. O'Hehir, K. Ohta, S. Ouedraogo, S. Palkonen, N. Papadopoulos, G. Passalacqua, R. Pawankar, T. A. Popov, K. F. Rabe, J. Rosado-Pinto, G. K. Scadding, F. E. R. Simons, E. Toskala, E. Valovirta, P. van Cauwenberge, D. Y. Wang, M. Wickman, B. P. Yawn, A. Yorgancioglu, O. M. Yusuf, H. Zar, I. Annesi-Maesano, E. D. Bateman, A. Ben Kheder, D. A. Boakye, J. Bouchard, P. Burney, W. W. Busse, M. Chan-Yeung, N. H. Chavannes, A. Chuchalin, W. K. Dolen, R. Emuzyte, L. Grouse, M. Humbert, C. Jackson, S. L. Johnston, P. K. Keith, J. P. Kemp, J. M. Klossek, D. Larenas-Linnemann, B. Lipworth, J. L. Malo, G. D. Marshall, C. Naspitz, K. Nekam, B. Niggemann, E. Nizankowska-Mogilnicka, Y. Okamoto, M. P. Orru, P. Potter, D. Price, S. W. Stoloff, O. Vandenplas, G. Viegi, D. Williams, World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen // *Allergy*. – 2008. – Vol. 63, № 86. – P. 8–160.
35. Brożek, J. L. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision / J. L. Brożek, J. Bousquet, I. Agache, A. Agarwal, C. Bachert, S. Bosnic-Anticevich, R. Brignardello-Petersen, G. W. Canonica, T. Casale, N. H. Chavannes, J. Correia de Sousa, A. A. Cruz, C. A. Cuello-Garcia, P. Demoly, M. Dykewicz, I. Etxeandia-Ikobaltzeta, I. D. Florez, W. Fokkens, J. Fonseca, P. W. Hellings, L. Klimek, S. Kowalski, P. Kuna, K.-T. Laisaar, D. E. Larenas-Linnemann, K. C. Lødrup Carlsen, P. J. Manning, E. Meltzer, J. Mullol, A. Muraro, R. O'Hehir, K. Ohta, P. Panzner, N. Papadopoulos, H. S. Park, G. Passalacqua, R. Pawankar, D. Price, J. J. Riva, Y. Roldán, D. Ryan, B. Sadeghirad, B. Samolinski, P. Schmid-Grendelmeier, A. Sheikh, A. Togias, A. Valero, A. Valiulis, E. Valovirta, M. Ventresca, D. Wallace, S. Wasserman, M. Wickman, W. Wiercioch, J. J. Yepes-Nuñez, L. Zhang, Y. Zhang, M. Zidarn, T. Zuberbier, H. J. Schünemann // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 140, № 4. – P. 950–958.
36. Brożek, J. L. Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines : 2010 revision / J. L. Brożek, J. Bousquet, C. E. Baena-Cagnani, S. Bonini, G. W. Canonica, T. B. Casale // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2010. – Vol. 126, № 3. – P. 466–476.
37. Callebaut, I. Conjunctival effects of a selective nasal pollen provocation / I. Callebaut, L. Spielberg, V. Hox, S. Bobic, M. Jorissen, I. Stalmans, G. Scadding, J. L. Ceuppens, P. W. Hellings // *Allergy*. – 2010. – Vol. 65, № 9. – P. 1173–1181. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02360.x.
38. Canonica, G. W. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe / G. W. Canonica, J. Bousquet, J. Mullol, G. K. Scadding, J. C. Virchow // *Allergy*. – 2007. – Vol. 62, № 85. – P. 17–25.
39. Dávila, I. Genetic Aspects of Allergic Rhinitis / I. Dávila, J. Mullol, M. Ferrer, J. Bartra, A. del Cuvillo, J. Montoro, I. Jáuregui, J. Sastre, A. Valero // *J. Investig. Allergol Clin. Immunol.* – 2009. – Vol. 19, № 1. – P. 25–31.

40. Emeryk, A. New guidelines for the treatment of seasonal allergic rhinitis / A. Emeryk, J. Emeryk-Maksymiuk, K. Janeczek // *Postepy Dermatol. Alergol.* – 2019. – Vol. 36, № 3. – P. 255–260. doi: 10.5114/ada.2018.75749.
41. Ghouri, N. Trends in the epidemiology and prescribing of medication for allergic rhinitis in England / N. Ghouri, J. Hippisley-Cox, J. Newton, A. Sheikh // *Journal of the Royal Society of Medicine.* – 2008. – Vol. 101, № 9. – P. 466–472. doi: 10.1258/jrsm.2008.080096.
42. Grabenhenrich, L. Prediction and prevention of allergic rhinitis : A birth cohort study of 20 years / L. B. Grabenhenrich, T. Keil, A. Reich, H. Gough, J. Beschoner, U. Hoffmann, C. P. Bauer, J. Forster, A. Schuster, D. Schramm, O. Nitsche, F. Zepp, Y. A. Lee, R. Bergmann, K. Bergmann, U. Wahn, S. Lau // *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* – 2015. – Vol. 136, № 4. – P. 932–940.
43. Han, M. Sublingual immunotherapy for treating adult patients with allergic rhinitis induced by house dust mite among Chinese Han population. A retrospective study / M. Han, Y. Chen, M. Wang // *Medicine.* – 2018. – Vol. 97, № 30 – P. e11705.
44. Hill, D. A. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: retrospective cohort study / D. A. Hill, R. W. Grundmeier, G. Ram, J. M. Spergel // *BMC Pediatr.* – 2016. – № 16. – P. 133. doi: 10.1186/s12887-016-0673-z.
45. Jenerowicz, D. Environmental factors and allergic diseases / D. Jenerowicz, W. Silny, A. Dańczak-Pazdrowska, A. Polańska, A. Osmola-Mańkowska, K. Olek-Hrab // *Ann. Agric. Environ. Med.* – 2012. – Vol. 19, № 3. – P. 475–481.
46. Johansson, S. G. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force / S. G. Johansson, J. O. Hourihane, J. Bousquet, C. Bruijnzeel-Koomen, S. Dreborg, T. Haahela, M. L. Kowalski, N. Mygind, J. Ring, P. van Cauwenberge, M. van Hage-Hamsten, B. Wuthrich // *Allergy.* – 2001. – Vol. 56, № 9. – P. 813–824.
47. Kakli, H. A. Allergic rhinitis / H. A. Kakli, T. D. Riley // *Primary Care : Clinics in Office Practice.* – 2016. – Vol. 43 № 3. – P. 465–475. doi: 10.1016/j.pop.2016.04.009.
48. Kim, J. L. Trends in the prevalence of asthma, rhinitis and eczema in 15 year old adolescents over an 8 year period / J. L. Kim, J. Brisman, J. L. Kim, J. Brisman // *Respir. Med.* – 2014. – Vol. 108, № 5. – P. 701–708. doi: 10.1016/j.rmed.2014.02.011.
49. Klimek, L. Allergen immunotherapy in allergic rhinitis : current use and future trends / L. Klimek, O. Pfaar, J. Bousquet, G. Senti, T. Kundig // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2017. – Vol. 13, № 9. – P. 897–906. doi: 10.1080/1744666X.2017.1333423.
50. Koppelman, G. H. Gene by environment interaction in asthma / G. H. Koppelman // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2006. – Vol. 6, № 2. – P. 103–111.
51. Linneberg, A. Burden of allergic respiratory disease : a systematic review / A. Linneberg, K. Dam Petersen, J. Hahn-Pedersen, E. Hammerby, N. Serup-Hansen, N. Boxall // *Clin. Mol. Allergy.* – 2016. – № 14. – P. 12. doi: 10.1186/s12948-016-0049-9.
52. Los, H. Asthma genetics and intermediate phenotypes : a review from twin studies / H. Los, P. E. Postmus, D. I. Boomsma // *Twin Res.* – 2001. – Vol. 4, № 2. – P. 81–93.
53. Meltzer, E. O. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life : findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations / E. O. Meltzer, G. N. Gross, R. Katial, W. W. Storms // *J. Fam. Pract.* – 2012. – Vol. 61, suppl 2. – P. 5–10.
54. Ming, Z. Allergic and non-allergic rhinitis are common in obstructive sleep apnea but not associated with disease severity / Z. Ming, W. Xiangdong, G. Siqu, G. Ying, D. Xiu, Z. Yuhuan, Y. Jingying, Z. Luo, D. Ph // *Journal of Clinical Sleep Medicine.* – 2017. – Vol. 13, № 8. – P. 959–966.
55. Naclerio, R. M. Elucidating the mechanism underlying the ocular symptoms associated with allergic rhinitis / R. M. Naclerio, J. Pinto, M. deTineo, F. M. Baroody // *Allergy Asthma Proc.* – 2008. – Vol. 29, № 1. – P. 24–28. doi: 10.2500/aap.2008.29.3075.
56. Nagaraju, K. Probiotics and Allergic Rhinitis / K. Nagaraju // *Indian pediatrics.* – 2013. – Vol. 50, № 2. – P. 195–196.
57. Novakova, S. M. Quality of life improvement after a three-year course of sublingual immunotherapy in patients with house dust mite and grass pollen induced allergic rhinitis : results from real-life / S. M. Novakova, M. T. Staevska, P. I. Novakova, M. D. Yoncheva, M. S. Bratoycheva, N. M. Musurlieva, V. D. Tzekov, D. G. Nicolov // *Health and Quality of Life Outcomes.* – 2017. – Vol. 15, № 1. – P. 189.
58. Okubo, K. Japanese Guideline for Allergic Rhinitis / K. Okubo, Y. Kurono, S. Fujieda, S. Ogino, E. Uchio, H. Odajima, H. Takenaka, K. Baba // *Allergy International.* – 2011. – Vol. 60, № 2. – P. 171–189.
59. Papadopoulos, N. G. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management : a PRACTALL report / N. G. Papadopoulos, J. A. Bernstein, P. Demoly, M. Dykewicz, W. Fokkens, P. W. Hellings, A. T. Peters, C. Rondon, A. Togias, L. S. Cox // *Allergy.* – 2015. – Vol. 70, № 5. – P. 474–494. doi: 10.1111/all.12573.
60. Parikh, A. Fortnightly review. Seasonal allergic rhinitis / A. Parikh, G. K. Scadding // *BMJ.* – 1997. – Vol. 314, № 10. – P. 1392–1395.

61. Passalacqua, G Adherence to pharmacological treatment and specific immunotherapy in allergic rhinitis / G. Passalacqua, I. Baiardini, G. Senna, G. W. Canonica // *Clin. Exp. Allergy*. – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 22–28.
62. Pols, D. H. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review / D. H. Pols, J. B. Wartna, H. Moed, E. I. van Alphen, A. M. Bohnen, P. J. Bindels // *Scand. J. Prim. Health Care*. – 2016. – Vol. 34, № 2. – P. 143–150. doi: 10.3109/02813432.2016.1160629.
63. Provost, D. The impact of allergic rhinitis on the management of asthma in a working population / D. Provost, Y. Iwatsubo, S. Riviere, M. Mevel, A. Didier, P. Brochard, E. Imbernon, C. Raheison // *BMC Pulmonary Medicine*. – 2015. – № 15. – P. 142. doi 10.1186/s12890-015-0136-6.
64. Rapiejko, P. Treatment strategy of allergic rhinitis in the face of modern world threats / P. Rapiejko, D. Jurkiewicz, W. Pietruszewska, B. Zielen-Jurkiewicz, J. Woron, A. Lipiec // *Otolaryngol. Pol.* – 2018. – Vol. 72, № 2. – P. 1–12.
65. Renz, H. Allergic diseases, gene-environment interactions / H. Renz, M. Conrad, S. Brand, R. Teich, H. Garn, P.I. Pfefferle // *Allergy*. – 2011. – Vol. 66, № 95. – P. 10–12.
66. Roberts, G. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology / G. Roberts, M. Xatzipsalti, L. M. Borrego, A. Custovic, S. Halken, P. W. Hellings, N. G. Papadopoulos, Rotiroti, G. Scadding, F. Timmermans, E. Valovirta // *Allergy*. – 2013. – Vol. 68, № 9. – P. 1102–1116. doi: 10.1111/all.12235.
67. Smith, M. Common ragweed : a threat to environmental health in Europe / M. Smith, L. Cecchi, C. A. Skjøth, G. Karrer, B. Šikoparija // *Environ Int.* – 2013. – № 61. – P. 115–126. doi:10.1016/j.envint.2013.08.005.
68. Smurthwaite, L. Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma / L. Smurthwaite, S. R. Durham // *Curr. Allergy Asthma Rep.* – 2002. – Vol. 2, № 3. – P. 231–238. doi: 10.1007/s11882-002-0024-z.
69. Suh, M. J. Chronological changes in rhinitis symptoms present in school- aged children with allergic sensitization / M. J. Suh, J. A. Park, S. W. Chang, J. H. Kim, K-H. Lee, S-C. Hong // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14, № 1. – P. 0210840. <https://doi.org/10.1371/journal>.
70. Tran, N. P. Management of Rhinitis : Allergic and Non-Allergic / N. P. Tran, J. Vickery, M. S. Blaiss // *Allergy Asthma Immunol. Res.* – 2011. – Vol. 3, № 3. – P. 148–156.
71. Van den Oord, R. A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders : systematic review and metaanalysis / R. A. Van den Oord, A. Sheikh // *Russian Medical Journal*. – 2009. – № 339. – P. 2433. doi: 10.1136/bmj.b2433.
72. Visitsunthorn, N. Great flood and aeroallergen sensitization in children with asthma and/or allergic rhinitis / N. Visitsunthorn, W. Chaimongkol, K. Visitsunthorn, P. Pacharn, O. Jirapongsananuruk // *Asian Pac. J. Allergy Immunol.* – 2018. – Vol. 36, № 2. – P. 69–76. doi 10.12932/AP0886.
73. Vliagoftis, H. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma : systematic review of randomized controlled trials / H. Vliagoftis, V. D. Kouranos, G. I. Betsi, M. E. Falagas // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* – 2008. – Vol. 101, № 6. – P. 570–579.
74. Wallace, D. V. The diagnosis and management of rhinitis : an updated practice parameter / D. V. Wallace, M. S. Dykewicz, D. I. Bernstein, J. Blessing-Moore, L. Cox, D. A. Khan, D. M. Lang, R.A. Nicklas, J. Oppenheimer, J. M. Portnoy, C. C. Randolph, D. Schuller, S. L. Spector, S. A. Tilles // *Allergy Clin. Immunol.* – 2008. – Vol. 122, № 2. – P. 1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
75. Westman, M. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children / M. Westman, P. Stjärne, A. Asarnoj, I. Kull, M. van Hage, M. Wickman, E. Toskala // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2012. – Vol. 129, № 2. – P. 403–408. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.036.
76. Yang, P. C. Investigation of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis with SEM and TEM / P. C. Yang // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*. – 1990. – Vol. 25, № 2. – P. 95–96.
77. Zajac, A. Systematic Review and Meta-analysis of Probiotics for the Treatment of Allergic Rhinitis / A. E. Zajac, A. S. Adams, J. H. Turner // *Int. Forum Allergy Rhinol.* – 2015. – Vol. 5, № 6. – P. 524–532. doi:10.1002/alr.21492.
78. Zhang, Y. Increasing prevalence of allergic rhinitis in China / Y. Zhang, L. Zhang // *Allergy, asthma & immunology research*. – 2019. – Vol.11, № 2. – P. 156–169. doi: 10.4168/aair.2019.11.2.156.
79. Zhu, D. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in nasal epithelial cells of patients with mugwort pollen sensitive-seasonal allergic rhinitis / D. Zhu, X. W. Zhu, X. D. Jiang, Z. Dong // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2009. – Vol. 122, №19. – P. 2303–2307.
80. Zielen, S. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis / S. Zielen, P. Devillier, J. Heinrich, H. Richter, U. Wahn // *Allergy*. – 2018. – Vol. 73, № 1. – P. 165–177.
81. Ziska, L. Recent warming by latitude associated with increased length of ragweed pollen season in central North America / L. Ziska, K. Knowlton, C. Rogers, D. Dalan, N. Tierney, M. A. Elder, W. Filley, J. Shropshire, L. B. Ford, C. Hedberg, P. Fleetwood, K. T. Hovanky, T. Kavanaugh, G. Fulford, R. F. Vrtis, J. A. Patz, J. Portnoy, F. Coates, L. Bielory, D. Frenz // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2011. – Vol. 108, № 10. – P. 4248–4251. doi: 10.1073/pnas.1014107108.

References

1. Allergicheskiy rinit: Klinicheskie rekomendatsii [Allergic rhinitis: Clinical guidelines]. Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, 2018, 23 p.
2. Asmanov A. I., Munblit D. B. Sovremennye predstavleniya ob allergicheskom rinite u detey: diagnostika, differentsial'naya diagnostika, metody kompleksnoy terapii [Modern ideas about allergic rhinitis in children: diagnostics, differential diagnostics, methods of complex therapy]. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics], 2011, vol. 56, no. 3, pp. 80–87.
3. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Khaitov R. M., Il'ina N.I., Kurbacheva O. M., Novik G. A., Petrovskiy F. I., Vishnyova E. A., Alekseeva A. A., Selimzyanova L. R. Allergicheskiy rinit u detey: printsipy svoevremennoy diagnostiki i effektivnoy terapii. Kratkiy obzor klinicheskikh rekomendatsiy [Allergic rhinitis in children: principles of timely diagnosis and effective therapy. A brief overview of clinical guidelines]. Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology], 2017, vol. 14, no. 4., pp. 272–282. doi: 10.15690/pf.v14i4.1758.
4. Baranov A. A., Namazova-Baranova L. S., Khaitov R. M., Il'ina N. I., Kurbacheva O. M., Novik G. A., Petrovskiy F. I., Vishneva E. A., Alekseeva A. A., Selimzyanova L. R. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po okazaniyu meditsinskoy pomoshchi detyam s allergicheskim rinitom [Federal clinical guidelines for the provision of medical care to children with allergic rhinitis]. Moscow, Ministry of Health of the Russian Federation. Union of Pediatricians of Russia. Russian Association of Allergists and Clinical Immunologists, 2015, 19 p.
5. Belov V.A. Osnovnye printsipy allergicheskogo rinita v pediatricheskoy praktike [Basic principles of allergic rhinitis in pediatric practice]. Meditsinskiy sovet [Medical Council], 2017, no. 9, pp. 103–107. doi: 10.21518/2079-701X-2017-9-103-107.
6. Vishneva E. A., Namazova-Baranova L. S., Alekseeva A. A., Efendieva K. E., Levina Yu. G., Voznesenskaya N. I., Tomilova A. Yu., Muradova O. I., Selimzyanova L. R., E. A. Promyslova. Sovremennye printsipy terapii allergicheskogo rinita u detey [Modern principles of treatment of allergic rhinitis in children]. Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology], 2014, vol. 11, no. 1, pp. 6–14. doi: 10.15690/pf.v11i1.889.
7. Gaparkhoeva Z. M., Seliverstova E. N., Bashkina O. A. Printsipy klinicheskogo techeniya i medikamentoznoy terapii allergicheskogo rinita u detey [Principles of clinical course and drug therapy of allergic rhinitis in children]. Nauchnaya diskussiya: voprosy mediciny [Scientific discussion: questions of medicine], 2015, no. 7-9, pp. 24–27.
8. Garashchenko T. I., Boykova N. E. Zatrudnennoe nosovoe dykhanie i allergicheskiy rinit u detey [Difficulty nasal breathing and allergic rhinitis in children]. Meditsinskiy sovet [Medical Council], 2015, no. 6, pp. 72–78.
9. Garashchenko T. I., Tarasova G. D. Ingalyatsionnye glyukokortikosteroidy v otorinolaringologii [Inhaled glucocorticosteroids in otorhinolaryngology]. Meditsinskiy sovet [Medical Council], 2020, no. 1, pp. 50–58.
10. Zaplatnikov A. L. Printsipy diagnostiki i lecheniya allergicheskogo rinita u detey [Principles of diagnosis and treatment of allergic rhinitis in children]. Russkiy meditsinskiy zhurnal. [Russian Medical Journal], 2010, no. 1, pp. 28–32.
11. Il'ina N. I., Kurbacheva O. M., Pavlova K. S., Pol'ner S. A. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii. Allergicheskij rinit [Federal clinical guidelines. Allergic rhinitis]. Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Allergy], 2018, no. 15 (4), pp. 43–53.
12. Il'ina N. I. Epidemiologiya allergicheskogo rinita [Epidemiology of allergic rhinitis]. Rossiyskaya rinologiya [Russian rhinology], 1999, no. 1, pp. 23–25.
13. Kosakovskiy A. L., Sinyachenko V. V., Ruban I. I. Opyt primeneniya solevykh rastvorov razlichnoy kontsentratsii pri zabolevaniyakh nosovoy polosti i okolonosovykh sinusov u detey [Experience of using saline solutions of various concentrations for diseases of the nasal cavity and paranasal sinuses in children.]. Detskaya otorinolaringologiya [Pediatric otorhinolaryngology], 2012, no. 3, pp. 32–36.
14. Krutikhina S. B., Yablokova E. A. Allergicheskiy rinit u detey: sovremennyy vzglyad na terapiyu [Allergic rhinitis in children: a modern view of therapy]. Meditsinskiy sovet [Medical Council], 2020, no. 1, pp. 130–133.
15. Kurbacheva O. M., Pavlova K. S. Allergicheskiy rinit i allergicheskiy kon'yunktivit: odna bolezni – dve klinicheskie formy [Allergic rhinitis and allergic conjunctivitis: one disease – two clinical forms]. Rossiyskiy Allergologicheskiy Zhurnal [Russian Allergological Journal], 2015, no. 3, pp. 22–29.
16. Luss L. V., Sidorovich O. I. Allergicheskiy rinit i allergicheskiy kon'yunktivit: mekhanizm vzaimosvyazi i taktika lecheniya [Allergic rhinitis and allergic conjunctivitis: the mechanism of relationship and treatment tactics]. Astma i allergiya [Asthma and Allergy], 2015, no. 1, pp. 31–34.
17. Malyuzhinskaya N. V., Klitochenko G. V., Stepanenko K. V. Nevrologicheskie rasstroystva pri allergicheskom rinite. V fokuse: vliyaniye allergicheskogo rinita i protivallergicheskoy terapii na kognitivnye funktsii u detey [Neurological disorders in allergic rhinitis. In focus: the influence of allergic rhinitis and antiallergic therapy on cognitive functions in children]. Lekarstvennyy vestnik [Medicinal Bulletin], 2020, vol. 14, no. 1 (77), pp. 23–28.
18. Namazova-Baranova L. S. Allergiya u detey: ot teorii – k praktike [Allergy in children: from theory to practice]. Moscow, Soyuz pediatrov Rossii [Union of Pediatricians of Russia], 2011, 667 p.
19. Nenasheva N. M. Dostizhenie kontrolya allergicheskogo rinita s pomoshch'yu stupenchatoy terapii. Effektivnaya farmakoterapiya [Achieving control of allergic rhinitis with stepwise therapy. Effective pharmacotherapy]. Pul'monologiya i otorinolaringologiya [Pulmonology and otorhinolaryngology], 2015, no. 1 (29), pp. 14–21.

20. Nikiforova G. N., Fedoskova T. G., Svistushkin V. M. Allergicheskiy rinit. Problemy vedeniya patsientov [Allergic rhinitis. Patient management problems]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2018, no. 8 (I), pp. 46–52.
21. Ovchinnikov A. Yu. Allergicheskiy rinit: novoe reshenie staroy problemy. XIX s"ezd otorinolaringologov Rossii. Effektivnaya farmakoterapiya [Allergic rhinitis: a new solution to an old problem. XIX Congress of Otorhinolaryngologists of Russia. Effective pharmacotherapy.]. *Pul'monologiya i otorinolaringologiya* [Pulmonology and otorhinolaryngology], 2016, no. 1 (20), pp. 38–39.
22. Ozerskaya I. V., Gepe N. A., Malyavina U. S. Osobennosti respiratornogo epiteliya u detey s bronkhial'noy astmoy i allergicheskim rinitom [Features of the respiratory epithelium in children with bronchial asthma and allergic rhinitis]. *Doktor. Ru* [Doctor. Ru], 2018, no. 11 (155), pp. 50–56. doi: 10.31550/1727-2378-2018-155-11-50-56.
23. Piskunova A. S., Kozlova M. N. Osobennosti diagnostiki i lecheniya allergicheskogo rinita v detskom vozraste [Features of diagnosis and treatment of allergic rhinitis in childhood]. *Praktika pediatria* [Practice of a pediatrician], 2020, no. 2, pp. 16–21.
24. Revyakina V. A., Daykhes N. A., Gepe N. A., RADAR. Allergicheskiy rinit u detey: rekomendatsii i algoritm pri detskom allergicheskom rinite [RADAR. Allergic rhinitis in children: recommendations and an algorithm for childhood allergic rhinitis.]. Moscow, Media Medichi [Media Medici], 2020, 79 p.
25. Svistushkin V. M., Nikiforova G. N., Artamonova P. S., Shevchik E. A. Sovremennye vozmozhnosti patogeneticheskoy terapii bol'nyh allergicheskim rinitom [Modern possibilities of pathogenetic therapy of patients with allergic rhinitis]. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council], 2020, no. 6, pp. 101–106.
26. Sebekina O. V., Peredkova E. V., Nenasheva N. M. Snizhenie medikamentoznoy nagruzki pri allergicheskom rinite [Reducing the drug load in allergic rhinitis]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy], 2020, vol. 16, no. 8, pp. 24–31.
27. Tulupov D. A., Karpova E. P. Medikamentoznaya terapiya allergicheskogo rinita u detey [Drug therapy of allergic rhinitis in children]. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council], 2015, no. 1, pp. 72–75.
28. Churyukina E. V. Rol' i mesto intranazal'nyh kortikosteroidov v lechenii allergicheskogo rinita na sovremennom etape [The role and place of intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis at the present stage]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian medical journal], 2019, no. 3, pp. 51–56.
29. Aberg N., Sundell J., Eriksson B., Hesselmar B., Aberg B. Prevalence of allergic diseases in school children in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. *Allergy*, 1996, vol. 51, no. 4, pp. 232–237.
30. Ahmadiyafshar A., Taghiloo D., Esmailzadeh A., Falakflaki B. Nasal eosinophilia as a marker for allergic rhinitis: A controlled study of 50 patients. *ENT-Ear, Nose & Throat Journal*, 2012, vol. 91, no. 3, pp. 122–124.
31. Ait-Khaled N., Pearce N., Anderson H. R., Ellwood P., Montefort S., Shah J. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy*, 2009, vol. 64, no. 1, pp. 123–148. doi: 10.1111/j.1398-9995.2008.01884.x.
32. Akdis C. A., Agache I. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. Zurich, EAACI, 2017, 452 p.
33. Berger W. E. Allergic rhinitis in children: diagnosis and management strategies. *Paediatr. Drugs*, 2004, vol. 6, no. 4, pp. 233–250.
34. Bousquet J., Khaltayev N., Cruz A. A., Denburg J., Fokkens W. J., Togias A., Zuberbier T., Baena-Cagnani C. E., Canonica G. W., van Weel C., Agache I., Ait-Khaled N., Bachert C., Blaiss M. S., Bonini S., Boulet L. P., Bousquet P. J., Camargos P., Carlsen K.-H., Chen Y., Custovic A., Dahl R., Demoly P., Douagui H., Durham S. R., Gerth van Wijk R., Kalayci O., Kaliner M. A., Kim Y. Y., Kowalski M. L., Kuna P., Le L. T. T., Lemiere C., Li J., Lockey R. F., Mavale-Manuel S., Meltzer E. O., Mohammad Y., Mullol J., Naclerio R., O'Hehir R. E., Ohta K., Ouedraogo S., Palkonen S., Papadopoulos N., Passalacqua G., Pawankar R., Popov T. A., Rabe K. F., Rosado-Pinto J., Scadding G. K., Simons F. E. R., Toskala E., Valovirta E., van Cauwenberge P., Wang D. Y., Wickman M., Yawn B. P., Yorgancioglu A., Yusuf O. M., Zar H., Annesi-Maesano I., Bateman E. D., Ben Kheder A., Boakye D. A., Bouchard J., Burney P., Busse W. W., Chan-Yeung M., Chavannes N. H., Chuchalin A., Dolen W. K., Emuzyte R., Grouse L., Humbert M., Jackson C., Johnston S. L., Keith P. K., Kemp J. P., Klossek J. M., Larenas-Linnemann D., Lipworth B., Malo J. L., Marshall G. D., Naspitiz C., Nekam K., Niggemann B., Nizankowska-Mogilnicka E., Okamoto Y., Orru M. P., Potter P., Price D., Stoloff S. W., Vandenhplas O., Viegi G., Williams D. World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2008 Update. (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy*, 2008, vol. 63, no. 86, pp. 8–160.
35. Brożek J. L., Bousquet J., Agache I., Agarwal A., Bachert C., Bosnic-Anticevich S., Brignardello-Petersen R., Canonica G. W., Casale T., Chavannes N. H., Correia de Sousa J., Cruz A. A., Cuello-Garcia C. A., Demoly P., Dykewicz M., Etxeandia-Ikobaltzeta I., Florez I. D., Fokkens W., Fonseca J., Hellings P. W., Klimek L., Kowalski S., Kuna P., Laisaar K.-T., Larenas-Linnemann D. E., Lødrup Carlsen K. C., Manning P. J., Meltzer E., Mullol J., Muraro A., O'Hehir R., Ohta K., Panzner P., Papadopoulos N., Park H. S., Passalacqua G., Pawankar R., Price D., Riva J. J., Roldán Y., Ryan D., Sadeghirad B., Samolinski B., Schmid-Grendelmeier P., Sheikh A., Togias A., Valero A., Valiulis A., Valovirta E., Ventresca M., Wallace D., Wasserman S., Wickman M., Wiercioch W., Yepes-Núñez J. J., Zhang L., Zhang Y., Zidarn M., Zuberbier T., Schünemann H. J. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2017, vol. 140, no. 4, pp. 950–958. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.

36. Brozek J. L., Bousquet J., Baena-Cagnani C. E., Bonini S., Ca-Nonica G. W., Casale T. B. Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2010, vol. 126, no. 3, pp. 466–476.
37. Callebaut I., Spielberg L., Hox V., Bobic S., Jorissen M., Stalmans I., Scadding G., Ceuppens J. L., Hellings P. W. Conjunctival effects of a selective nasal pollen provocation. *Allergy*, 2010, vol. 65, no. 9, pp. 1173–1181. doi: 10.1111/j.1398-9995.2010.02360.x.
38. Canonica G. W., Bousquet J., Mullol J., Scadding G. K., Virchow J. C. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy*, 2007, vol. 62, no. 85, pp. 17–25.
39. Dávila I., Mullol J., Ferrer M., Bartra J., del Cuvillo A., Montoro J., Jáuregui I., Sastre J., Valero A. Genetic Aspects of Allergic Rhinitis. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 2009, vol. 19, no. 1, pp. 25–31.
40. Emeryk A., Emeryk-Maksymiuk J., Janeczek Emeryk K. New guidelines for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Postepy Dermatol. Alergol.*, 2019, vol. 36, no. 3, pp. 255–260. doi: 10.5114/ada.2018.75749.
41. Ghouri N., Hippisley-Cox J., Newton J., Sheikh A. Trends in the epidemiology and prescribing of medication for allergic rhinitis in England. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 2008, vol. 101, no. 9, pp. 466–472. doi: 10.1258/jrsm.2008.080096.
42. Grabenhenrich L. B., Keil T., Reich A., Gough H., Beschoner J., Hoffmann U., Bauer C. P., Forster J., Schuster A., Schramm D., Nitsche O., Zepp F., Lee Y. A., Bergmann R., Bergmann K., Wahn U., Lau S. Prediction and prevention of allergic rhinitis: A birth cohort study of 20 years. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2015, vol. 136, no. 4, pp. 932–940.
43. Han M., Chen Y., Wang M. Sublingual immunotherapy for treating adult patients with allergic rhinitis induced by house dust mite among Chinese Han population. A retrospective study. *Medicine*, 2018, vol. 97, no. 30, pp. e11705.
44. Hill D. A., Grundmeier R. W., Ram G., Spergel J. M. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: retrospective cohort study. *BMC Pediatr.*, 2016, no. 16, pp. 133. doi: 10.1186/s12887-016-0673-z.
45. Jenerowicz D., Silny W., Dańczak-Pazdrowska A., Polańska A., Osmola-Mańkowska A., Olek-Hrab K. Environmental factors and allergic diseases. *Ann. Agric. Environ. Med.*, 2012, vol. 19, no. 3, pp. 475–481.
46. Johansson S. G., Hourihane J. O., Bousquet J., Brujnzeel-Koomen C., Dreborg S., Haastela T., Kowalski M. L., Mygind N., Ring J., van Cauwenberge P., van Hage-Hamsten M., Wuthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. EAACI (the European Academy of Allergology and Clinical Immunology) nomenclature task force. *Allergy*, 2001, vol. 56, no. 9, pp. 813–824.
47. Kakli H. A., Riley T. D. Allergic rhinitis. Primary Care: Clinics in Office Practice, 2016, vol. 43, no. 3, pp. 465–475. doi: 10.1016/j.pop.2016.04.009.
48. Kim J. L., Brisman J., Kim J. L., Brisman Kim J. Trends in the prevalence of asthma, rhinitis and eczema in 15 year old adolescents over an 8 year period. *Respir. Med.*, 2014, vol. 108, no. 5, pp. 701–708. doi: 10.1016/j.rmed.2014.02.011.
49. Klimek L., Pfaar O., Bousquet J., Senti G., Kundig Klimek T. Allergen immunotherapy in allergic rhinitis: current use and future trends. *Expert. Rev. Clin. Immunol.*, 2017, vol. 13, no. 9, pp. 897–906. doi: 10.1080/1744666X.2017.1333423.
50. Koppelman G. H. Gene by environment interaction in asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2006, vol. 6, no. 2, pp. 103–111.
51. Linneberg A., Dam Petersen K., Hahn-Pedersen J., Hammerby E., Serup-Hansen N., Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin. Mol. Allergy*, 2016, no. 14, pp. 12. doi: 10.1186/s12948-016-0049-9.
52. Los H., Postmus P. E., Boomsma D. I. Asthma genetics and intermediate phenotypes: a review from twin studies. *Twin Res.*, 2001, vol. 4, no. 2, pp. 81–93.
53. Meltzer E. O., Gross G. N., Katial R., Storms W. W. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J. Fam. Pract.*, 2012, vol. 61, suppl 2, pp. 5–10.
54. Ming Z., Xiangdong W., Siqi G., Ying G., Xiu D., Yuhuan Z., Jingying Y., Luo Z., Ph D. Allergic and non-allergic rhinitis are common in obstructive sleep apnea but not associated with disease severity. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2017, vol. 13, no. 8, pp. 959–966.
55. Naclerio R. M., Pinto J., deTineo M., Baroody F. M. Elucidating the mechanism underlying the ocular symptoms associated with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2008, vol. 29, no. 1, pp. 24–28. doi: 10.2500/aap2008.29.3075.
56. Nagaraju K. Probiotics and Allergic Rhinitis. *Indian pediatrics*, 2013, vol. 50, no. 2, pp. 195–196.
57. Novakova S. M., Staevska M. T., Novakova P. I., Yoncheva M. D., Bratoycheva M. S., Musurlieva N. M., Tzekov V. D., Nicolov D. G. Quality of life improvement after a three-year course of sublingual immunotherapy in patients with house dust mite and grass pollen induced allergic rhinitis: results from real-life. *Health and Quality of Life Outcomes*, 2017, vol. 15, no. 1, pp. 189.
58. Okubo K., Kurono Y., Fujieda S., Ogino S., Uchio E., Odajima H., Takenaka H., Baba K. Japanese Guideline for Allergic Rhinitis. *Allergology International*, 2011, vol. 60, no. 2, pp. 171–189.

59. Papadopoulos N. G., Bernstein J. A., Demoly P., Dykewicz M., Fokkens W., Hellings P. W., Peters A. T., Rondon C., Togias A., Cox L. S. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*, 2015, vol. 70, no. 5, pp. 474–494. doi: 10.1111/all.12573.
60. Parikh A., Scadding G. K. Fortnightly review. Seasonal allergic rhinitis. *BMJ*, 1997, vol. 314, no. 10, pp. 1392–1395.
61. Passalacqua G., Baiardini I., Senna G., Canonica G. W., Adherence to pharmacological treatment and specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Clin. Exp. Allergy*, 2013, vol. 43, no. 1, pp. 22–28.
62. Pols D. H., Wartna J. B., Moed H., van Alphen E. I., Bohnen A. M., Bindels P. J. Atopic dermatitis, asthma and allergic rhinitis in general practice and the open population: a systematic review. *Scand. J. Prim. Health. Care*, 2016, vol. 34, no. 2, pp. 143–150. doi: 10.3109/02813432.2016.1160629.
63. Provost D., Iwatsubo Y., Riviere S., Mevel M., Didier A., Brochard P., Imbernon E., Raheison C. The impact of allergic rhinitis on the management of asthma in a working population. *BMC Pulmonary Medicine*, 2015, no. 15, pp. 142. doi: 10.1186/s12890-015-0136-6.
64. Rapiejko P., Jurkiewicz D., Pietruszewska W., Zielnik-Jurkiewicz B., Woron J., Lipiec A. Treatment strategy of allergic rhinitis in the face of modern world threats. *Otolaryngol. Pol.*, 2018, vol. 72, no. 2, pp. 1–12.
65. Renz H., Conrad M., Brand S., Teich R., Garn H., Pfefferle P. I. Allergic diseases, gene-environment interactions. *Allergy*, 2011, vol. 66, no. 95, pp. 10–12.
66. Roberts G., Xatzipsalti M., Borrego L. M., Custovic A., Halken S., Hellings P. W., Papadopoulos N. G., Rotiroli G., Scadding F., Timmermans E. Valovirta Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*, 2013, vol. 68, no. 9, pp. 1102–1116. doi: 10.1111/all.12235.
67. Smith M., Cecchi L., Skjøth C. A., Karrer G., Šikoparija B. Common ragweed: a threat to environmental health in Europe. *Environ. Int.*, 2013, no. 61, pp. 115–126. doi:10.1016/j.envint.2013.08.005.
68. Smurthwaite L., Durham S. R. Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2002, vol. 2, no. 3, pp. 231–238. doi: 10.1007/s11882-002-0024-z.
69. Suh M. J., Park J. A., Chang S. W., Kim J. H., Lee K.-H., Hong S.-C. Chronological changes in rhinitis symptoms present in school-aged children with allergic sensitization. *PLoS ONE*, 2019, vol. 14, no. 1, pp. 0210840.
70. Tran N. P., Vickery J., Blaiss M. S. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic. *Allergy Asthma Immunol Res.*, 2011, vol. 3, no. 3, pp. 148–156.
71. Van den Oord R. A., Sheikh A. Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis. *Russian Medical Journal*, 2009, no. 339, pp. 2433. doi: 10.1136/bmj.b2433
72. Visitsunthorn N., Chaimongkol W., Visitsunthorn K., Pacharn P., Jirapongsananuruk O. Great flood and aeroallergen sensitization in children with asthma and/or allergic rhinitis. *Asian Pac. J. Allergy Immunol.*, 2018, vol. 36, no. 2, pp. 69–76. doi: 10.12932/AP0886.
73. Vliagoftis H., Kouranos V. D., Betsi G. I., Falagas M. E. Probiotics for the treatment of allergic rhinitis and asthma: systematic review of randomized controlled trials. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2008, vol. 101, no. 6, pp. 570–579.
74. Wallace D. V., Dykewicz M. S., Bernstein D. I., Blessing-Moore J., Cox L., Khan D. A., Lang D. M., Nicklas R. A., Oppenheimer J., Portnoy J. M., Randolph C. C., Schuller D., Spector S. L., Tilles S. A. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *Allergy Clin. Immunol.*, 2008, vol. 122, no. 2, pp. 1–84. doi: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
75. Westman M., Stjärne P., Asarnej A., Kull I., van Hage M., Wickman M., Toskala E. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, vol. 129, no. 2, pp. 03–408. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.036.
76. Yang P. C. Investigation of the nasal mucosa in perennial allergic rhinitis with SEM and TEM. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi*, 1990, vol. 25, no. 2, pp. 95–96.
77. Zajac A. E., Adams A. S., Ayu J. H. Turner Systematic Review and Meta-analysis of Probiotics for the Treatment of Allergic Rhinitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2015, vol. 5, no. 6, pp. 524–532. doi:10.1002/alr.21492.
78. Zhang Y., Zhang L. Increasing prevalence of allergic rhinitis in China. *Allergy, asthma & immunology research*, 2019, vol. 11, no. 2, pp. 156–169. doi: 10.4168/aaair.2019.11.2.156.
79. Zhu D., Zhu X. W., Jiang X. D., Dong Z. Thymic stromal lymphopoietin expression is increased in nasal epithelial cells of patients with mugwort pollen sensitive-seasonal allergic rhinitis. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2009, vol. 122, no. 19, pp. 2303–2307.
80. Zielen S., Devillier P., Heinrich J., Richter H., Wahn U. Sublingual immunotherapy provides long-term relief in allergic rhinitis and reduces the risk of asthma: A retrospective, real-world database analysis. *Allergy*, 2018, vol. 73, no. 1, pp. 165–177.
81. Ziska L., Knowlton K., Rogers C., Dalan D., Tierney N., Elder M. A., Filley W., Shropshire J., Ford L. B., Hedberg C., Fleetwood P., Hovanky K. T., Kavanaugh T., Fulford G., Vrtis R. F., Patz J. A., Portnoy J., Coates F., Bielory L., Frenz D. Recent warming by latitude associated with increased length of ragweed pollen season in central North America. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, vol. 108, no. 10, pp. 4248–4251. doi: 10.1073/pnas.1014107108.

УДК 615.22

DOI 10.17021/2021.16.1.46.59

© А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников,

Е.А. Егорова, А.Г. Дормидор, Э.Ю. Бекирова, 2021

БЕЗОПАСНОСТЬ ГИПОТЕНЗИВНЫХ СРЕДСТВ: ФОКУС НА ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Матвеев Александр Васильевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»; исполнительный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», Россия, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7; Россия, 127051, г. Москва, Малая Сухаревская площадь, д. 2, корп. 2, тел.: +7-915-383-21-99, e-mail: avmcsmu@gmail.com.

Крашенинников Анатолий Евгеньевич, кандидат фармацевтических наук, генеральный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», Россия, 127051, г. Москва, Малая Сухаревская площадь, д. 2, корп. 2, тел. +7-919-644-50-56, e-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru.

Егорова Елена Александровна, кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Россия, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7, тел.: +7-978-859-48-60, e-mail: elena212007@rambler.ru.

Дормидор Артур Геннадьевич, генеральный директор ООО «РДЛ Медикал Клуб», Россия, 129110, г. Москва, Банный переулок, д. 2, стр. 2, тел.: +7 495-640-57-56, e-mail: info@cardio-russia.com.

Бекирова Эльвира Юсуфовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Россия, Республика Крым, 295051, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7, тел.: +7-978-755-04-34, e-mail: elvira8300@mail.ru.

Согласно Руководству по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертензии, одним из основных классов лекарственных препаратов, рекомендованных к применению при артериальной гипертензии, являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Результаты многочисленных исследований подтвердили, что эти препараты снижают риск общей смертности и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний. Однако применение лекарственных препаратов данной группы ассоциируется с риском развития нежелательных реакций, основными из которых является сухой кашель, ортостатический коллапс, гиперкалиемия, ангионевротический отек.

Обзор посвящен изучению профиля безопасности препаратов группы «ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента», а также особенностей развития нежелательных реакций при их применении у разных категорий больных с целью возможного повышения приверженности пациентов к проводимой гипотензивной фармакотерапии и снижения риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нежелательные реакции, кашель.

SAFETY OF ANTIHYPERTENSIVE AGENTS: FOCUS ON ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS

Matveev Aleksandr V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Medical academy named after S. I. Georgievskiy of Vernadskiy Crimean Federal University; Executive Director, National Scientific Center for Pharmacovigilance 5/7 Lenina Blvd, Simferopol, 295091, Russia, Republic of Crimea; 2/2 Malaya Sukharevskaya Sq., Moscow, 127051, Russia, tel.: +7-915-383-21-99, e-mail: avmcsmu@gmail.ru.

Krashennnikov Anatoliy E., Cand. Sci. (Pharm.), General manager, National Pharmacovigilance Research Center, 2/2 Malaya Sukharevskaya sq., Moscow, 127051, Russia, tel.: +7-919-644-50-56, e-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru.

Egorova Elena A., Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Medical academy named after S. I. Georgievskiy of Vernadskiy Crimean Federal University, 5/7 Lenina Blvd, Simferopol, 295091, Russia, Republic of Crimea, tel.: +7-978-859-48-60, email elena212007@rambler.ru.

Dormidor Artur G., Director of the Center for Blood Circulation Pathology, 2 Banny lane, building 2, Moscow, 129110, Russia, tel.: +7 495-640-57-56, e-mail: info@cardio-russia.com.

Bekirova Elvira Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Medical academy named after S. I. Georgievskiy of Vernadskiy Crimean Federal University, 5/7 Lenina Blvd, Simferopol, 295091, Russia, Republic of Crimea, tel.: +7-978-755-04-34, e-mail: elvira8300@mail.ru.

According to the Guidelines for the treatment of hypertension of the European society of cardiology and the European society of hypertension, one of the main classes of drugs recommended for use in hypertension are angiotensin converting enzyme inhibitors. The results of numerous studies have confirmed that angiotensin converting enzyme inhibitors reduce the risk of General mortality and mortality from cardiovascular diseases, but the use of drugs in this group is associated with the risk of developing adverse reactions, the main of which are dry cough, orthostatic collapse, hyperkalemia, angioedema.

This review is devoted to the study of the safety profile of angiotensin converting enzyme inhibitors, the features of adverse reactions development in various categories of patients. The aim of this work is to increase patients' compliance to antihypertensive pharmacotherapy and reduce the risk of developing complications from the cardiovascular system.

Key words: arterial hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitors, adverse reactions, cough.

Введение. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в последние 15 лет заболевания сердечно-сосудистой системы являются одними из ведущих причин смертности населения во всем мире [10, 16, 52]. Значительная доля сердечно-сосудистых событий (стенокардия, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), инфаркт миокарда, церебральные ишемические приступы и инсульты) может быть обусловлена первичным развитием артериальной гипертензии (АГ) с наименьшим недостаточным контролем уровня артериального давления или плохой приверженностью пациентов к проводимой фармакотерапии [17]. Результаты сравнительных исследований, проведенных М.М. Вакер-Гоеринг и соавторами и посвященных изучению приверженности пациентов с различными заболеваниями к проводимой фармакотерапии, показали, что несоблюдение режима назначения антигипертензивных препаратов наблюдалось у 24–60 % больных [5].

Другая работа, нацеленная на изучение приверженности пациентов ($n = 1348$) с АГ к проводимой фармакотерапии, осуществлена в Великобритании и Чехословакии. Она позволила выявить частичное несоблюдение у 20–27 % пациентов и полное – у 12–14 %. При этом показатели приверженности были зафиксированы ниже у мужчин, лиц молодого возраста, а также у пациентов, принимающих более одного гипотензивного препарата [18]. Причинами низкой комплаентности пациентов в представленных случаях могут являться сопутствующие заболевания, одновременное назначение двух и более гипотензивных препаратов, недостаточное понимание больными последствий нарушения режима гипотензивной терапии, однако основной из них считается высокая частота развития нежелательных реакций (НР) при применении гипотензивных средств [23, 39, 46].

Исследование J.D. Curb и соавторов, целью которого являлось долгосрочное (5 лет) изучение НР при применении антигипертензивных препаратов (5485 пациентов), выявило, что в 9,3 % случаев определенные и вероятные НР, обусловленные применением гипотензивных препаратов, были отнесены к категории серьезных и требовали отмены лекарственной терапии. В 23,4 % случаев пациенты прекратили лечение вследствие развития возможных НР. Госпитализация в результате развития НР потребовалась менее, чем 1 % пациентов. Распределение частот развития НР в разных возрастных группах составило 29,8; 38,0 и 36,8 % для групп 60–69 лет, 50–59 лет и 40–49 лет, соответственно [11].

Исследование НР гипотензивных препаратов, проведенное в Норвегии на основании опроса 2586 пациентов с диагнозом АГ, показало, что количество больных, сообщающих о НР при индивидуальном опросе, составило 62 %. Прекращение проводимой фармакотерапии, обусловленное развитием НР, потребовалось 7 % пациентов. При этом наиболее часто развитие НР наблюдалось на фоне приема β -адреноблокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), самая низкая частота развития НР – при применении диуретиков [34].

Согласно Руководству по лечению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества гипертонии, одним из основных классов лекарственных препаратов, рекомендованных к применению при АГ, являются иАПФ [56], признанные одними из самых назначаемых фармакологических групп во всем мире. Ежегодно в США эти препараты назначаются более 150 млн раз в год, а в Нидерландах в 2013 г. было выписано более 9 млн рецептов [28]. Результаты многочисленных исследований подтвердили, что иАПФ снижают риск общей смертности и летальности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов как с АГ, так и с сахарным диабетом [9].

Однако применение лекарственных препаратов данной группы ассоциируется с риском развития НР, основными из которых является сухой кашель, ортостатический коллапс, гиперкалиемия, ангионевротический отек.

Обзор посвящен изучению профиля безопасности препаратов группы иАПФ, а также особенностям развития НР при их применении у разных категорий пациентов с целью возможного повышения приверженности больных к проводимой гипотензивной фармакотерапии и снижения риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Мониторинг безопасности препаратов группы иАПФ.

Одно из первых клинических испытаний (D. Ravid и соавторы), посвященных изучению безопасности применения иАПФ у пациентов с АГ (n = 164) и ХСН (n = 104) на протяжении не менее 1 года в клинической практике, позволило получить следующие результаты: у больных с АГ кашель наблюдался в 23 (14 %) случаях через $24,1 \pm 17,1$ недели после начала приема иАПФ, у пациентов с ХСН – у 27 (26 %) человек через $12,3 \pm 12,0$ недели после начала приема иАПФ. Отмена препаратов при этом потребовалась в 50 % случаев развития НР (в большинстве случаев у пациентов с ХСН), в оставшихся же эпизодах больные переносили кашель удовлетворительно или он исчезал самостоятельно в течение нескольких последующих месяцев [42].

Обзор англоязычных литературных источников базы данных PubMed за период с 1985 по 2004 г. показал, что частота возникновения кашля при применении иАПФ составляет от 5 до 35 %. Время развития нежелательного события может варьироваться от нескольких часов после первой дозы до нескольких месяцев. Единственным эффективным методом устранения кашля при этом является отмена препаратов группы иАПФ, при этом кашель в большинстве случаев исчезает через 1–4 недели [13].

В мета-анализ, проведенный S. Bangalore и соавторами, были включены данные об эффективности и безопасности применения препаратов группы иАПФ у 198130 пациентов. Критериям включения соответствовали 125 рандомизированных клинических испытаний, проведенных за период 1990–2010 гг. Результаты анализа полученной информации выявили, что совокупная частота развития кашля при применении эналаприла составила 11,48 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 9,54 %–13,41 %), а отмена препарата потребовалась в 2,57 % случаев (95 % ДИ: 2,4 %–2,74 %). Представленные показатели в разы превышали данные, указанные в инструкции по применению эналаприла [6].

Одним из последних представленных в литературе мета-анализов является анализ 22 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (65064 пациентов), посвященных изучению нарушений со стороны дыхательной системы при применении иАПФ в виде кашля. Результаты мета-анализа показали, что у пациентов, принимающих препараты группы иАПФ, риск развития кашля составил 13,5 %, в то время как в группе плацебо – 8,5 % случаев, что свидетельствует о вероятности влияния других факторов на развитие кашля у пациентов. При этом в большинстве случаев кашель наблюдался у пациентов с АГ, реже – при сердечной недостаточности [54].

Изучению влияния особенностей химической структуры препаратов группы иАПФ на профиль их безопасности было посвящено одно из проспективных рандомизированных открытых сравнительных исследований (N.V. Sangole и V.N. Dadkar). В работу было включено 120 пациентов с диагнозом АГ, которые были рандомизированы на 4 группы (эналаприл, лизиноприл, рамиприл – иАПФ, содержащие карбоксильную группу (d-форма); фозиноприл – иАПФ, содержащий фосфорильную группу (p-форма)). Эффективность и безопасность представленных лекарственных препаратов оценивали на протяжении 4 месяцев их приема. Полученные результаты обнаружили более высокую частоту развития кашля при применении фозиноприла у 20 % пациентов (95 % ДИ: 5,7–34,3) по сравнению с другими, принимавшими препараты, содержащие карбоксильную группу – 6,6 % пациентов (95 % ДИ: 0–15,6). Однако у 3 (10 %) больных, принимавших d-форму иАПФ, наблюдалось развитие тошноты (95 % ДИ: 0–20,7), в то время как для p-форм иАПФ такая реакция была нехарактерна (0 %) (p < 0,05). В то же время 2 (6,6 %) случая гипотонии были ассоциированы с применением фозиноприла (p-форма иАПФ) (95 % ДИ: 0–15,6). Употребление пациентами эналаприла, лизиноприла и рамиприла (d-форма иАПФ) не сопровождалось развитием гипотонии. Полученные данные требуют дальнейшего изучения влияния особенностей химической структуры иАПФ с целью минимизации рисков развития НР при применении изучаемой группы препаратов [43].

Особенности нефропротективного действия иАПФ.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования продемонстрировали, что применение средств, подавляющих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), предотвращает протеинурию, фиброз почек и медленное снижение функции почек и, таким образом, играет защитную роль как на ранних, так и на конечных стадиях заболевания почек [55]. Отдельное

внимание ученых было посвящено изучению нефропротективных эффектов препаратов группы иАПФ при сопутствующей диабетической или недиабетической нефропатии [51]. Так, исследования E.J. Lewis и соавторов показали, что применение иАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) значительно снижают прогрессирование почечной недостаточности [25, 26]. В одном из них пациенты с нефропатией на фоне инсулинзависимого сахарного диабета были распределены на две группы: группу плацебо ($n = 202$) и группу пациентов, получавших каптоприл ($n = 207$) [26]. Результаты исследования обнаружили, что во второй группе риск повышения концентрации креатинина в сыворотке был снижен вдвое, также наблюдалось снижение риска конечных точек развития смертельного исхода, диализа и трансплантации, что подтверждает нефропротекторные свойства иАПФ [26]. Было высказано предположение о том, что механизмом развития нефропротекторных свойств каптоприла является его способность устранять тонизирующий эффект ангиотензина II на эфферентные артериолы, что снижает внутрикапиллярное давление в клубочках при сохранении почечного кровотока [22].

Данные исследований HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation), LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study) и ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) подтвердили пользу применения АПФ при легкой-средней степени хронической болезни почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) > 60 мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$ с протеинурией или структурными дефектами) [3, 12, 50].

Кокрановский обзор 50 исследований с участием 13215 пациентов с сахарным диабетом на всех стадиях хронической болезни почек показал, что иАПФ и БРА снижают риск смертности (относительный риск (ОР) 0,78; 95 % ДИ: 0,61–0,98) и прогрессирование почечной недостаточности (от микро- до макроальбуминурии) примерно на 55 % [49].

Изучение эффективности и безопасности препаратов групп иАПФ и БРА у пациентов, получавших диализную терапию, было представлено в систематическом обзоре Y. Liu и соавторов. В работу были включены 11 исследований с участием 1856 больных, в 5 из них содержалась информация о ренопротективных свойствах иАПФ и БРА (1 исследование у пациентов, находящихся на гемодиализе, 4 работы – у пациентов на перитонеальном диализе). Особенности нефропротекторного действия препаратов заключались в замедлении скорости снижения остаточной функции почек и объема мочи. Средняя остаточная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) снизилась на $1,44$ мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$ в группе иАПФ/БРА по сравнению с $2,37$ мл/мин / $1,73 \text{ м}^2$ в группе плацебо или активной контрольной группе. Также лечение иАПФ и БРА было пограничным значимым фактором в замедлении снижения объема мочи: разность средних – 167 мл (95 % ДИ: 21–357; $p = 0,08$) [27].

Представленные выше исследования подтверждают выраженные нефропротективные свойства препаратов группы иАПФ, однако имеется ряд ограничений, на которые необходимо обратить внимание при назначении иАПФ на практике. Большинство работ, посвященных изучению ренопротекции при применении иАПФ и БРА, основано на исследованиях с участием пациентов младше 60 лет, в связи с чем больным пожилого и старческого возраста применение лекарственных средств представленных групп стоит начинать с минимальных доз. Кроме того, ограничениями для исследований стоит считать достаточно ограниченное время их проведения и использование в качестве терапии минимальных терапевтических доз представленных препаратов [36]. Назначение иАПФ пациентам старше 65 лет должно сопровождаться постоянным и тщательным мониторингом уровня сывороточного креатинина и СКФ. Ухудшение функций почек на фоне применения иАПФ при исключении остальных потенциальных причин должно сопровождаться отменой представленной группы препаратов [35]. Комбинированная блокада РААС может быть предложена только пациентам с протеинурическими хроническими нефропатиями, которые не достигают полной и стойкой ремиссии протеинурии с помощью только иАПФ или БРА. За ними нужно тщательно наблюдать на предмет гиперкалиемии и ухудшения функции почек [53].

Особенности развития гиперкалиемии при применении иАПФ.

Гиперкалиемия является известным нежелательным последствием применения препаратов группы иАПФ, особенно у пациентов с ХПН и сопутствующим сахарным диабетом [14]. Степень тяжести представленной НР может варьировать от легкой бессимптомной до клинически выраженной и опасной для жизни [15]. Многочисленные исследования, посвященные изучению гиперкалиемии, позволили выявить основные факторы риска ее развития: избыточное потребление калия с компонентами пищи, пожилой возраст, сахарный диабет, снижение концентрации альдостерона в плазме крови, снижение доставки натрия к дистальному отделу нефрона, а также нарушение функции собирательных трубочек [40].

Особенности развития гиперкалиемии, обусловленной применением иАПФ при сопутствующей почечной недостаточности, были представлены в региональном проекте по профилактике прогрессирования ХПН (PIRP – Prevenzione della Insufficienza Renale Progressiva), осуществленном в Италии (2004–2018 гг.). Среди всех пациентов, участвовавших в испытании (23000 больных с ХПН), у 7 % при первом посещении была обнаружена гиперкалиемия ($K^+ > 5,5$ ммоль/л). При этом 44,8 % пациентов с повышенным уровнем калия получали терапию иАПФ/БРА. Основными мероприятиями, способствующими снижению уровня калия в плазме крови во время лечения препаратами, влияющими на РААС, по мнению авторов, является диета с низким содержанием калия, назначение диуретиков, а также препаратов, увеличивающих выведение ионов K^+ с каловыми массами (патиромер, натрия циркония циклосиликат) [44]. Обзор литературы, посвященный изучению эффективности патиромера и натрия циркония циклосиликата у пациентов с гиперкалиемией, показал, что патиромер снижал уровень калия в плазме крови на 0,45–0,72 ммоль/л по сравнению с плацебо. Кроме того, натрия циркония циклосиликат нормализовал и поддерживал уровень калия у 71–87 % больных, принимавших препараты, влияющие на РААС, по сравнению с 48 % пациентов в группе плацебо ($p < 0,01$) [45]. Другой обзор В.Ф. Palmer, посвященный изучению особенностей применения патиромера и натрия циркония циклосиликата на основании данных рандомизированных контролируемых исследований пациентов с гиперкалиемией (2014–2018 гг.), позволил не только подтвердить эффективность и безопасность представленных препаратов, но и выявить возможность продолжения терапии пациентов ингибиторами РААС, а также употребления пищи, богатой K^+ . Автор обзора обращает внимание и на то, что патиромер и натрия циркония циклосиликат могут играть роль в предотвращении развития гиперкалиемии у пациентов, находящихся на гемодиализе [38]. Наиболее частыми нежелательными явлениями в клинических испытаниях препаратов, способствующих выведению ионов K^+ , стали желудочно-кишечные события (тошнота, запор) [24, 32].

Среди других факторов развития гиперкалиемии на фоне применения препаратов группы иАПФ стоит выделить сахарный диабет [41]. Проведенное Т.С. Ahuja и соавторами ретроспективное изучение 119 карт пациентов, страдавших сахарным диабетом с сопутствующей ХПН и получавших в качестве терапии препараты группы иАПФ, продемонстрировало следующие результаты: развитие гиперкалиемии наблюдалось у 96 % пациентов с ХПН и у 84 % больных с сахарным диабетом в анамнезе. Причиной развития гиперкалиемии в представленных случаях является гипоренемический-гипоальдостеронизм, способствующий задержке ионов калия в плазме крови. Многофакторный логический регрессионный анализ показал, что сахарный диабет и креатинин сыворотки являются основными предикторами развития гиперкалиемии при применении иАПФ [2].

Особое внимание пациентов, принимающих препараты группы иАПФ, должно быть обращено на такие факторы, как чрезмерное потребление калия с компонентами пищи (сушеный горох, молочные продукты, мясо, орехи, фрукты и овощи (киви, бананы, апельсиновый сок, картофель, авокадо, абрикосы, пастернак, репа)), а также на возможные взаимодействия иАПФ с другими группами лекарственных средств, приводящими к увеличению риска развития гиперкалиемии (табл.) [40].

Таблица

Лекарственные взаимодействия иАПФ, увеличивающие риск развития гиперкалиемии

Лекарственный препарат	Механизм взаимодействия
1	2
Противогрибковые препараты (производные азола)	Ингибирование синтеза стероидов надпочечниками
Триметоприм (и комбинации триметоприма – триметоприм и сульфаметоксазол)	Блокада реабсорбции натрия через эпителиальный натриевый канал в собирательных трубочках
Пентамидин	Блокада реабсорбции натрия через эпителиальный натриевый канал в собирательных трубочках
Алискирен	Прямой ингибитор ренина
Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, эплеренон, амилорид, триамтерен)	Нарушается способность кортикального собирательного канальца секретировать калий; блокируется взаимодействие альдостерона с альдостероновым рецептором (спиронолактон, эплеренон); блокируется эпителиальный натриевый канал в собирательном канальце, то есть блокируется реабсорбция натрия (амилорид, триамтерен)

1	2
Бета-адреноблокаторы	Гипоренинемический гипоальдостеронизм, индуцированный влиянием на высвобождение как почечного ренина, так и надпочечникового альдостерона; снижение активности натрий-калиевой АТФазы, таким образом препятствующее клеточному поглощению калия
Циклоспорин или такролимус	Подавляет высвобождение ренина, препятствует секреции калия в собирательных протоках
Препараты калия	Избыточное потребление калия по отношению к экскреции калия, канальцевая невосприимчивость к альдостерону или перераспределение калия во внеклеточное пространство
Нестероидные противовоспалительные препараты	Препятствуют стимулирующему действию простагландинов на высвобождение ренина; уменьшают дистальную доставку натрия; притупляют реакцию надпочечников на гиперкалиемию
Гепарин	Блокирует биосинтез альдостерона в надпочечниках
Дигоксин	Передозировка: ухудшение поглощения калия скелетными мышцами

Вероятность развития гиперкалиемии при назначении иАПФ может быть снижена при предварительном осуществлении мониторинга уровня калия в плазме крови, оценке скорости клубочковой концентрации, а также выявлении сопутствующих факторов, способствующих повышению уровня калия в плазме крови (пищевые добавки, диета, богатая калием, лекарственные препараты).

Этнические особенности развития НР при применении иАПФ.

Анализ литературных источников позволил выявить несколько основных факторов риска развития кашля, гиперкалиемии и ангионевротического отека. Среди них особое внимание авторов было уделено этнической принадлежности пациента и влиянию этого фактора на частоту и тяжесть развития НР при применении препаратов группы иАПФ.

Проведенное в США ретроспективное когортное исследование 2225 амбулаторных пациентов со смешанной этнической принадлежностью, которым были впервые назначены препараты группы иАПФ, позволило выявить, что 19 % больных вынужденно отказались от дальнейшего применения иАПФ вследствие развития НР, основными из которых были кашель, ангионевротический отек и гиперкалиемия. Изучение этнических особенностей развития НР при применении иАПФ показало, что у жителей Восточной Азии среди НР преобладал кашель (ОР 2,5; 95 % ДИ: 1,1–5,7) и гиперкалиемия (ОР 80,3; 95% ДИ: 5,4–1190), а у южноафриканцев – ангионевротический отек, что потребовало дальнейшего изучения особенностей развития кашля и других НР среди разных этнических групп пациентов (ОР 3,5; 95% ДИ: 1,3–8,9) [31].

Изучению представленного вопроса было посвящено ретроспективное исследование нежелательных последствий при применении иАПФ, проведенное L.P. Ng и P.S. Goh на основании медицинских записей пациентов в Республике Сингапур. В работу было включено 424 пациента (китайская, малайская, индийская этническая принадлежность), которым впервые были назначены препараты группы иАПФ – эналаприл и лизиноприл. Полученные результаты свидетельствовали о высокой частоте отмены препаратов группы иАПФ – 166 (39,2 %) случаев, при этом у 129 (30,4 %) пациентов причиной отмены являлся кашель, а в 13 (3,1 %) случаях – гиперкалиемия. Частота развития кашля в китайской популяции составила 34 %. Важно отметить, что количество случаев отмены иАПФ в результате возникновения кашля среди пациентов женского пола было выше, чем у больных мужского пола (35,3 и 25,9 %, соответственно). В конечном итоге, из 424 пациентов, впервые получивших препараты группы иАПФ в качестве терапии, 90 (21,2 %) человек были переведены на БРА. Авторы работы обращают внимание на возможное влияние этнической принадлежности на частоту развития кашля в виде нежелательной реакции при применении иАПФ и предлагают в качестве альтернативы препараты группы БРА [33].

Влияние этнических особенностей пациентов, принимающих иАПФ, было представлено также в обзоре P. Camro и соавторов, сообщивших о высоком риске развития ангионевротического отека у пациентов женского пола в афроамериканской популяции, на это стоит обращать внимание при назначении представленной группы препаратов [8].

Этнические особенности развития НР при применении иАПФ были рассмотрены и в исследовании N.P. Singh и соавторов, которое было проведено на территории северной Индии. Частота развития кашля была изучена в проспективном 8-недельном исследовании 250 пациентов с АГ, получавших один из препаратов группы иАПФ (эналаприл 5–20 мг/день, лизиноприл 5–20 мг/день,

каптоприл 25–75 мг/день, рамиприл 5–15 мг/день) в виде монотерапии или в комбинации с другими средствами. Результаты исследования показали, что кашель как проявление НР наблюдался у 73 (29,3 %) пациентов. Стоит отметить более высокую частоту развития кашля у пациентов женского пола по сравнению с пациентами мужского пола (37,9 против 15,5 %, соответственно, $p < 0,001$). Достоверных отличий в отдельных возрастных категориях пациентов обнаружено не было. Время развития сухого кашля при применении иАПФ составило 4 недели, при этом не было выявлено связи между различными дозами лекарственных препаратов и наличием в анамнезе пациентов табакокурения. Частота кашля у пациентов, принимавших эналаприл, рамиприл и лизиноприл, составила 34,4; 24,3 и 18,1 %, соответственно. Статистически значимой разницы не было выявлено между пациентами, принимающими только иАПФ или в комбинации с бета-блокаторами, блокаторами кальциевых каналов или диуретиками [47].

Влияние курения, избыточной массы тела (ИМТ) и продолжительности введения иАПФ на риск развития НР.

Многочисленные исследования, включенные в обзор, содержали информацию и о других возможных факторах риска развития НР при применении иАПФ, среди которых стоит выделить наличие вредных привычек, ИМТ, возраст, взаимодействие иАПФ с другими лекарственными средствами, а также продолжительность применения иАПФ.

В проспективное наблюдательное исследование, проведенное F. Jamshed и соавторами в больнице третичной помощи в Пакистане, было включено 123 пациента с проявлениями кашля (более 14 дней) без респираторной патологии, которые получали в качестве терапии иАПФ в течение как минимум 1 месяца. Анализ данных позволил определить, что чаще всего кашель наблюдался у больных, принимавших эналаприл ($n = 58$; 47,2 %), реже кашель был ассоциирован с употреблением каптоприла ($n = 28$; 22,7 %), лизиноприла ($n = 23$; 18,7 %) и рамиприла ($n = 14$ %, 11,4 %). В 26,8 % случаев пациенты были готовы отменить препарат вследствие развития сильного кашля. Выявленными факторами риска развития кашля у больных, принимавших препараты группы иАПФ, стали высокий показатель ИМТ и курение. В группе пациентов, принимавших эналаприл, развитие кашля наблюдалось у 44 (75,8 %) человек с высокими показателями ИМТ (более 30 кг/м²). Для групп больных, употреблявших рамиприл, лизиноприл и каптоприл, соответствующие показатели составили 50; 43,5 и 39,3 %, соответственно. Статистически значимым фактором являлось наличие у пациентов вредной привычки в виде курения: появление кашля при применении лизиноприла и каптоприла в большинстве случаев отмечено у курильщиков (78,3 и 82,1 %, соответственно) [21].

Сравнительное изучение факторов риска развития кашля ($n = 121$) и ангионевротического отека ($n = 168$) при применении иАПФ было представлено в исследовании P. Hallberg и соавторов. По его итогам установлено, что курение, одновременное назначение блокаторов медленных кальциевых каналов и мужской пол пациентов являлись факторами риска для развития ангионевротического отека. Множественная модель, содержащая переменные курения, одновременное лечение блокаторами кальциевых каналов, мужской пол и время начала заболевания, составляла 26 % дисперсии между группами [19].

Анализ трех крупных клинических исследований у 27492 пациентов, рандомизированных на группы плацебо и контрольную группу пациентов, принимавших иАПФ периндоприл, показал, что сразу после начала терапии прекратили применение периндоприла 1076 (3,9 %) пациентов, в течение 4 недель после начала приема 703 (2,6 %) больных, в течение 4 лет наблюдения – 373 (1,4 %) человека, что свидетельствует о низкой частоте развития НР в виде сухого кашля при применении иАПФ. Клиническими детерминантами развития кашля при этом являлись пожилой возраст более 65 лет (ОР 1,53; 95 % ДИ: 1,35–1,73), женский пол (ОР 1,92; 95 % ДИ: 1,68–2,18) и одновременное назначение гиплипидемических средств (ОР 1,37; 95 % ДИ: 1,18–1,59). При этом исследователи сообщали об отсутствии влияния расовых особенностей на частоту развития кашля [7].

Особенности НР при применении квинаприла были представлены в ретроспективном исследовании V.J. Materson с участием 1771 пациента. Частота развития ортостатического коллапса при первом введении препарата была сопоставима с таковой у пациентов группы плацебо. Частота развития головной боли у больных, получавших квинаприл, составила 4,7 %, что было сопоставимо с количеством зарегистрированных случаев развития подобных НР при применении других представителей группы иАПФ. К другим НР, частота развития которых превышала 1 %, можно отнести кашель с сопутствующим ринитом, слабость и головокружение [29]. Таким образом, квинаприл может быть отнесен к препаратам, имеющим низкие показатели частоты развития сухого кашля при длительном применении.

Особенности редких НР со стороны кожных покровов при применении иАПФ.

Особого внимания заслуживает исследование, посвященное изучению возможной связи между применением иАПФ и развитием или усугублением протекания псориаза у пациентов. В. Azzouz и соавторами были проанализированы спонтанные сообщения о НР препаратов группы иАПФ, содержащиеся в базе данных системы фармаконадзора Франции с 1985 г. по 31 декабря 2018 г. Авторами выявлено 100 случаев развития псориаза при применении препаратов группы иАПФ (ОР 2,4; 95 % ДИ: 1,96–2,95). В 67 % наблюдений время возникновения представленной НР составляло менее 1 года, при этом отмена препаратов в большинстве случаев (73 %) способствовала развитию благоприятного исхода. Сообщение о достоверных рисках развития псориаза при применении препаратов группы иАПФ, согласно мнению авторов, должно быть внесено в инструкции по медицинскому применению для информирования врачей и пациентов о возможности развития представленной НР [4].

Анализ литературных источников позволил выявить и другие редкие кожные проявления НР, ассоциированные с применением препаратов группы иАПФ. Первичный случай развития пузырчатки при применении каптоприла был описан R.P. Kaplan и соавторами. Особенностью клинического случая стало снижение выраженности проявлений НР при отмене подозреваемого лекарственного препарата и отсутствие новых поражений кожи и слизистых оболочек при переходе на прием эналаприла, что может быть объяснимо наличием серы в молекуле каптоприла [22].

Другое исследование, представляющее собой клинический анализ серии из трех случаев развития «лекарственной пузырчатки» при применении иАПФ, было проведено С. Palleria и соавторами. Представленные клинические проявления НР исчезали после отмены препаратов и назначения системных кортикостероидов, что подтверждало наличие причинно-следственной связи между приемом иАПФ и возникновением булл и эрозий на коже и/или слизистых оболочках [37].

Вероятность развития подострой кожной формы красной волчанки при применении препаратов, влияющих на функции сердечно-сосудистой системы (в том числе иАПФ), были представлены в исследовании R.D. Sontheimer и соавторов. В материале рассмотрены данные о регистрации НР в виде подострой кожной формы красной волчанки у 71 пациента (средний возраст – 59 лет), принимавших представленные выше препараты от нескольких недель до нескольких лет до проявления клинических симптомов НР. Отмена препаратов способствовала снижению выраженности кожных проявлений в течение 2–3 месяцев [48].

Заключение. Основой антигипертензивной терапии, проводимой с целью снижения уровня артериального давления и уменьшения числа сердечно-сосудистых событий, согласно действующим клиническим рекомендациям, является 5 классов препаратов, одни из которых – препараты группы «ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента» [1]. Особенностями данной группы лекарственных средств является высокая эффективность, возможность применения при хронических заболеваниях почек и сопутствующем сахарном диабете, а также подтвержденные данные о снижении риска развития сердечно-сосудистых событий при включении ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в схемы фармакотерапии пациентов [20, 30].

Представленный обзор литературы был посвящен изучению тяжести и частоты развития нежелательных реакций, возникающих на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, а также факторов и особенностей пациентов, способствующих их развитию. Основными клиническими проявлениями нежелательных реакций, которые наблюдаются в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях представителей данной группы, были сухой кашель, гиперкалиемия и ангионевротический отек. Подтвержденными факторами риска снижения профиля безопасности препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента являются этнические особенности пациентов, курение, избыточная масса тела, а также возможные взаимодействия этих препаратов с другими лекарственными средствами, что требует особого внимания специалистов при их назначении. Частота развития нежелательных реакций при применении отдельных представителей группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента имела значительные отличия.

Список литературы

1. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода, Е. В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. – 2020. – Т. 25, № 3. – С. 3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Ahuja, T. S. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors / T. S. Ahuja, D. Jr. Freeman, J. D. Mahnken, M. Agraharkar, M. Siddiqui, A. Memon // Am. J. Nephrol. – 2000. – Vol. 20, № 4. – P. 268–272. doi: 10.1159/000013599.

3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat) // *JAMA*. – 2002. – № 288. – P. 2981–2997.
4. Azzouz, B. Psoriasis After Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: French Pharmacovigilance Data and Review of the Literature / B. Azzouz, A. Morel, L. Kanagaratnam, E. Herlem, T. Trenque // *Drug Saf.* – 2019. – Vol. 42, № 12. – P. 1507–1513. doi:10.1007/s40264-019-00865-8.
5. Baker-Goering, M. M. Relationship Between Adherence to Antihypertensive Medication Regimen and Out-of-Pocket Costs Among People Aged 35 to 64 With Employer-Sponsored Health Insurance / M. M. Baker-Goering, K. Roy, D. H. Howard // *Prev. Chronic Dis.* – 2019. – № 16. – P. 180381. doi: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd16.180381> external icon.
6. Bangalore, S. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference / S. Bangalore, S. Kumar, F. H. Messerli // *Am. J. Med.* – 2010. – Vol. 123, № 11. – P. 1016–1030. doi:10.1016/j.amjmed.2010.06.014.
7. Brugts, J. J. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease / J. J. Brugts, H. Arima, W. Remme, M. Bertrand, R. Ferrari, K. Fox, J. DiNicolantonio, S. MacMahon, J. Chalmers, F. Zijlstra, K. Caliskan, M. L. Simoons, J. J. Mourad, E. Boersma, K. M. Akkerhuis // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 176, № 3. – P. 718–723. doi:10.1016/j.ijcard.2014.07.108.
8. Campo, P. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors / P. Campo, T. D. Fernandez, G. Canto, C. Mayorga // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2013. – Vol. 13, № 4. – P. 337–344. doi:10.1097/ACI.0b013e328362b835.
9. Cheng, J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis / J. Cheng, W. Zhang, X. Zhang, F. Han, X. Li, X. He, Q. Li, J. Chen // *JAMA Intern. Med.* – 2014. – № 174. – P. 773–785.
10. Chow, C. K. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries / C. K. Chow, K. K. Teo, S. Rangarajan, S. Islam, R. Gupta, A. Avezum, A. Bahonar, J. Chifamba, G. Dagenais, R. Diaz, K. Kazmi, F. Lanas, L. Wei, P. Lopez-Jaramillo, L. Fanghong, N. H. Ismail, T. Puoane, A. Rosengren, A. Szuba, A. Temizhan, A. Wielgosz, R. Yusuf, A. Yusufali, M. McKee, L. Liu, P. Mony, S. Yusuf // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310. – P. 959–968. doi:10.1001/jama.2013.184182.
11. Curb, J. D. Long-term Surveillance for Adverse Effects of Antihypertensive Drugs / J. D. Curb, N. O. Borhani, T. P. Blaszkowski, N. Zimbaldi, S. Fotiu, W. Williams // *JAMA*. – 1985. – Vol. 253, № 22. – P. 3263–3268. doi:10.1001/jama.1985.03350460063022.
12. Dahlof, B. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol / B. Dahlof, R. B. Devereux, S. E. Kjeldsen, S. Julius, G. Beevers, U. de Faire, F. Fyhrquist, H. Ibsen, K. Kristiansson, O. Lederballe-Pedersen, L. H. Lindholm, M. S. Nieminen, P. Omvik, S. Oparil, H. Wedel // *Lancet*. – 2002. – № 359. – P. 995–1003.
13. Dicipinigitis, P. V. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines / P. V. Dicipinigitis // *Chest*. – 2006. – Vol. 129, № 1. – P. 169S–173S. doi:10.1378/chest.129.1 suppl.169S.
14. Dixit, A. Hyperkalemia in ambulant postcardiac surgery patients during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor, spironolactone, and diet rich in potassium: A report of two cases and review of literature / A. Dixit, G. Majumdar, P. Tewari // *Ann. Card. Anaesth.* – 2019. – Vol. 22, № 2. – P. 162–168. doi:10.4103/aca.ACA_65_18.
15. Einhorn, L. M. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease / L. M. Einhorn, M. Zhan, V. D. Hsu, L. D. Walker, M. F. Moen, S. L. Seliger, M. R. Weir, J. C. Fink // *Arch. Intern. Med.* – 2009. – № 169. – P. 1156–1162.
16. Falaschetti, E. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011 / E. Falaschetti, J. Mindell, C. Knott, N. Poulter // *Lancet*. – 2014. – № 383. – P. 1912–1919. doi:10.1016/S0140-6736(14)60688-7.
17. Gebreyohannes, E. A. Adverse effects and non-adherence to antihypertensive medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital / E. A. Gebreyohannes, A. S. Bhagavathula, T. B. Abebe, Y. G. Tefera, T. M. Abegaz // *Clin. Hypertens.* – 2019. – № 25. – P. 1. doi:10.1186/s40885-018-0104-6.
18. Gupta, P. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment / P. Gupta, P. Patel, B. Štrauch, F. Y. Lai, A. Akbarov, V. Marešová, C. M. J. White, O. Petrák, G. S. Gulsin, V. Patel, J. Rosa, R. Cole, T. Zelinka, R. Holaj, A. Kinnell, P. R. Smith, J. R. Thompson, I. Squire, J. R. Widimský, N. J. Saman, B. Williams, M. Tomaszewski // *Hypertension*. – 2017. – Vol. 69, № 6. – P. 1113–1120. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729.
19. Hallberg, P. Comparison of Clinical Factors Between Patients With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema and Cough / P. Hallberg, J. Nagy, M. Karawajczyk, L. Nordang, G. Islander, P. Norling, H. E. Johansson, M. Kämpe, S. Hugosson, Q. Y. Yue, M. Wadelius // *Ann. Pharmacother.* – 2017. – Vol. 51, № 4. – P. 293–300. doi:10.1177/1060028016682251.

20. Izzo, J. L. Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors / J. L. Jr. Izzo, M. R. Weir // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2011. – Vol. 13, № 9. – P. 667–675. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00508.x.
21. Jamshed, F. Demographic and Clinical Characteristics of Patients Presenting With Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors Induced Cough / F. Jamshed, H. Jaffry, H. Hanif, V. Kumar, U. Naz, M. Ahmed, S. Fareed // *Cureus*. – 2019. – Vol. 11, № 9. – P. e5624. doi:10.7759/cureus.5624.
22. Kaplan, R. P. Drug-induced pemphigus related to angiotensin-converting enzyme inhibitors / R. P. Kaplan, T. S. Potter, J. N. Fox // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1992. – Vol. 26, № 2 (2). – P. 364–366. doi: 10.1016/0190-9622(92)70057-m.
23. Krousel-Wood, M. A. Barriers to and determinants of medication adherence in hypertension management: perspective of the cohort study of medication adherence among older adults / M. A. Krousel-Wood, P. Muntner, T. Islam, D. E. Morisky, L. S. Webber // *Med Clin. North. Am.* – 2009. – Vol. 93, № 3. – P. 753–769. doi:10.1016/j.mcna.2009.02.007.
24. Leon, S. J. New therapies for hyperkalemia / S. L. Leon, O. Harasemiw, N. Tangri // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2019. – Vol. 28, № 3. – P. 238–244. doi: 10.1097/MNH.0000000000000500.
25. Lewis, E. J. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E. J. Lewis, L. G. Hunsicker, W. R. Clarke, T. Berl, M. A. Pohl, J. B. Lewis, E. Ritz, R. C. Atkins, R. Rohde, I. Raz // *N. Engl. J. Med.* – 2001 – Vol. 345, № 12 – P. 851–860. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
26. Lewis, E. J. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group / E. J. Lewis, L. G. Hunsicker, R. P. Bain, R. D. Rohde // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – Vol. 329, № 20. – P. 1456–1462. doi: 10.1056/NEJM19931113292004.
27. Liu, Y. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials / Y. Liu, X. Ma, J. Zheng, J. Jia, T. Yan // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 206. doi: 10.1186/s12882-017-0605-7.
28. Mahmoudpour, S. H. Change in prescription pattern as a potential marker for adverse drug reactions of angiotensin converting enzyme inhibitors / S. H. Mahmoudpour, F. W. Asselbergs, C. E. de Keyser, P. C. Souverein, A. Hofman, B. H. Stricker, A. de Boer, A. H. Maitland-van der Zee // *Int. J. Clin. Pharm.* – 2015. – Vol. 37, № 6. – P. 1095–1103. doi: 10.1007/s11096-015-0159-3.
29. Materson, B. J. Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in antihypertensive therapy with focus on quinapril / B. J. Materson // *Am. J. Cardiol.* – 1992. – Vol. 69, № 10. – P. 46C–53C. doi: 10.1016/0002-9149(92)90281-3.
30. Messerli, F. H. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? / F. H. Messerli, S. Bangalore, C. Bavishi, S. F. Rimoldi // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 71, № 13. – P. 1474–1482. doi:10.1016/j.jacc.2018.01.058.
31. Morimoto, T. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors / T. Morimoto, T. K. Gandhi, J. M. Fiskio, A. C. Seger, J. W. So, E. F. Cook, T. Fukui, D. W. Bates // *J. Eval. Clin. Pract.* – 2004. – Vol. 10. – P. 499–509. doi:10.1111/j.1365-2753.2003.00484.x.
32. Natale, P. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease / P. Natale, S. C. Palmer, M. Ruospo, V. M. Saglimbene, G. F. Strippoli // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2020. – Vol. 6, № 6. – P. CD013165. doi: 10.1002/14651858.CD013165.pub2.
33. Ng, L. P. Incidence of discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors due to cough, in a primary healthcare centre in Singapore / L. P. Ng, P. S. Goh // *Singapore Med. J.* – 2014. – Vol. 55, № 3. – P. 146–149. doi:10.11622/smedj.2014034.
34. Olsen, H. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway / H. Olsen, T. Klemetsrud, H. P. Stokke, S. Tretli, A. Westheim // *Blood Pressure.* – 1999. – Vol. 8, № 2. – P. 94–101. doi: 10.1080/080370599438266.
35. Onuigbo, M. A. Analytical Review of the Evidence for Renoprotection by Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Chronic Kidney Disease – A Call for Caution / M. A. Onuigbo // *Nephron Clin. Pract.* – 2009. – Vol. 113, № 2. – P. c63–c70. doi: 10.1159/000228536.
36. Onuigbo, M. A. Late onset azotemia from RAAS blockade in CKD patients with normal renal arteries and no precipitating risk factors / M. A. Onuigbo, N. T. Onuigbo // *Ren. Fail.* – 2008. – Vol. 30. – P. 73–80.
37. Palleria, C. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers induced pemphigus: A case series and literature review / C. Palleria, L. Bennardo, S. Dastoli, L. F. Iannone, M. Silvestri, A. Manti, S. P. Nisticò, E. Russo, G. De Sarro // *Dermatol. Ther.* – 2019. – Vol. 32, № 1. – P. e12748. doi: 10.1111/dth.12748.
38. Palmer, B. F. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease-Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis / B. F. Palmer // *Mayo Clin. Proc.* – 2020. – Vol. 95, № 2. – P. 339–354. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.019.
39. Peacock, E. Adherence to Antihypertensive Therapy / E. Peacock, M. Krousel-Wood // *Med. Clin. North Am.* – 2017. – Vol. 101, № 1. – P. 229–245. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.005.
40. Raebel, M. A. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers / M. A. Raebel // *Cardiovascular therapeutics.* – 2012. – Vol. 30, № 3. – P. e156–e166.

41. Ramadan, F. H. Clinical factors associated with hyperkalemia in patients with congestive heart failure / F. H. Ramadan, N. Masoodi, A. A. El-Solh // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2005. – Vol. 30, № 3. – P. 233–239. doi: 10.1111/j.1365-2710.2005.00638.x.
42. Ravid, D. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure / D. Ravid, M. Lishner, R. Lang, M. Ravid // *J. Clin. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 34, № 11. – P. 1116–1120. doi:10.1002/j.1552-4604.1994.tb01989.x.
43. Sangole, N. V. Adverse drug reaction monitoring with angiotensin converting enzyme inhibitors: A prospective, randomized, open-label, comparative study / N. V. Sangole, V. N. Dadkar // *Indian J. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 42, № 1. – P. 27–31. doi: 10.4103/0253-7613.62408.
44. Santoro, A. Hyperkalemia as a limiting factor in the use of drugs that block the Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS) / A. Santoro, M. Mandreoli // *G. Ital. Nefrol.* – 2018. – Vol. 35, № 3. – P. 2018-vol 3.
45. Schaefer, J. A. Potassium-Binding Agents to Facilitate Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy / J. A. Schaefer, M. A. Gales // *Ann. Pharmacother.* – 2016. – Vol. 50, № 6. – P. 502–510. doi: 10.1177/1060028016640794.
46. Shin, S. Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients / S. Shin, H. Song, S-K. Oh, K. E. Choi, H. Kim, S. Jang // *Hypertens Res.* – 2013. – Vol. 36, № 11. – P. 1000–1005. doi: 10.1038/hr.2013.85.
47. Singh, N. P. Angiotensin converting enzyme inhibitors and cough—a north Indian study / N. P. Singh, M. Uppal, S. Anuradha, A. Agarwal, S. N. Rizvi // *J. Assoc. Physicians India.* – 1998. – Vol. 46, № 5. – P. 448–451.
48. Sontheimer, R. D. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation / R. D. Sontheimer, C. L. Henderson, R. H. Grau // *Arch. Dermatol. Res.* – 2009. – Vol. 301, № 1. – P. 65–70. doi:10.1007/s00403-008-0890-x.
49. Strippoli, G. F. M. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease / G. F. M. Strippoli, C. Bonifati, M. E. Craig, S. D. Navaneethan, J. C. Craig // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2006. – Vol. 4. – P. CD006257. doi: 10.1002/14651858.CD006257.
50. Svensson, P. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy / P. Svensson, U. De Faire, P. Sleight, S. Yusuf, J. Ostergren // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 38. – P. E28–E32.
51. Taal, M. W. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists / M. W. Taal, B. M. Brenner // *Perspectives in renal medicine.* – 2000. – Vol. 57, № 5. – P. 1803–1817. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00031.x.
52. The top 10 causes of death.WHO. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 04.06.2020.
53. Tylicki, L. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for nephroprotection: current evidence and future directions / L. Tylicki, S. Lizakowski, B. Rutkowski // *J. Nephrol.* – 2012. – Vol. 25, № 6. – P. 900–910. doi: 10.5301/jn.5000134.
54. Vukadinović, D. Rate of Cough During Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials / D. Vukadinović, A. N. Vukadinović, D. Lavall, U. Laufs, S. Wagenpfeil, M. Böhm // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2019. – Vol. 105, № 3. – P. 652–660. doi:10.1002/cpt.1018.
55. Zhang, F. Effects of RAAS Inhibitors in Patients with Kidney Disease / F. Zhang, H. Liu, D. Liu // *Curr. Hypertens. Rep.* – 2017. – Vol. 19, № 9. – P. 72. doi: 10.1007/s11906-017-0771-9. PMID: 28791529.
56. Williams, B. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering, E. Agabiti-Rosei, M. Azizi, M. Burnier, D. L. Clement, A. Coca, G. de Simone, A. Dominiczak, T. Kahan, F. Mahfoud, J. Redon, L. Ruilope, A. Zanchetti, M. Kerins, S. E. Kjeldsen, R. Kreutz, S. Laurent, G. Y. H. Lin, R. McManus, K. Narkiewicz, F. Ruschitzka, R. E. Schmieder, E. Shlyakhto, C. Tsioufis, V. Aboyans, I. Desormais // *J. Hypertens.* – 2018. – Vol. 3, № 10. – P. 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.

References

1. Kobalava Zh. D., Konradi A. O., Nedogoda S. V., Shlyakhto E. V. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii 2020 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*, 2020, vol. 25, no. 3, p. 3786. doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
2. Ahuja T. S., Freeman D. Jr., Mahnken J. D., Agraharkar M., Siddiqui M., Memon A. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am. J. Nephrol.*, 2000, vol. 20, no. 4, pp. 268–272. doi: 10.1159/000013599.
3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (allhat). *JAMA*, 2002, vol. 288, pp. 2981–2997.

4. Azzouz B., Morel A., Kanagaratnam L., Herlem E., Trenque T. Psoriasis After Exposure to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: French Pharmacovigilance Data and Review of the Literature. *Drug Saf.*, 2019, vol. 42, no. 12, pp. 1507–1513. doi: 10.1007/s40264-019-00865-8.
5. Baker-Goering M. M., Roy K., Howard D. H. Relationship Between Adherence to Antihypertensive Medication Regimen and Out-of-Pocket Costs Among People Aged 35 to 64 With Employer-Sponsored Health Insurance. *Prev. Chronic Dis.*, 2019, vol. 16, p. 180381. doi: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd16.180381>external icon.
6. Bangalore S., Kumar S., Messerli F. H. Angiotensin-converting enzyme inhibitor associated cough: deceptive information from the Physicians' Desk Reference. *Am. J. Med.*, 2010, vol. 123, no. 11, pp. 1016–1030. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.06.014.
7. Brugts J. J., Arima H., Remme W., Bertrand M., Ferrari R., Fox K., DiNicolantonio J., MacMahon S., Chalmers J., Zijlstra F., Caliskan K., Simoons M. L., Mourad J. J., Boersma E., Akkerhuis K. M. The incidence and clinical predictors of ACE-inhibitor induced dry cough by perindopril in 27,492 patients with vascular disease. *Int. J. Cardiol.*, 2014, vol. 176, no. 3, pp. 718–723. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.108.
8. Campo P., Fernandez T. D., Canto G., Mayorga C. Angioedema induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, vol. 13, no. 4, pp. 337–344. doi: 10.1097/ACI.0b013e328362b835.
9. Cheng J., Zhang W., Zhang X., Han F., Li X., He X., Li Q., Chen J. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on all-cause mortality, cardiovascular deaths, and cardiovascular events in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis. *JAMA Intern. Med.*, 2014, vol. 174, pp. 73–85.
10. Chow C. K., Teo K. K., Rangarajan S., Islam S., Gupta R., Avezum A., Bahonar A., Chifamba J., Dagenais G., Diaz R., Kazmi K., Lanas F., Wei L., Lopez-Jaramillo P., Fanghong L., Ismail N. H., Puoane T., Rosengren A., Szuba A., Temizhan A., Wielgosz A., Yusuf R., Yusufali A., McKee M., Liu L., Mony P., Yusuf S. PURE Study Investigators, prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*, 2013, vol. 310, pp. 959–968. doi: 10.1001/jama.2013.184182.
11. Curb J. D., Borhani N. O., Blazkowski T. P., Zimbaldi N., Fotiu S., Williams W. Long-term Surveillance for Adverse Effects of Antihypertensive Drugs. *JAMA*, 1985, vol. 253, no. 22, pp. 3263–3268. doi: 10.1001/jama.1985.03350460063022.
12. Dahlof B., Devereux R. B., Kjeldsen S. E., Julius S., Beevers G., de Faire U., Fyhrquist F., Ibsen H., Kristiansson K., Lederballe-Pedersen O., Lindholm L. H., Nieminen M. S., Omvik P., Oparil S., Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*, 2002, vol. 359, pp. 995–1003.
13. Dicipinigitis P. V. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.*, 2006, vol. 129, no. 1, pp. 169S–173S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.169S.
14. Dixit A., Majumdar G., Tewari P. Hyperkalemia in ambulant postcardiac surgery patients during combined therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor, spironolactone, and diet rich in potassium: A report of two cases and review of literature. *Ann. Card. Anaesth.*, 2019, vol. 22, no. 2, pp. 162–168. doi: 10.4103/aca.ACA_65_18.
15. Einhorn L. M., Zhan M., Hsu V. D., Walker L. D., Moen M. F., Seliger S. L., Weir M. R., Fink J. C. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. *Arch Intern Med.*, 2009, vol. 169, pp. 1156–1162.
16. Falaschetti E., Mindell J., Knott C., Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet*, 2014, vol. 383, pp. 1912–1919. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60688-7.
17. Gebreyohannes E. A., Bhagavathula A. S., Abebe T. B., Tefera Y. G., Abegaz T. M. Adverse effects and non-adherence to antihypertensive medications in University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital. *Clin. Hypertens.*, 2019, vol. 25, p. 1. doi: 10.1186/s40885-018-0104-6.
18. Gupta P., Patel P., Štrauch B., Lai F. Y., Akbarov A., Marešová, White C. M. J., Petrák O., Gulsin G. S., Patel V., Rosa J., Cole R., Zelinka T., Holaj R., Kinnell A., Smith P. R., Thompso J. R., Squire I., Widimský J. Jr., Saman N. J., Williams B., Tomaszewski M. Risk Factors for Nonadherence to Antihypertensive Treatment. *Hypertension*, 2017, vol. 69, no. 6, pp. 1113–1120. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08729.
19. Hallberg P., Nagy J., Karawajczyk M., Nordang L., Islander G., Norling P., Johansson H. E., Kämpe M., Hugosson S., Yue Q. Y., Wadelius M. Comparison of Clinical Factors Between Patients With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Induced Angioedema and Cough. *Ann Pharmacother.*, 2017, vol. 51, no. 4, pp. 293–300. doi: 10.1177/1060028016682251.
20. Izzo J. L. Jr., Weir M. R. Angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Clin. Hypertens (Greenwich)*, 2011, vol. 13, no. 9, pp. 667–675. doi: 10.1111/j.1751-7176.2011.00508.x.
21. Jamshed F., Jaffry H., Hanif H., Kumar V., Naz U., Ahmed M., Fareed S. Demographic and Clinical Characteristics of Patients Presenting With Angiotensin-converting Enzyme Inhibitors Induced Cough. *Cureus.*, 2019, vol. 11, no. 9, pp. e5624. doi:10.7759/cureus.5624.
22. Kaplan R. P., Potter T. S., Fox J. N. Drug-induced pemphigus related to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1992, vol. 26, no. 2, pp. 364–366. doi: 10.1016/0190-9622(92)70057-m.
23. Krousel-Wood M. A., Muntner P., Islam T., Morisky D. E., Webber L. S. Barriers to and determinants of medication adherence in hypertension management: perspective of the cohort study of medication adherence among older adults. *Med. Clin North. Am.*, 2009, vol. 93, no. 3, pp. 753–769. doi:10.1016/j.mcna.2009.02.007.

24. Leon S. J., Harasemiw O., Tangri N. New therapies for hyperkalemia. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*, 2019, vol. 28, no. 3, pp. 238–244. doi: 10.1097/MNH.0000000000000500.
25. Lewis E. J., Hunsicker L. G., Clarke W. R., Berl T., Pohl M. A., Lewis J. B., Ritz E., Atkins R. C., Rohde R., Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.*, 2001, vol. 345, no. 12, pp. 851–860. doi: 10.1056/NEJMoa011303.
26. Lewis E. J., Hunsicker L. G., Bain R. P., Rohde R. D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1993, vol. 329, no. 20, pp. 1456–1462. doi: 10.1056/NEJM199311113292004.
27. Liu Y., Ma X., Zheng J., Jia J., Yan T. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on cardiovascular events and residual renal function in dialysis patients: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Nephrol.*, 2017, vol. 18, no. 1, p. 206. doi: 10.1186/s12882-017-0605-7.
28. Mahmoudpour S. H., Asselbergs F. W., de Keyser C. E., Souverein P. C., Hofman A., Stricker B. H., de Boer A., Maitland-van der Zee A. H. Change in prescription pattern as a potential marker for adverse drug reactions of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Int. J. Clin. Pharm.*, 2015, vol. 37, no. 6, pp. 1095–1103. doi: 10.1007/s11096-015-0159-3.
29. Materson B. J. Adverse effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in antihypertensive therapy with focus on quinapril. *Am. J. Cardiol.*, 1992, vol. 69, no. 10, pp. 46C–53C. doi: 10.1016/0002-9149(92)90281-3.
30. Messerli F. H., Bangalore S., Bavishi C., Rimoldi S. F. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors in Hypertension: To Use or Not to Use? *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2018, vol. 71, no. 13, pp. 1474–1482. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
31. Morimoto T., Gandhi T. K., Fiskio J. M., Seger A. C., So J. W., Cook E. F., Fukui T., Bates D. W. An evaluation of risk factors for adverse drug events associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J. Eval. Clin. Pract.*, 2004, vol. 10, pp. 499–509. doi:10.1111/j.1365-2753.2003.00484.x.
32. Natale P., Palmer S. C., Ruospo M., Saglimbene V. M., Strippoli G. F. Potassium binders for chronic hyperkalaemia in people with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2020, vol. 6, no. 6, pp. CD013165. doi: 10.1002/14651858.CD013165.pub2.
33. Ng L.P., Goh P. S. Incidence of discontinuation of angiotensin-converting enzyme inhibitors due to cough, in a primary healthcare centre in Singapore. *Singapore Med. J.*, 2014, vol. 55, no. 3, pp. 146–149. doi: 10.11622/smedj.2014034.
34. Olsen H., Klemetsrud T., Stokke H. P., Tretli S., Westheim A. Adverse drug reactions in current antihypertensive therapy: a general practice survey of 2586 patients in Norway. *Blood Pressure*, 1999, vol. 8, no. 2, pp. 94–101. doi: 10.1080/080370599438266.
35. Onuigbo M. A. Analytical Review of the Evidence for Renoprotection by Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Chronic Kidney Disease – A Call for Caution. *Nephron. Clin. Pract.*, 2009, vol. 113, no. 2, pp. c63–c70. doi: 10.1159/000228536.
36. Onuigbo M. A., Onuigbo N. T. Late onset azotemia from RAAS blockade in CKD patients with normal renal arteries and no precipitating risk factors. *Ren. Fail.*, 2008, vol. 30, pp. 73–80.
37. Palleria C., Bennardo L., Dastoli S., Iannone L. F., Silvestri M., Manti A., Nisticò S. P., Russo E., De Sarro G. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers induced pemphigus: A case series and literature review. *Dermatol. Ther.*, 2019, vol. 32, no. 1, pp. e12748. doi:10.1111/dth.12748.
38. Palmer B.F. Potassium Binders for Hyperkalemia in Chronic Kidney Disease-Diet, Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy, and Hemodialysis. *Mayo Clin. Proc.*, 2020, vol. 95, no. 2, pp. 339–354. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.05.019.
39. Peacock E., Krousel-Wood M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Med. Clin. North Am.*, 2017, vol. 101, no. 1, pp. 229–245. doi:10.1016/j.mcna.2016.08.005.
40. Raebel M. A. Hyperkalemia associated with use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Cardiovascular therapeutics*, 2012, vol. 30, no. 3, pp. e156–e166.
41. Ramadan F. H., Masoodi N., El-Solh A. A. Clinical factors associated with hyperkalemia in patients with congestive heart failure. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 2005, vol. 30, no. 3, pp. 233–239. doi: 10.1111/j.1365-2710.2005.00638.x.
42. Ravid D., Lishner M., Lang R., Ravid M. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cough: a prospective evaluation in hypertension and in congestive heart failure. *J. Clin. Pharmacol.*, 1994, vol. 34, no. 11, pp. 1116–1120. doi: 10.1002/j.1552-4604.1994.tb01989.x.
43. Sangole N. V., Dadkar V. N. Adverse drug reaction monitoring with angiotensin converting enzyme inhibitors: A prospective, randomized, open-label, comparative study. *Indian J. Pharmacol.*, 2010, vol. 42, no. 1, pp. 27–31. doi: 10.4103/0253-7613.62408.
44. Santoro A, Mandreoli M. Hyperkalemia as a limiting factor in the use of drugs that block the Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS). *G. Ital. Nefrol.*, 2018, vol. 35, no. 3, pp. 2018-vol3.
45. Schaefer J. A., Gales M. A. Potassium-Binding Agents to Facilitate Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Therapy. *Ann. Pharmacother.*, 2016, vol. 50, no. 6, pp. 502–510. doi: 10.1177/1060028016640794.

46. Shin S., Song H., Oh S-K., Choi K. E., Kim H., Jang S. Effect of antihypertensive medication adherence on hospitalization for cardiovascular disease and mortality in hypertensive patients. *Hypertens Res.*, 2013, vol. 36, no. 11, pp. 1000–1005. doi: 10.1038/hr.2013.85.
47. Singh N. P., Uppal M., Anuradha S., Agarwal A., Rizvi S. N. Angiotensin converting enzyme inhibitors and cough—a north Indian study. *J. Assoc. Physicians. India.*, 1998, vol. 46, no. 5, pp. 448–451.
48. Sontheimer R. D., Henderson C. L., Grau R. H. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient-oriented translational clinical investigation. *Arch. Dermatol. Res.*, 2009, vol. 301, no. 1, pp. 65–70. doi: 10.1007/s00403-008-0890-x.
49. Strippoli G. F. M., Bonifati C., Craig M. E., Navaneethan S. D., Craig J. C. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, vol. 4, p. CD006257. doi: 10.1002/14651858.CD006257.
50. Svensson P., De Faire U., Sleight P., Yusuf S., Ostergren J. Comparative effects of ramipril on ambulatory and office blood pressures: a HOPE substudy. *Hypertension*, 2001, vol. 38, pp. E28–E32.
51. Taal M. W., Brenner B. M. Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Perspectives in renal medicine*, 2000, vol. 57, no. 5, pp. 1803–1817. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00031.x
52. The top 10 causes of death. WHO. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed 04 June 2020).
53. Tylicki L., Lizakowski S., Rutkowski B. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade for nephroprotection: current evidence and future directions. *J. Nephrol.*, 2012, vol. 25, no. 6, pp. 900–910. doi: 10.5301/jn.5000134.
54. Vukadinović D., Vukadinović A. N., Lavall D., Laufs U., Wagenpfeil S., Böhm M. Rate of Cough During Treatment With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2019, vol. 105, no. 3, pp. 652–660. doi: 10.1002/cpt.1018.
55. Zhang F., Liu H., Liu D. Effects of RAAS Inhibitors in Patients with Kidney Disease. *CurrHypertens Rep.*, 2017, vol. 19, no. 9, p. 72. doi: 10.1007/s11906-017-0771-9. PMID: 28791529.
56. Williams B., Mancia G., Spiering W., AgabitiRosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D. L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kahan T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S. E., Kreutz R., Laurent S., Lin G. Y. H., McManus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R. E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboyans V., Desormais I. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of Hypertension*, 2018, vol. 36, no. 10, pp. 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.

УДК 616.127-005.8-07:616.24-007.272-036.12

DOI 10.17021/2021.16.1.60.66

© А.Х. Ахминеева, Э.В. Кесплери, О.С. Полунина,
Л.П. Воронина, Е.А. Полунина, Б.Ю. Кузьмичев 2021

**ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ СТАЖЕМ ТАБАКОКУРЕНИЯ
И УРОВНЕМ БЕЛКА КЛОТО
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ**

Ахминеева Азиза Халиловна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: aaziza@mail.ru.

Кесплери Элина Валерьевна, заместитель руководителя Мультипрофильного аккредитационно-симуляционного центра, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: kespleri.elina@mail.ru.

Полунина Ольга Сергеевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Воронина Людмила Петровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: voroninaluda74@mail.ru.

Полунина Екатерина Андреевна, доктор медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней педиатрического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Кузьмичев Богдан Юрьевич, ассистент кафедры профилактической медицины и здорового образа жизни, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

Цель исследования: изучить и проанализировать уровень белка Клото у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стажа табакокурения. **Материалы и методы.** Среди обследуемых пациентов с хронической обструктивной болезнью легких со средней и тяжелой степенью тяжести заболевания ($n = 54$) было выделено три подгруппы в зависимости от стажа табакокурения: первая – от 10 до 20 лет, вторая – от 20 до 30 лет, третья – от 30 и более лет. В качестве группы контроля обследованы соматически здоровые добровольцы ($n = 30$). **Результаты исследования.** Уровень белка Клото у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких был статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у соматически здоровых лиц. Значение уровня белка Клото также имело статистически значимые различия в анализируемых подгруппах пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стажа табакокурения. По результатам корреляционного анализа были выявлены взаимосвязи между уровнем белка Клото и индексом курения, а также между уровнем белка Клото и стажем табакокурения. **Заключение.** Самый низкий уровень белка Клото зафиксирован в подгруппе пациентов со стажем курения от 30 и более лет. При этом у больных со стажем курения от 30 и более лет уровень белка Клото был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с меньшим стажем курения (от 20 до 30 лет и от 10 до 20 лет). Большая сила взаимосвязи между уровнем белка Клото и стажем табакокурения была зарегистрирована в подгруппе пациентов со стажем курения от 30 и более лет.

Ключевые слова: белок Клото, хроническая обструктивная болезнь легких, инфаркт миокарда, стаж табакокурения.

RELATIONSHIP BETWEEN TOBACCO SMOKING DURATION AND KLOTHO PROTEIN LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Akhmineeva Aziza Kh., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: aaziza@mail.ru.

Kespleri Elina V., Deputy Head of the Multidisciplinary Accreditation and Simulation Center, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: kesprielina@mail.ru.

Polunina Olga S., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: admed@yandex.ru.

Voronina Lyudmila P., Dr. Sci. (Med.), Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: agma@astranet.ru.

Polunina Ekaterina A., Dr. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: gilti2@yandex.ru.

Kuzmichev Bogdan Yu., Assistant of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: (8512) 52-41-43, e-mail: bog13@list.ru.

The aim of the research: to study and analyze the level of Klotho protein in patients with chronic obstructive pulmonary disease depending on the tobacco smoking duration. **Materials and Methods.** Patients with chronic obstructive pulmonary disease (n = 54) with moderate and severe stages of the disease were divided into three subgroups of patients depending of the tobacco smoking duration: the first subgroup - from 10 to 20 years, the second subgroup - from 20 to 30 years, and the third subgroup – from 30 and more years of tobacco smoking duration. Somatically healthy volunteers (n = 30) were examined as a control group. **Results.** The Klotho protein level in patients with chronic obstructive pulmonary disease was statistically significantly lower (p < 0,001) than in somatically healthy volunteers. The value of the Klotho protein level also had statistically significant differences in the analyzed subgroups of patients with chronic obstructive pulmonary disease (depending on the tobacco smoking duration). According to the results of the correlation analysis, a relationship was revealed between the level of Klotho protein and the smoking index, and also between the level of Klotho protein and the tobacco smoking duration. **Conclusions.** The lowest level of Klotho protein was in the subgroup of patients with tobacco smoking duration of 30 and more years. At the same time, the Klotho protein level in subgroup of patients with tobacco smoking duration from 30 and more years was statistically significantly lower compared to the subgroups of patients with less tobacco smoking duration (from 20 to 30 years and from 10 to 20 years). A large relationship between the level of Klotho protein and tobacco smoking duration was registered in the subgroup of patients with tobacco smoking duration of 30 and more years.

Key words: *Klotho protein, chronic obstructive pulmonary disease, myocardial infarction, tobacco smoking duration.*

Введение. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) в настоящее время представляет собой одну из главных проблем медицины, принося ежегодный огромный медико-социальный и экономический ущерб [1, 2, 3, 4]. ХОБЛ – мультифакторное заболевание [9], безусловным ведущим фактором риска развития которого является табакокурение, так как около 90 % пациентов с ХОБЛ курят [12, 16, 20].

В связи со столь весомым вкладом табакокурения в патогенез ХОБЛ изучение патогенетических аспектов влияния данного фактора риска на развитие и прогрессирование ХОБЛ представляется весьма актуальным [7], как и поиск маркера, уровень которого может отражать указанный вклад. Одним из таких маркеров может стать белок Клото [5].

К настоящему времени накопилось достаточно материалов, свидетельствующих о вовлечении данного белка в патомеханизм ХОБЛ [17, 22]. Доказано, что одним из органов экспрессии белка Клото являются легкие, а сам белок участвует в регуляции высвобождения провоспалительных цитокинов, имеет антиоксидантную и антипролиферативную функции и др. [6, 8, 11, 13, 15]. По мнению W. Gao с соавторами (2015), снижение уровня белка Клото уменьшает защиту легких человека от хронического окислительного повреждения на фоне воспаления, таким образом ускоряя прогрессирование ХОБЛ [10].

В представленных в современной литературе исследованиях обращает на себя внимание противоречивость данных по изменению уровня белка Клото у курильщиков. Так, K. Nakanishi с соавторами (2015) доказали, что уровень этого белка у некурящих лиц был низким, в то время как

у курильщиков – очень высоким [17]. Авторы предположили, что белок Клото может функционировать как противовоспалительная молекула, что подтверждалось наличием корреляционной связи между уровнем белка Клото и интерлейкином-6, а такое изменение уровня белка Клото у курильщиков является компенсаторной реакцией. L. Lingling и соавторы (2015), напротив, установили снижение уровня белка Клото у курильщиков и предположили, что курение может способствовать воспалению дыхательных путей через торможение экспрессии белка Клото альвеолярными макрофагами при формировании ХОБЛ [16]. К похожим выводам пришли Y. Kureya с соавторами (2016), доказав значительное снижение уровня белка Клото у курильщиков с ХОБЛ по сравнению с некурящими и курильщиками без ХОБЛ [14].

Таким образом, большинство работ свидетельствует о вовлеченности белка Клото в патогенез ХОБЛ и наличии взаимосвязи с табакокурением [18, 19, 21]. Наличие дискуссионных и противоречивых моментов при изучении уровня белка Клото у курящих и некурящих лиц диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

Цель: проанализировать уровень белка Клото у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких в зависимости от стажа табакокурения.

Материалы и методы исследования. Все вошедшие в исследование пациенты с ХОБЛ (n = 54) находились на стационарном лечении в терапевтическом отделении ГБУЗ Астраханской области «Городская клиническая больница № 2 им. братьев Губиных». Верификацию диагноза и лечение пациентов проводили на основе современных клинических рекомендаций [12].

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика пациентов с ХОБЛ

Характеристики	Показатели
Мужской пол, n	54 (100 %)
Женский пол, n	–
Возраст, лет	55 [49; 59]
Длительность ХОБЛ, лет	18,5 [3; 25]
Индекс курения, пачка/лет	31,3 [15,5; 38,2]

Обследованные пациенты имели среднюю и тяжелую степень тяжести ХОБЛ вне обострения. В группу контроля вошли соматически здоровые и некурящие добровольцы (n = 30).

Проведение клинического исследования было одобрено Региональным независимым этическим комитетом (протокол № 9 от 15.11.2018 г.).

Уровень белка Клото (нг/мл) определяли в образцах плазмы методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческой тест-системы «Klotho (KL)» («Usen Life Science Inc.», Китай).

Все полученные данные были занесены и обработаны в программе «Statistica 12.0». Данные представлены в виде медианы и процентилей (Me [5; 95]). При сравнении качественных данных использовали критерий χ^2 Пирсона. Для проведения корреляционного анализа использовался непараметрический аналог стандартного коэффициента корреляции Пирсона – корреляция Спирмена (r), критический уровень статистической значимости составил $p = 0,05$. В связи с тем, что одна из переменных являлась порядковой, для оценки интенсивности корреляционной связи использовался коэффициент корреляции тау-Кендалла (τ) при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. По данным проведенного анализа уровень белка Клото у пациентов с ХОБЛ был зафиксирован статистически значимо ниже ($p < 0,001$), чем у соматически здоровых добровольцев (рис. 1).

Значение медианы уровня белка Клото у пациентов с ХОБЛ было в 2 раза выше, чем у соматически здоровых добровольцев.

По данным корреляционного анализа выявлено наличие статистически значимой отрицательной взаимосвязи высокой силы между уровнем белка Клото (нг/мл) и индексом курения у пациентов с ХОБЛ. Значение индекса корреляции (r) составило – 0,96 при уровне статистической значимости $< 0,001$.

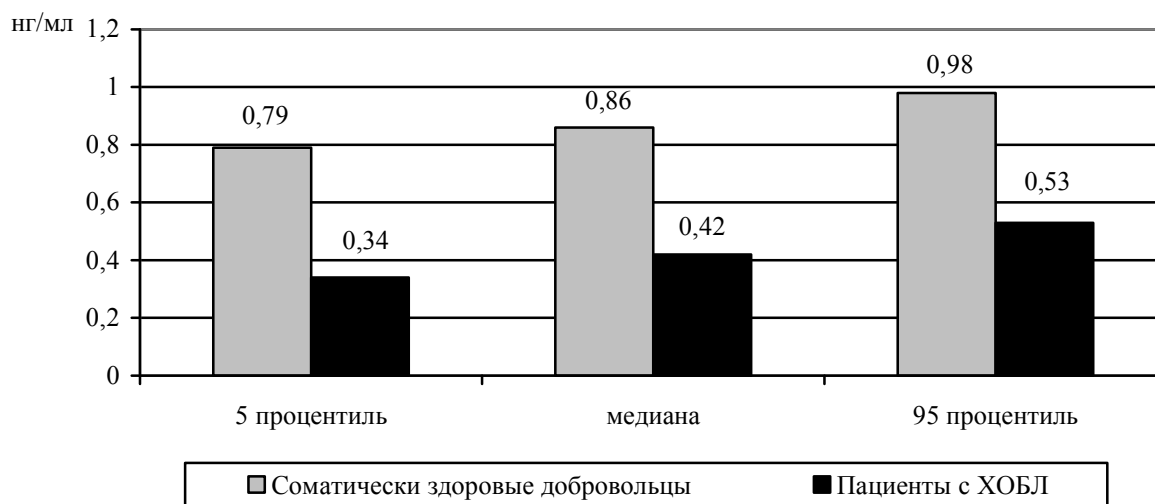


Рис. 1. Уровень белка Клото у соматически здоровых добровольцев и пациентов с ХОБЛ

Для анализа уровня белка Клото у пациентов с ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения больные были разделены на подгруппы. Как видно из данных, представленных в таблице 2, количество пациентов в подгруппе со стажем табакокурения от 10 до 20 лет было сопоставимо с количеством больных в подгруппе со стажем табакокурения от 20 до 30 лет ($\chi^2 = 2,42$; $df = 1$; $p = 0,120$) и с количеством обследованных в подгруппе со стажем табакокурения от 30 и более лет ($\chi^2 = 2,83$; $df = 1$; $p = 0,093$).

Таблица 2

Частота встречаемости пациентов с ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения

Группа	Количество пациентов, n (%)
От 10 до 20 лет	11 (20 %)
От 20 до 30 лет	21 (39 %) $\chi^2 = 2,42$; $df = 1$; $p_1 = 0,120$
От 30 и более лет	22 (41 %) $\chi^2 = 2,83$; $df = 1$; $p_1 = 0,093$ $\chi^2 = 0,02$; $df = 1$; $p_2 = 0,897$

Примечание: p_1 – по сравнению с количеством пациентов со стажем табакокурения от 10 до 20 лет; p_2 – по сравнению с количеством пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет

При этом частота встречаемости ХОБЛ в подгруппе пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет была сопоставима с частотой встречаемости ХОБЛ в подгруппе со стажем табакокурения от 30 и более лет ($\chi^2 = 0,02$; $df = 1$; $p = 0,897$).

По результатам анализа уровня белка Клото у пациентов с ХОБЛ в зависимости от стажа табакокурения выявлено следующее: в группе пациентов со стажем табакокурения от 30 и более лет уровень белка Клото был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами и со стажем табакокурения от 20 до 30 лет ($p < 0,001$), и со стажем табакокурения от 10 до 20 лет ($p < 0,001$) (табл. 3).

Таблица 3

Уровень белка Клото у обследованных пациентов в зависимости от стажа табакокурения

Стаж табакокурения	Уровень белка Клото (нг/мл)
От 10 до 20 лет, n = 11	0,46 [0,41; 0,53]
От 20 до 30 лет, n = 21	0,42 [0,38; 0,47] $p_1 = 0,004$
От 30 и более лет, n = 22	0,37 [0,34; 0,41] $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примечание: p_1 – по сравнению с пациентами со стажем табакокурения от 10 до 20 лет; p_2 – по сравнению с пациентами со стажем табакокурения от 20 до 30 лет. Критерий Краскела-Уоллиса $\chi^2 = 22,22$; $df = 2$; $p < 0,0001$, уровень статистической значимости $p = 0,017$

В группе пациентов со стажем табакокурения от 20 до 30 лет уровень белка Клото был статистически значимо ниже, чем у пациентов со стажем табакокурения от 10 до 20 лет.

По данным корреляционного анализа (коэффициент корреляции тау-Кендалла (τ)) было выявлено наличие статистически значимой ($p < 0,001$) отрицательной взаимосвязи средней силы ($\tau = -0,53$) между уровнем белка Клото и стажем табакокурения от 10 до 20 лет, статистически значимой ($p < 0,001$) отрицательной взаимосвязи высокой силы ($\tau = -0,73$) между уровнем белка Клото и стажем табакокурения от 20 до 30 лет и статистически значимой ($p < 0,001$) отрицательной взаимосвязи высокой силы ($\tau = -0,81$) между уровнем белка Клото и стажем табакокурения от 30 и более лет.

Заключение. Выявлены статистически значимые различия в уровне белка Клото у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких с разным стажем табакокурения. Самый низкий уровень этого белка был зафиксирован в подгруппе пациентов со стажем курения от 30 и более лет. При этом у таких больных уровень белка Клото был статистически значимо ниже по сравнению с пациентами с меньшим стажем табакокурения (от 20 до 30 лет и от 10 до 20 лет). Результаты корреляционного анализа указывают на наличие взаимосвязи между уровнем белка Клото и индексом курения, а также между уровнем белка Клото и стажем табакокурения с большей силой взаимосвязей у пациентов со стажем табакокурения от 30 и более лет.

Список литературы

1. Зафираки, В. К. Обострения хронической обструктивной болезни легких и коронарный атеросклероз / В. К. Зафираки, А. М. Намиток, К. В. Скалецкий, Е. Д. Космачева, Л. В. Шульженко, Д. М. О. Рамазанов, А. А. Омаров, И. В. Першуков // *Атеросклероз и дислипидемии*. – 2017. – Т. 1, № 26. – С. 41–49.
2. Зафираки, В. К. Хроническая обструктивная болезнь легких как фактор неблагоприятного сердечно-сосудистого прогноза после чрескожных коронарных вмешательств при ишемической болезни сердца / В. К. Зафираки, К. В. Скалецкий, А. М. Намиток, Е. Д. Космачева, Л. В. Шульженко, А. А. Омаров, Д. М. О. Рамазанов // *Кардиология*. – 2015. – Т. 55, № 10. – С. 41–45.
3. Новикова, Н. Е. Окислительный стресс при хронической обструктивной болезни легких / Н. Е. Новикова, И. А. Кудряшева, А. Х. Ахминеева // *Астраханский медицинский журнал*. – 2012. – Т. 7, № 3. – С. 87–90.
4. Орлова, Е. А. Актуальные вопросы вакцинопрофилактики хронической обструктивной болезни легких в условиях современной клинической практики / Е. А. Орлова, И. П. Дорфман, М. А. Орлов, М. А. Абдуллаев, С. В. Иванова // *Астраханский медицинский журнал*. – 2020. – Т. 15, № 1. – С. 84–98.
5. Blake, D. J. Soluble extracellular Klotho decreases sensitivity to cigarette smoke induced cell death in human lung epithelial cells / D. J. Blake, C. M. Reese, M. Garcia, E. A. Dahlmann, A. Dean // *Toxicol In Vitro*. – 2015. – Vol. 29, № 7. – P. 1647–1652. doi: 10.1016/j.tiv.2015.06.019.
6. Buendía, P. Klotho Prevents Translocation of NF κ B / P. Buendía, R. Ramírez, P. Aljama, J. Carracedo // *Vitam. Horm.* – 2016. – Vol. 101. – P. 119–150. doi: 10.1016/bs.vh.2016.02.005.
7. Buendía-Roldán, I. Risk factors associated with the detection of pulmonary emphysema in older asymptomatic respiratory subjects / I. Buendía-Roldán, A. Palma-Lopez, D. Chan-Padilla, I. Herrera, M. Maldonado, R. Fernandez, D. Martínez-Briseño, M. Mejía, M. Selman // *BMC Pulm. Med.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 164. doi: 10.1186/s12890-020-01204-9.
8. Coelho, F. O. Chronic nicotine exposure reduces klotho expression and triggers different renal and hemodynamic responses in klotho-haploinsufficient mice / F. O. Coelho, L. B. Jorge, A. C. de Bragança Vicianá, T. R. Sanches, F. dos Santos, C. M. B. Helou, M. C. Irigoyen, M. Kuro-O., L. Andrade // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2018. – Vol. 314, № 5. – P. F992–F998. doi: 10.1152/ajprenal.00442.2016.
9. Fernández-García, S. Social and clinical predictors associated with prolonged hospital stays for patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease / S. Fernández-García, C. Represas-Represas, A. Ruano-Raviña, M. Botana-Rial, C. Mouronte-Roibas, C. Ramos-Hernández, A. Fernández Villar // *Rev. Clin. Esp.* – 2020. – Vol. 220, № 2. – P. 79–85. doi: 10.1016/j.rce.2019.05.003.
10. Gao, W. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury / W. Gao, C. Yuan, J. Zhang, L. Li, L. Yu, C. H. Wiegman, P. J. Barnes, I. M. Adcock, M. Huang, X. Yao // *Clin. Sci. (Lond.)*. – 2015. – Vol. 129, № 12. – P. 1011–1023. doi: 10.1042/CS20150273.
11. Garth, J. The Effects of the Anti-aging Protein Klotho on Mucociliary Clearance / J. Garth, M. Easter, E. Skylar Harris, J. Sailland, L. Kuenzi, S. Chung, J. S. Dennis, N. Baumlin, A. T. Adewale, S. M. Rowe, G. King, C. Faul, J. W. Barnes, M. Salathe, S. Krick // *Front Med. (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 24, № 6. – P. 339. doi: 10.3389/fmed.2019.00339.
12. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease / Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2019. – Режим доступа : <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf>, свободный. – Заглавие с экрана. – Яз. англ. – Дата обращения : 21.08.2020.

13. Krick, S. Fibroblast growth factor-23 and Klotho contribute to airway inflammation / S. Krick, A. Grabner, N. Baumlin, C. Yanucil, S. Helton, A. Grosche, J. Sailland, P. Geraghty, L. Viera, D. W. Russell, J. M. Wells, X. Xu, A. Gaggar, J. Barnes, G. D. King, M. Campos, C. Faul, M. Salathe // *Eur. Respir. J.* – 2018. – Vol. 52, № 1. – P. 1800236. doi: 10.1183/13993003.00236-2018.
14. Kureya, Y. Down-Regulation of Soluble α -Klotho is Associated with Reduction in Serum Irisin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / Y. Kureya, H. Kanazawa, N. Ijiri, Y. Tochino, T. Watanabe, K. Asai, K. Hirata // *Lung.* – 2016. – Vol. 194, № 3. – P. 345–351. doi: 10.1007/s00408-016-9870-7.
15. Kuro-O, M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence / M. Kuro-O // *Biol. Chem.* – 2008. – Vol. 389, № 3. – P. 233–241.
16. Li, L. Klotho Reduction in Alveolar Macrophages Contributes to Cigarette Smoke Extract-induced Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease / L. Li, Y. Wang, W. Gao, C. Yuan, S. Zhang, H. Zhou, M. Huang, X. Yao // *J. Biol. Chem.* – 2015. – Vol. 290, № 46. – P. 27890–27900. doi: 10.1074/jbc.M115.655431.
17. Nakanishi, K. Klotho-related molecules upregulated by smoking habit in apparently healthy men: a cross-sectional study / K. Nakanishi, M. Nishida, M. Harada, T. Ohama, N. Kawada, M. Murakami, T. Moriyama, K. Yamauchi-Takahara // *Sci. Rep.* – 2015. – № 5. – P. 14230.
18. Patel, M. S. Klotho and smoking – An interplay influencing the skeletal muscle function deficits that occur in COPD // M. S. Patel, A. V. Donaldson, A. Lewis, S. A. Natanek, J. Y. Lee, Y. M. Andersson, G. Haji, S. G. Jackson, B. J. Bolognese, J. P. Foley, P. L. Podolin, P. L. Bruijnzeel, N. Hart, N. S. Hopkinson, W. D. Man, P. R. Kemp, M. I. Polkey // *Respir. Med.* – 2016. – № 113. – P. 50–56. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.004.
19. Qiu, J. Notch promotes DNMT-mediated hypermethylation of Klotho leads to COPD-related inflammation / J. Qiu, Y. N. Zhang, X. Zheng, P. Zhang, G. Ma, H. Tan // *Exp. Lung Res.* – 2018. – Vol. 44, № 7. – P. 368–377. doi: 10.1080/01902148.2018.1556749.
20. Vij, N. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis / N. Vij, P. Chandramani-Shivalingappa, C. Van Westphal, R. Hole, M. Bodas // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* – 2018. – Vol. 314, № 1. – P. C73–C87. doi: 10.1152/ajpcell.00110.2016.
21. Wang, W. Effects of Bufei Yishen formula on klotho gene expression and inflammation-related RIG-I/NF- κ B pathway in cigarette smoke extract-treated BEAS-2B cells / W. Wang, L. Wu, B. Chen, Y. Li, Y. Chen, X. Xu, J. Wu // *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* – 2018. – Vol. 17, № 10. – P. 1925–1931. doi: 10.4314/tjpr.v17i10.5.
22. Yuko, K. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease / K. Yuko, K. Hiroshi, I. Naoki, T. Yoshihiro, W. Tetsuya, A. Kazuhisa, H. Kazuto // *Lung.* – 2016. – Vol. 194, № 3. – P. 345–351. doi: 10.1007/s00408-016-9870-7.

References

1. Zafiraki K., Namitokov A. M., Skaletskiy K. V., Kosmacheva E. D., Shul'zhenko L. V., Ramazanov D. M. O., Omarov A. A., Pershukov I. V. Obostreniya khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh i koronarnyy ateroskleroz [Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and coronary atherosclerosis]. *Ateroskleroz i dislipidemii [The Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias]*, 2017, vol. 1, no. 26, pp. 41–49.
2. Zafiraki V. K., Skaletskiy K. V., Namitokov A. M., Kosmacheva E. D., Shul'zhenko L. V., Omarov A. A., Ramazanov D. M. O. Khronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkikh kak faktor neblagopriyatnogo serdechno-sosudistogo prognoza posle chreskoznykh koronarnykh vmeshatel'stv pri ishemicheskoy bolezni serdtsa [Chronic obstructive pulmonary disease as a factor of poor cardiovascular prognosis after percutaneous coronary interventions for ischemic heart disease]. *Kardiologiya [Kardiologiya]*, 2015, vol. 55, no. 10, pp. 41–45.
3. Novikova N. E., Kudryasheva I. A., Akhmineeva A. Kh. Okislitel'nyy stress pri khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh [Oxidative stress in chronic obstructive lung disease]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2012, vol. 7, no. 1, pp. 87–90.
4. Orlova E. A., Dorfman I. P., Orlov M. A., Abdullaev M. A., Ivanova S. V. Aktual'nye voprosy vaktinoprofilaktiki khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh v usloviyakh sovremennoy klinicheskoy praktiki [Topical issues of vaccine prevention of chronic obstructive pulmonary disease in the context of modern clinical practice]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2020, vol. 15, no. 1, pp. 84–98.
5. Blake D. J., Reese C. M., Garcia M., Dahlmann E. A., Dean A. Soluble extracellular Klotho decreases sensitivity to cigarette smoke induced cell death in human lung epithelial cells. *Toxicol In Vitro*, 2015, vol. 29, no. 7, pp. 1647–1652. doi: 10.1016/j.tiv.2015.06.019.
6. Buendía P., Ramírez R., Aljama P., Carracedo J. Klotho Prevents Translocation of NF κ B. *Vitam. Horm.*, 2016, vol. 101, pp. 119–150. doi: 10.1016/bs.vh.2016.02.005.
7. Buendia-Roldan I., Palma-Lopez A., Chan-Padilla D., Herrera I., Maldonado M., Fernandez R., Martínez-Briseño D., Mejia M., Selman M. Risk factors associated with the detection of pulmonary emphysema in older asymptomatic respiratory subjects. *BMC Pulm. Med.*, 2020, vol. 20, no. 1, p. 164. doi: 10.1186/s12890-020-01204-9.
8. Coelho F. O., Jorge L. B., de Bragança Viciano A. C., Sanches T. R., dos Santos F., Helou C. M. B., Irigoyen M. C., Kuro-O M., Andrade L. Chronic nicotine exposure reduces klotho expression and triggers different renal and hemodynamic responses in klotho-haploinsufficient mice. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 2018, vol. 314, no. 5, pp. F992–F998. doi: 10.1152/ajprenal.00442.2016.

9. Fernández-García S., Represas-Represas C., Ruano-Raviña A., Botana-Rial M., Mouronte-Roibas C., Ramos-Hernández C., Fernández Villar A. Social and clinical predictors associated with prolonged hospital stays for patients with severe exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Rev. Clin. Esp.*, 2020, vol. 220, no. 2, pp. 79–85. doi: 10.1016/j.rce.2019.05.003.
10. Gao W., Yuan C., Zhang J., Li L., Yu L., Wiegman C. H., Barnes P. J., Adcock I. M., Huang M., Yao X. Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. *Clin. Sci. (Lond)*, 2015, vol. 129, no. 12, pp. 1011–1023. doi: 10.1042/CS20150273.
11. Garth J., Easter M., Skylar Harris E., Sailland J., Kuenzi L., Chung S., Dennis J. S., Baumlin N., Adewale A. T., Rowe S. M., King G., Faul C., Barnes J., King G. W., Salathe M., Krick S. The Effects of the Anti-aging Protein Klotho on Mucociliary Clearance. *Front Med. (Lausanne)*, 2020, vol. 24, no. 6, pp. 339. doi: 10.3389/fmed.2019.00339.
12. Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2019. Available at: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2018/11/GOLD-2019-v1.7-FINAL-14Nov2018-WMS.pdf> (accessed 21 August 2020).
13. Krick S., Grabner A., Baumlin N., Yanucil C., Helton S., Grosche A., Sailland J., Geraghty P., Viera L., Russell D. W., Wells J. M., Xu X., Gaggar A., Barnes J., King G. D., Campos M., Faul C., Salathe M. Fibroblast growth factor-23 and Klotho contribute to airway inflammation. *Eur. Respir. J.*, 2018, vol. 52, no. 1, p. 1800236. doi: 10.1183/13993003.00236-2018.
14. Kureya Y., Kanazawa H., Ijiri N., Tochino Y., Watanabe T., Asai K., Hirata K. Down-Regulation of Soluble α -Klotho is Associated with Reduction in Serum Irisin Levels in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Lung*, 2016, vol. 194, no. 3, pp. 345–351. doi: 10.1007/s00408-016-9870-7.
15. Kuro-O M. Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence. *Biol. Chem.*, 2008, vol. 389, no. 3, p. 233–241.
16. Li L., Wang Y., Gao W., Yuan C., Zhang S., Zhou H., Huang M., Yao X. Klotho Reduction in Alveolar Macrophages Contributes to Cigarette Smoke Extract-induced Inflammation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *J. Biol. Chem.*, 2015, vol. 290, no. 46, pp. 27890–27900. doi: 10.1074/jbc.M115.655431.
17. Nakanishi K., Nishida M., Harada M., Ohama T., Kawada N., Murakami M., Moriyama T., Yamauchi-Takahara K. Klotho-related molecules upregulated by smoking habit in apparently healthy men: a cross-sectional study. *Sci. Rep.*, 2015, no. 5, p. 14230.
18. Patel M. S., Donaldson A. V., Lewis A., Natanek S. A., Lee J. Y., Andersson Y. M., Haji G., Jackson S. G., Bolognese B. J., Foley J. P., Podolin P. L., Bruijnzeel P. L., Hart N., Hopkinson N. S., Man W. D., Kemp P. R., Polkey M. I. Klotho and smoking – An interplay influencing the skeletal muscle function deficits that occur in COPD. *Respir. Med.*, 2016, no. 113, pp. 50–56. doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.004.
19. Qiu J., Zhang Y. N., Zheng X., Zhang P., Ma G., Tan H. Notch promotes DNMT-mediated hypermethylation of Klotho leads to COPD-related inflammation. *Exp. Lung Res.*, 2018, vol. 44, no. 7, pp. 368–377. doi: 10.1080/01902148.2018.1556749.
20. Vij N., Chandramani-Shivalingappa P., Van Westphal C., Hole R., Bodas M. Cigarette smoke-induced autophagy impairment accelerates lung aging, COPD-emphysema exacerbations and pathogenesis. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, 2018, vol. 314, no. 1, pp. C73–C87. doi: 10.1152/ajpcell.00110.2016.
21. Wang W., Wu L., Chen B., Li Y., Chen Y., Xu X., Wu J. Effects of Bufei Yishen formula on klotho gene expression and inflammation-related RIG-I/NF- κ B pathway in cigarette smoke extract-treated BEAS-2B cells. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 2018, vol. 17, no. 10, pp. 1925–1931. doi: 10.4314/tjpr.v17i10.5.
22. Yuko K., Hiroshi K., Naoki I., Yoshihiro T., Tetsuya W., Kazuhisa A., Kazuto H. Down-regulation of soluble α -Klotho is associated with reduction in serum irisin levels in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, 2016, vol. 194, no. 3, pp. 345–351. doi: 10.1007/s00408-016-9870-7.

14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки)

УДК 618.14-006.36

DOI 10.17021/2021.16.1.66.73

© Л.В. Дикарева, Ю.Ю. Уханова, И.П. Малышева,

С.А. Белявская, П.Х. Гаджиева, 2021

ЗНАЧЕНИЕ ФЕТАЛЬНОЙ МАКРОСОМИИ, ОЖИРЕНИЯ И МАРКЕРА АПОПТОЗА TRAIL КАК РАННИХ ПРЕДИКТОРОВ ФОРМИРОВАНИЯ МИОМЫ МАТКИ

Дикарева Людмила Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-927-661-58-01, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

Уханова Юлиана Юрьевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-347-50-80, e-mail: yulli20@mail.ru.

Малышева Ирина Павловна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-348-98-74, e-mail: irina.malysheva@ro.ru.

Белявская Светлана Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-903-349-99-74, e-mail: sbelyavskaya74@bk.ru.

Гаджиева Патимат Халиловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета с курсом последипломного образования, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-176-91-83, e-mail: pati.gadzhiewa2012@yandex.ru.

Миома матки является наиболее распространенной опухолью органов репродуктивной системы. Несмотря на наличие большого числа проводимых исследований, изучение данной патологии по-прежнему актуально ввиду наличия ряда нерешенных вопросов патогенеза. В качестве факторов риска развития миомы матки рассматривают наличие генетической предрасположенности, принадлежность к негроидной расе, возраст (особенно поздний репродуктивный), раннее менархе, отсутствие родов в анамнезе и ожирение. В этой связи целью исследования явилось изучение взаимосвязи между макросомией плода, ожирением и риском формирования гормонозависимых опухолей гениталий у женщин. Методы исследования включали в себя изучение процессов апоптоза при простой и пролиферирующей миоме матки путем определения уровня лиганда, индуцирующего апоптоз, что позволило выделить группу пациенток с высокой пролиферативной активностью миоматозных узлов. При анализе историй родов пациенток обнаружены наиболее значимые признаки и характеристики, при наличии которых существенно возрастает вероятность выявления миомы матки. Результаты проведенного исследования, представленные в данной работе, позволяют расставить нужные акценты и сформировать группы риска по развитию миомы матки и, прежде всего, наиболее митотически активного ее варианта – пролиферирующей миомы матки.

Ключевые слова: *простая миома матки, пролиферирующая миома матки, факторы риска, лиганд, индуцирующий апоптоз, макросомия, ожирение.*

THE IMPORTANCE OF FETAL MACROSOMY, OBESITY AND TRAIL APOPTOSIS MARKER AS EARLY PREDICTORS OF UTERINE MYOMA FORMATION

Dikareva Lyudmila V., Dr. Sci. (Med.), Professor, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-927-661-58-01, e-mail: dikarevalv@mail.ru.

Ukhanova Yuliana Yu., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-347-50-80, e-mail: yulli20@mail.ru.

Malysheva Irina P., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-348-98-74, e-mail: irina.malysheva@ro.ru.

Belyavskaya Svetlana A., Post-graduate student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-903-349-99-74, e-mail: sbelyavskaya74@bk.ru.

Gadzhieva Patimat Kh., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-176-91-83, e-mail: pati.gadzhiewa2012@yandex.ru.

Uterine fibroids is the most common tumour of the reproductive system. Despite the presence of a large number of ongoing studies, the study of this pathology is still relevant due to many unresolved pathogenesis issues. The presence of genetic predisposition, belonging to the black race, age, especially late reproductive, early menarche, absence of births in the history and, of course, obesity are considered as risk factors for uterine fibroids development. In this regard, the study aimed to study the relationship between fetal macrosomia, obesity and the risk of the formation of hormone-dependent tumours of the genitals. The research methods included the study of apoptosis processes in simple and proliferating uterine fibroids by determining the level of the ligand inducing apoptosis, which made it possible to identify a group of patients with a high proliferative activity of myomatous nodes, and when analyzing the patient histories,

the most significant signs and characteristics were identified, in the presence of which significantly increases the likelihood of detecting uterine fibroids.

The results of the study presented in this paper allow us to set the necessary accents and form risk groups for uterine fibroids development and, above all, the most mitotically active variant - proliferating uterine fibroids.

Key words: *simple uterine fibroids, proliferating uterine fibroids, risk factors, pelvic ultrasound, macrosomia, obesity.*

Введение. Последние десятилетия характеризуются ростом числа женщин фертильного возраста, страдающих миомой матки. Е.А. Stewart с соавторами привели данные, согласно которым такая заболеваемость составляет 217–3745 случаев на 100000 женщин, а ее распространенность находится в интервале 4,5–68,6 % в зависимости от исследуемых групп и методов диагностики [20]. По данным F. Parazzini с соавторами, от 3 до 12 % беременных женщин страдают миомой матки [19]. Таким образом, на данный момент миома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью гениталий [2, 3, 10].

Характерно увеличение частоты ее обнаружения у пациенток позднего репродуктивного возраста в интервале от 35 до 45 лет. Средний возраст, в котором впервые выявляется данная патология, приходится на 32–33 года [5, 9]. Все чаще миома матки стала обнаруживаться у женщин 20–25 лет с частотой встречаемости 0,9–1,5 % [5, 9, 7]. Необходимо учитывать, что весомая доля пациенток данной возрастной группы еще не реализовала свои репродуктивные планы. И.С. Сидорова и соавторы (2010) установили, что именно для молодых женщин характерен наиболее неблагоприятный по клиническому течению вариант пролиферирующей миомы матки с наличием множественных интрамуральных узлов с центрипетальным ростом [8]. Эти же авторы в 2000 г. выделили два клинико-морфологических варианта опухоли – простая и пролиферирующая миома, основным их отличием стал разный уровень пролиферативной активности миоматозных узлов.

С.А. Леваков с соавторами (2019) отмечают, что высокой степенью обладает пролиферирующая миома матки, в патогенезе которой преобладающим является усиление пролиферативного потенциала, что клинически реализуется в появлении соответствующей симптоматики: быстром росте отдельных узлов и размеров матки в целом, множественности узлов и их субмукозной локализации, обильных маточных кровотечениях, часто приводящих к анемизации пациентки, репродуктивным неудачам [6].

Известно, что миома матки может повлиять на исход беременности, увеличивая риск самопроизвольного выкидыша, неправильного положения плода, предлежания плаценты, преждевременных родов, кесарева сечения и кровотечения в послеродовом периоде.

Принадлежность к негроидной расе стала значимым фактором, который увеличивал риск миомы матки в 2–3 раза по сравнению с белой расой [20].

К факторам, снижающим риск развития миомы матки, относят применение оральных контрацептивов, курение у женщин с низким индексом массы тела, пременопаузальный возраст пациенток. В то же время при наличии данной патологии в семейном анамнезе, сопутствующей артериальной гипертонии, употреблении пищевых добавок и соевого молока увеличивается риск развития миомы матки [20]. К тем же результатам приводят и такие факторы, как раннее менархе, отсутствие беременности и родов в анамнезе, хроническая ановуляция, употребление алкоголя, прием тамоксифена, воспалительные процессы гениталий.

По результатам другого исследования сделаны выводы о том, что к факторам риска возникновения миомы матки наряду с семейным анамнезом относится и более высокий индекс массы тела [13]. В этой связи обращает на себя внимание и тот факт, что, согласно данным Всемирной организации здравоохранения, от 1,8 до 25,3 % женщин репродуктивного возраста страдают ожирением, причём в это число, безусловно, входят и беременные женщины [15].

Избыточный вес женщины во время беременности ассоциирован с повышенным риском развития гестационного сахарного диабета, который возникает у данной категории пациенток в 2–6,5 раз чаще [12, 17]. В свою очередь, при гестационном сахарном диабете возрастает вероятность возникновения в последующем сахарного диабета 2 типа, которая реализуется в течение следующих 15 лет после родов у 35 % женщин [12]. В 20–44 % случаев у беременных с ожирением, прежде всего II степени, рождаются дети с массой тела свыше 4000 г [1, 14, 16]. Установлена взаимосвязь между рождением крупного плода и развитием у этих женщин гормонозависимой патологии гениталий в течение последующих $25,5 \pm 0,7$ лет.

Те же риски, реализующиеся как в детстве, так и во взрослом состоянии, существуют и у детей, рожденных с массой 4000 г и более [4]. Доказано, что при избыточном весе повышается секреция адипокинов, вырабатываемых, прежде всего, в жировой ткани [18].

Весьма интересно в свете решения данного вопроса изучение цитокина семейства факторов некроза опухоли TRAIL (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*) или TNFSF10, запускающего быстрый апоптоз в трансформированных клетках, прежде всего в злокачественных. Установлено, что TRAIL участвует не только в процессе апоптоза [10, 11]. Накоплены данные, свидетельствующие о его роли в прогрессировании и развитии сахарного диабета II типа, наряду с ожирением, связанным с метаболическим синдромом [12]. Несколько исследований *in vivo* показали, что TRAIL может защитить от развития и/или прогрессирования диабета. Поэтому, поскольку иммунная система играет решающую роль в развитии сахарного диабета, именно благодаря своему действию на врожденный и приобретенный иммунитет TRAIL может предупредить диабет. TRAIL фактически участвует в регуляции центральной и периферической толерантности, опосредует смерть Т-клеток и тормозит их пролиферацию. Что касается сахарного диабета II типа, TRAIL, по-видимому, предотвращает увеличение жировой массы и оказывает противовоспалительное действие, при котором он может смягчить метаболические нарушения, типичные для резистентности к инсулину, вызванной ожирением.

Цель: изучить взаимосвязь между рождением детей с крупным весом – фактором развития метаболических нарушений у женщин, и вероятностью развития у них миомы матки с оценкой лиганда, индуцирующего апоптоз, при двух клинико-морфологических вариантах.

Материалы и методы исследования. Женщины первородящие и повторнородящие; первичная акушерско-гинекологическая документация; протоколы ультразвукового исследования и абдоминальных родов; статистический метод (ретроспективный анализ 1008 случаев родов и проспективное исследование выборки, включающей в себя 111 женщин, из которых 41 пациентка вошла в контрольную группу и 70 женщин, страдающих простой или пролиферирующей миомой матки); клинический метод. Исследование проведено с соблюдением этических норм.

Критериями включения послужили репродуктивный возраст пациенток, добровольное информированное согласие женщин на участие в исследовании, отсутствие гиперпластических процессов эндометрия по данным ультразвукового, цитологического и гистологического исследований.

Критериями исключения стали отказ женщин от участия в исследовании; наличие злокачественных опухолей любой локализации, наличие доброкачественных опухолей других органов репродуктивной системы.

Для изучения апоптоза исследовали уровень TRAIL в сыворотке крови и надосадочной жидкости менструальных выделений методом иммуноферментного анализа наборами фирмы «Bender MedSystems» (Австрия).

Информацию интерпретировали на персональном компьютере с помощью программ «Microsoft Office 2007», «IBM SPSS Statistics 22» («IBM Corp.», США).

Полученные данные были обработаны с использованием метода вариативной статистики с оценкой значимости по t-критерию Стьюдента, критерия Колмогорова-Смирнова, критерия однородности дисперсий Ливиня, непараметрического критерия Краскела-Уоллиса и параметрического метода ANOVA.

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе двухэтапного исследования проведено ретроспективное исследование, при котором все обследуемые пациентки были разделены на три группы для оценки связи факторов риска (нарушения обмена веществ, дети с крупным весом) с вероятностью возникновения миомы матки.

Первую (контрольную) группу составили 499 женщин без признаков нарушения обмена веществ с детьми весом 3000–3500 г, вторую группу – 204 пациентки с признаками нарушения обмена веществ с детьми весом 3000–3500 г, третью группу – 305 женщин с признаками нарушения обмена веществ с детьми весом 4000 г и более. Все пациентки были сопоставимы по возрасту. Средний возраст обследуемых в группах составил $24,9 \pm 0,5$; $23,4 \pm 0,61$ и $24,0 \pm 0,3$ года, соответственно.

В ходе исследования определено, что частота выявления миомы матки у всех обследованных женщин фертильного возраста составила 194 (19,3 %) случая, то есть почти у каждой пятой женщины была обнаружена эта патология. У больных с нарушениями обмена веществ, имеющих детей с нормальным весом, миома матки была выявлена у 43 (21,1 %) женщин, что значительно превышало частоту выявления этой патологии в группе контроля, где этот показатель составлял 11 % ($p < 0,05$). Наибольший уровень частоты миомы матки отмечен в группе больных с нарушениями обмена веществ и имеющих детей с крупной массой тела – 94 (30,8 %) случая. Здесь миома обнаруживалась

в 1,6 раз чаще по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Отмечена важная особенность: среди всех пациенток с большим весом преобладали первородящие женщины.

Динамика частоты сочетания миомы матки и беременности в различных возрастных группах женщин репродуктивного периода имела следующие особенности: в возрасте 15–19 лет лишь у 0,36 % женщин миома матки сопутствовала беременности, у 20–24-летних этот показатель возрастал до 7,12 %. В 25–29 лет он увеличивается более чем в 3 раза, составив 21,7 %. Чаще всего миома матки сочеталась с беременностью у 30–34-летних женщин (31,85 %). В 35–40 лет показатель оставался стабильно высоким – 28,83 %, с незначительной тенденцией к его снижению. Наконец, доля женщин 40–44 лет, имеющих миому матки в сочетании с беременностью, составила 10,14 %, что, по-видимому, связано с общей естественной тенденцией к снижению количества беременностей в данной возрастной группе.

На следующем этапе было проведено проспективное обследование, в которое вошло 111 женщин, разделенных на три группы. Средний возраст пациенток составил $45,3 \pm 1,05$ лет, все женщины были сопоставимы по возрасту.

В проведенном исследовании в I контрольную группу была включена 41 женщина без сопутствующей патологии миометрия и эндометрия. II группу составили 40 пациенток с простой миомой матки и III группу – 30 обследованных с пролиферирующей миомой матки.

У пациенток трех выделенных групп, вошедших в проспективное исследование, определяли уровень лиганда, индуцирующего апоптоз – TRAIL [11], в сыворотке крови (табл. 1).

Таблица 1

Концентрация TRAIL в сыворотке крови обследованных женщин

Группы пациенток	Интервал значений, пг/мл	Средние показатели (M ± m), пг/мл
Пролиферирующая миома матки (n = 30)	17,1–25,3	20,9 ± 0,38*
Простая миома матки (n = 40)	25,4–33,3	28,5 ± 0,26*
Группа контроля (n = 41)	33,4–39,8	36,3 ± 0,23*

Примечание: * – $p < 0,0001$ – значимые различия при сравнении между группами

Согласно данным таблицы 1, наиболее высокий уровень лиганда, индуцирующего апоптоз, наблюдался в сыворотке крови женщин группы контроля, в то время как угнетение данного процесса было наиболее выражено при пролиферирующей миоме матки, что нашло отражение в снижении уровня TRAIL в диапазоне от 17,1 до 25,3 пг/мл [10, 11].

Достоверность различий ($p < 0,0001$) характеристик исследовательских групп в отношении данного маркера подтверждена высоким значением критерия Краскела-Уоллиса ($H = 97,16$). Статистическая достоверность различий ($p < 0,0001$) средних значений TRAIL в этих группах также подтверждена методом ANOVA ($F = 680,726$) [11].

Определение концентрации TRAIL как маркера пролиферирующей миомы матки имело чувствительность 86,7 %, специфичность – 95,1 %; прогностическая ценность отрицательного результата составила 90,7 %, прогностическая ценность положительного результата – 92,8 % [11].

Параллельно с сывороткой крови у пациенток исследовали менструальные выделения – биологическую жидкость, оттекающую от органа-мишени матки (табл. 2) [11].

Таблица 2

Концентрация TRAIL в менструальных выделениях обследованных женщин

Группы пациенток	Интервал значений, пг/мл	Средние показатели (M ± m), пг/мл
Пролиферирующая миома матки (n = 30)	20,0–22,5	21,0 ± 0,12*
Простая миома матки (n = 40)	24,0–27,0	25,8 ± 0,11*
Группа контроля (n = 41)	35,1–36,8	35,9 ± 0,11*

Примечание: * $p < 0,0001$ – значимые различия при сравнении между группами

В менструальных выделениях выявлена закономерность, аналогичная таковой в сыворотке крови, с наибольшей выраженностью процессов угнетения апоптоза при пролиферирующем варианте миомы матки. Отражающие динамику процесса запрограммированной гибели клеток показатели лиганда, индуцирующего апоптоз, находились в пределах от 20,0 до 22,5 пг/мл.

Достоверность различий ($p < 0,0001$) характеристик исследовательских групп в отношении данного маркера подтверждена высоким значением критерия Краскела-Уоллиса ($H = 97,16$). Статистическая достоверность различий средних значений TRAIL в этих группах ($p < 0,0001$) и отношения

среднего квадрата между группами к среднему квадрату внутри группы подтверждена методом ANOVA ($p < 0,0001$) ($F = 4543,077$) [11].

Определение концентрации TRAIL как маркера пролиферирующей миомы матки имело чувствительность 93,3 %, специфичность – 90,2 %, прогностическая ценность отрицательного результата составила 94,9 %, прогностическая ценность положительного результата – 87,5 % [11].

При последующем сравнении показателей TRAIL в сыворотке крови и менструальных выделениях внутри исследуемых групп определено, что наименьший диапазон между минимальным и максимальным значениями TRAIL был характерен для менструальных выделений. Однако статистически значимого различия средних показателей внутри групп между сывороткой крови и менструальными выделениями не выявлено ($p > 0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о высокой склонности к образованию гормонозависимых опухолей у женщин, имеющих нарушения обмена веществ и крупный вес детей в анамнезе. Метаболические нарушения и родоразрешение крупным плодом являются значимыми факторами риска развития предопухолевой и опухолевой патологии гениталий. Результаты исследования позволяют предположить, что эндогенные факторы агрессии, в частности, гипергликемия, гиперинсулинемия, играющие значимую роль в формировании макросомии, а также избыточная эстрогенная стимуляция во время беременности, сопутствующая макросомии, не только предшествуют, но и служат предрасполагающими факторами развития в последующем миомы матки.

В этой связи определение индекса массы тела и подсчет коэффициента окружности талии к объему бедер являются простыми и информативными методами для выявления факторов риска развития гормонозависимых опухолей репродуктивной системы, не имеющих на начальных этапах манифестных признаков. В свою очередь, участие TRAIL не только в процессе апоптоза, но и в системе защиты от сахарного диабета II типа делает изучение лиганда перспективным не только для определения пролиферативной активности миоматозных узлов, но и для оценки возможности его влияния на развитие сахарного диабета II типа и ожирения.

Вышеизложенные факты подтверждают необходимость своевременного выявления факторов риска, а также тщательного обследования женщин с целью формирования группы риска по развитию в дальнейшем гормонозависимых заболеваний органов репродуктивной системы. Необходима ранняя диагностика данной патологии (включая миому матки), требующей диспансерного наблюдения и своевременного лечения. Такой подход позволяет не только предотвратить развитие гормонозависимых опухолей или замедлить трансформацию гиперпластических процессов миометрия и эндометрия в более тяжелые патогистологические формы, включая неопластическую трансформацию, но и своевременно и в адекватном объеме составить план наблюдения и лечения таких пациенток.

Список литературы

1. Андрианова, О. Л. Роль многофакторного подхода в лечении ожирения у женщин / О. Л. Андрианова, Г. Х. Мирсаева, Р. М. Фазлыева, Л. А. Ибрагимова // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 1. – С. 8–12.
2. Буянова, С. Н. Современные аспекты роста миомы матки / С. Н. Буянова, Н. В. Юдина, С. А. Гукасян, М. В. Мгелиашвили // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – Т. 12, № 4. – С. 42–48.
3. Дикарева, Л. В. Гиперпластические процессы миометрия: особенности патогенеза и подходы к диагностике / Е. Г. Шварев, Ю. Ю. Уханова, А. Р. Абжалилова, Т. В. Ромахова // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–1. – С. 182–187.
4. Квачевская, Ю. О. Особенности рака эндометрия, возникающего при синдроме инсулинозависимости : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. О. Квачевская. – СПб., 2000. – 25 с.
5. Киселев, В. И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В. И. Киселев, И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. Л. Муйжнек. – М. : Медпрактика-М, 2011. – 467 с.
6. Леваков, С. А. Миома матки: учебное пособие / С. А. Леваков, О. В. Зайратьянц, Х. Р. Мовтаева. – М.: Группа МВД, 2019. – 168 с.
7. Сидорова, И. С. Миома матки / И. С. Сидорова. – М. : МИА, 2003. – 255 с.
8. Сидорова, И. С. Миома матки у больных молодого возраста : клинико-патогенетические особенности / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, Е. А. Коган, Т. Д. Гуриев // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2010. – Т. 4, № 1. – С. 16–20.
9. Сидорова, И. С. Современное состояние вопроса о патогенезе, клинике, диагностике и лечении миомы матки у женщин репродуктивного возраста / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян, М. Б. Агеев, Н. В. Ведерникова, М. Н. Жолобова // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 22–28.

10. Уханова, Ю. Ю. Инновационный подход к диагностике быстрорастущей миомы матки / Ю.Ю.Уханова, Л. В. Дикарева, Е. Г. Шварев, А. К. Аюпова // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 106–114.
11. Уханова, Ю. Ю. Клинико-диагностическое и прогностическое значение маркеров биологических жидкостей в оценке риска пролиферации миомы матки : дис. ...канд. мед. наук / Ю. Ю. Уханова. – Казань, 2016. – 146 с.
12. Bossi, F. TRAIL modulates the immune system and protects against the development of diabetes / F. Bossi, S. Bernardi, G. Zauli, P. Secchiero, B. Fabris // J. Immunol. Res. – 2015. – Vol. 2015, Article ID 680749. doi: 10.1155/2015/680749.
13. Ciebiera, M. Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids / M. Ciebiera, M. Wlodarczyk, A. Slabuszewska-Jozwiak, G. Nowicka, G. Jakiel // Fertil. Steril. – 2016. – Vol. 106, № 7. – P. 1787–1792. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.007.
14. Crujeiras, A. B. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge / A. B. Crujeiras, F. F. Casanueva // Hum. Reprod. Update. – 2014. – Vol. 21, № 2. – P. 249–261. doi: 10.1093/humupd/dmu060.
15. Guelinckx, I. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition / I. Guelinckx, R. Devlieger, K. Beckers, G. Vansant // *Obes. Rev.* – 2008. – Vol. 9, № 2. – P. 140–150. doi: 10.1111/j.1467-789x.2007.00464.x.
16. Jungheim, E. S. Obesity and Reproductive Function / E. S. Jungheim, J. L. Travieso, K. R. Carson, K. N. Moley // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 39, № 4. – P. 479–493. doi: 10.1016/j.ogc.2012.09.002.
17. Miehle, K. Leptin, Adiponectin and other Adipokines in Gestational Diabetes Mellitus and Pre-eclampsia / K. Miehle, S. Holger, M. Fasshauer // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2012. – Vol. 76, № 1. – P. 2–11.
18. Nair, S. Adipocytes enhance the proliferation of human leiomyoma cells via TNF- α proinflammatory cytokine / S. Nair, A. Al-Hendy // *Reprod. Sci.* – 2011. – Vol. 18, № 12. – P. 1186–1192.
19. Parazzini, F. Pregnancy outcome and uterine fibroids / F. Parazzini, L. Tozzi, S. Bianchi // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2016. – Vol. 34. – P. 74–84. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017.
20. Stewart, E.A. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review / E. A. Stewart, C. L. Cookson, R. A. Gandolfo, R. Schulze-Rath // *BJOG*. – 2017. – Vol. 124, № 10. – P. 1501–1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640.

References

1. Andrianova O. L., Mirsaeva G. Kh., Fazlyeva R. M., Ibragimova L. A. Rol' mnogofaktornogo podkhoda v lechenii ozhireniya u zhenshchin [Role of a multifactorial approach in the treatment of obesity in women]. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]*, 2015, no. 1. pp. 8–12.
2. Buyanova S. N., Yudina N. V., Gukasyan S. A., Mgeliashevili M. V. Sovremennye aspekty rosta miomy матки [Uterine myoma growth: current aspects]. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist]*, 2012; vol. 12, no. 4, pp. 42–48.
3. Dikareva L. V., Shvarev E. G., Ukhanova. Yu. Yu., Abzhalilova A. R., Romakhova T. V. Giperplasticheskie protsessy mioendometriya: osobennosti patogeneza i podkhody k diagnostike [Hyperplastic processes of myoendometrium: features of pathogenesis and approaches to diagnosis]. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research]*, 2013, no. 9-1, pp. 182–187.
4. Kvachevskaya Yu. O. Osobennosti raka endometriya, vznikayushchego pri sindrome insulinozavisimosti. Avtoreferat dissertatsii kandidata meditsinskikh nauk [Features of endometrial cancer arising from insulin dependence syndrome. Abstract of thesis of Candidate of Medical Sciences]. Saint Petersburg, 2000, 25 p.
5. Kiselev V. I., Sidorova I. S., Unanyan A. L., Muyzhnek E. L. Giperplasticheskie protsessy organov zhenskoy reproduktivnoy sistemy: teoriya i praktika [Hyperplastic processes of the organs of the female reproductive system: theory and practice]. Moscow, Medpraktika-M, 2011, 467 p.
6. Levakov S. A., Zayrat'yants O. V., Movtaeva Kh. R. Mioma матки: Uchebnoe posobie [Uterine Fibroids: A Study Guide]. Moscow, Group MVD, 2019, 168 p.
7. Sidorova I. S. Mioma матки [Uterine fibroids]. Moscow, MIA, 2003, 255 p.
8. Sidorova I. S., Unanyan A. L., Kogan E. A., Guriev T. D. Mioma матки u bol'nykh mladogo vozrasta : kliniko-patogeneticheskie osobennosti [Uterine fibroids in young patients: clinical and pathogenetic features]. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduktivnyy [Obstetrics, gynecology, reproduction]*, 2010, vol. 4, no. 1, pp. 16–20.
9. Sidorova I. S., Unanyan A. L., Ageev M. B., Vedernikova N. V., Zholobova M. N. Sovremennoe sostoyanie voprosa o patogeneze, klinike, diagnostike i lechenii miomy матки u zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [The current state of the issue of the pathogenesis, clinic, diagnosis and treatment of uterine fibroids in women of reproductive age]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktivnyy [Obstetrics, gynecology, reproduction]*, 2012, vol. 6, no. 4, pp. 22–28.
10. Ukhanova Yu. Yu., Dikareva L. V., Shvarev E. G., Ayupova A. K. Innovatsionnyy podkhod k diagnostike bystrorastushchey miomy матки [An innovative approach to the diagnosis of a rapid-growing uterine myoma]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal]*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. 106–114.

11. Ukhanova Yu. Yu. Kliniko-diagnosticheskoe i prognosticheskoe znachenie markerov biologicheskikh zhidkostey v otsenke riska proliferatsii miomy matki. Dissertatsiya kandidata meditsinskikh nauk [Clinical, diagnostic and prognostic significance of biological fluid markers in the assessment of the risk of uterine fibroids proliferation. Thesis of Candidate of Medical Sciences]. Kazan', 2016, 146 p.
12. Bossi F., Bernardi S., Zauli G., Secchiero P., Fabris B. TRAIL modulates the immune system and protects against the development of diabetes. *J. Immunol. Res.*, 2015, vol. 2015, Article ID 680749. doi: 10.1155/2015/680749.
13. Ciebiera M., Wlodarczyk M., Slabuszewska-Jozwiak A., Nowicka G., Jakiel G. Influence of vitamin D and transforming growth factor β 3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids. *Fertil. Steril.*, 2016, vol. 106, no. 7, pp. 1787–1792. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.007.
14. Crujeiras A. B., Casanueva F. F. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. *Hum. Reprod. Update.*, 2014, vol. 21, no. 2, pp. 249–261. doi: 10.1093/humupd/dmu060.
15. Guelinckx I., Devlieger R., Beckers K., Vansant G. Maternal obesity: pregnancy complications, gestational weight gain and nutrition. *Obes. Rev.*, 2008, vol. 9, no. 2, pp. 140–150. doi: 10.1111/j.1467-789x.2007.00464.x.
16. Jungheim E. S., Travieso J. L., Carson K. R., Moley K. N. Obesity and Reproductive Function. *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 2012, vol. 39, no. 4, pp. 479–493. doi: 10.1016/j.ogc.2012.09.002.
17. Miehle K., Holger S., Fasshauer M. Leptin, Adiponectin and other Adipokines in Gestational Diabetes Mellitus and Pre-eclampsia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 2012, vol. 76, no. 1, pp. 2–11.
18. Nair S., Al-Hendy A. Adipocytes enhance the proliferation of human leiomyoma cells via TNF- α proinflammatory cytokine. *Reprod. Sci.*, 2011, vol. 18, no. 12, pp. 1186–1192.
19. Parazzini F., Tozzi L., Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 2016, vol. 34, pp. 74–84. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017.
20. Stewart E. A., Cookson C. L., Gandolfo R. A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*, 2017, vol. 124, no. 10, pp. 1501–1512. doi: 10.1111/1471-0528.14640.

03.02.03 – Микробиология (медицинские науки)

УДК 579.843.1:57.083.13:612.392.45:612.074/077

DOI 10.17021/2021.16.1.73.82

© А.Б. Мазрухо, Д.И. Каминский, Д.В. Соков,
Л.М. Овсова, О.Г. Сокиркина, В.Д. Кругликов,
И.В. Архангельская, Д.А. Левченко, М.И. Ежова, 2021

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПИТАТЕЛЬНОЙ СРЕДЫ ДЛЯ ИДЕНТИФИКАЦИИ ХОЛЕРНОГО ВИБРИОНА «АРГИНИН-ЖЕЛЕЗО-САХАРОЗНЫЙ АГАР» ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

Мазрухо Алексей Борисович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории питательных сред, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Горького, д. 117/40, тел.: 8-904-505-97-46, e-mail: alexey-mazrukho@rambler.ru.

Каминский Денис Игоревич, научный сотрудник лаборатории питательных сред, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Горького, д. 117/40, тел.: (863) 244-69-52, e-mail: plague@aaanet.ru.

Соков Дмитрий Владимирович, младший научный сотрудник лаборатории питательных сред, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Горького, д. 117/40, тел.: (863) 244-69-52, e-mail: plague@aaanet.ru.

Овсова Людмила Михайловна, лаборант лаборатории питательных сред, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Горького, д. 117/40, тел.: (863) 244-69-52, e-mail: plague@aaanet.ru.

Сокиркина Ольга Геннадьевна, лаборант лаборатории питательных сред, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Горького, д. 117/40, тел.: (863) 244-69-52, e-mail: plague@aaanet.ru.

Кругликов Владимир Дмитриевич, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории микробиологии холеры, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Горького, д. 117/40, тел.: (863) 240-27-03, e-mail: plague@aaanet.ru.

Архангельская Ирина Викторовна, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории микробиологии холеры, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Горького, д. 117/40, тел.: (863) 240-27-03, e-mail: plague@aaanet.ru.

Левченко Дарья Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии холеры, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Горького, д. 117/40, тел.: (863) 240-27-03, e-mail: plague@aaanet.ru.

Ежова Мария Ивановна, научный сотрудник лаборатории микробиологии холеры, ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора, Россия, 344002, г. Ростов-на-Дону, ул. Горького, д. 117/40, тел.: (863) 240-27-03, e-mail: plague@aaanet.ru.

Применяемые на IV–V этапах лабораторной диагностики холеры полиуглеводные питательные среды не позволяют дифференцировать отбираемые колонии холерного вибриона от близкородственных микроорганизмов, прежде всего, аэромонад. Это увеличивает объем исследований на последующем VI этапе. Предлагаемая питательная среда «Аргинин-железо-сахарозный агар» лишена этих недостатков. **Цель исследования** – проведение клинических испытаний и оценка эффективности сконструированной питательной среды «Аргинин-железо-сахарозный агар» в рамках процедуры государственной регистрации указанного медицинского изделия. **Материалы и методы.** В исследовании использованы 20 штаммов холерного вибриона, 4 штамма аэромонад, по одному штамму *E. coli* и *P. vulgaris*. Определяли биологические показатели «дифференцирующие свойства» и «стабильность свойств штаммов» на предлагаемой и контрольных средах. Кроме того, исследованы 350 проб материала от людей и из объектов окружающей среды, контаминированных штаммами – целевыми анализатами. **Результаты и обсуждение.** В ходе клинических испытаний подтверждена высокая эффективность использования предлагаемой среды «Аргинин-железо-сахарозный агар» для первичной идентификации холерного вибриона и его дифференциации от аэромонад, кишечной палочки и протей. **Выводы.** 1. Впервые разработана питательная среда, позволяющая дифференцировать холерный вибрион от других микроорганизмов сразу по трем признакам – наличию способности ферментировать сахарозу, отсутствию дегидролазы аргинина и способности к образованию сероводорода. 2. Разработанная питательная среда «Аргинин-железо-сахарозный агар» является единственной из используемых в практике питательных сред для отбора подозрительных колоний, которая позволяет дифференцировать между собой холерные вибрионы и аэромонады. 3. Разработанная питательная среда эффективна при исследовании как клинического материала, так и материала из объектов окружающей среды. 4. Использование данной среды на IV и V этапах лабораторной диагностики холеры позволяет существенно сократить объем исследований на последующих этапах.

Ключевые слова: холерный вибрион, питательные среды, среды идентификации, клинические испытания.

STUDY OF THE EFFECTIVENESS OF THE NUTRIENT MEDIUM FOR IDENTIFICATION OF THE CHOLERA VIBRIO “ARGININE-IRON-SUCROSE AGAR” DURING ITS CLINICAL TRIALS

Mazrukho Aleksey B., Cand. Sci. (Med.), Leading researcher of laboratory, Rostov-on-Don Antiplague Institute, 117/40 Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: 8-904-505-97-46, e-mail: alexey-mazrukho@rambler.ru.

Kaminskiy Denis I., Researcher associate of the laboratory, Rostov-on-Don Antiplague Institute, 117/40 Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 244-69-52, e-mail: plague@aaanet.ru.

Sokov Dmitriy V., Junior Researcher of the laboratory, Rostov-on-Don Antiplague Institute, 117/40 Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 244-69-52, e-mail: plague@aaanet.ru.

Ovsova Lyudmila M., Laboratory assistant, Rostov-on-Don Antiplague Institute, 117/40 Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 244-69-52, e-mail: plague@aaanet.ru.

Sokirkina Olga G., Laboratory assistant, Rostov-on-Don Antiplague Institute, 117/40 Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 244-69-52, e-mail: plague@aaanet.ru.

Kruglikov Vladimir D., Dr. Sci (Med.), Leading researcher of laboratory, Rostov-on-Don Antiplague Institute, 117/40 Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 240-27-03, e-mail: plague@aaanet.ru.

Arkhangelskaya Irina V., Cand. Sci. (Med.), Researcher associate of the laboratory, Rostov-on-Don Antiplague Institute, 117/40 Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 240-27-03, e-mail: plague@aaanet.ru.

Levchenko Darya A., Cand. Sci. (Med.), Senior researcher at the laboratory, Rostov-on-Don Antiplague Institute, 117/40 Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 240-27-03, e-mail: plague@aaanet.ru.

Ezhova Mariya I., Researcher associate of the laboratory, Rostov-on-Don Antiplague Institute, 117/40 Gorkogo St., Rostov-on-Don, 344002, Russia, tel.: (863) 240-27-03, e-mail: plague@aaanet.ru.

Poly-carbohydrate culture media used at the IV-V stages of laboratory diagnostics of cholera do not allow differentiating the selected colonies of *Vibrio cholerae* from closely related microorganisms, primarily aeromonads. This increases the amount of research in the subsequent VI stage. The proposed “Arginine-iron-sucrose agar” nutrient medium is devoid of these disadvantages. **The purpose of the study** is to conduct clinical trials and evaluate the effectiveness of the designed “Arginine-iron-sucrose agar” culture medium within the framework of the state registration procedure for the specified medical device. **Materials and methods.** The study used 20 strains of *V. cholerae*, 4 strains of *Aeromonas*, one strain of *E. coli* and *P. vulgaris* each. The biological parameters “differentiating properties” and “stability of strain properties” were determined on the proposed and control media. In addition, 350 samples of material from people and from environmental objects contaminated with target analyte strains were examined. **Results and discussion.** In the course of clinical trials, the high efficiency of the proposed nutrient medium for the primary identification of *Vibrio cholerae* and its differentiation from *Aeromonas*, *Escherichia coli* and *proteus* was confirmed. **Conclusions.** 1. For the first time, a nutrient medium has been developed that makes it possible to differentiate *Vibrio cholerae* from other microorganisms by three characteristics at once – the presence of the ability to ferment sucrose, the absence of arginine dehydrolase, and the absence of the ability to form hydrogen sulfide. 2. The developed “Arginine-iron-sucrose agar” nutrient medium is the only one used in practice for the selection of suspicious colonies, which makes it possible to differentiate between *Vibrio cholerae* and aeromonads. 3. The developed nutrient medium is effective in the study of both clinical material and material from environmental objects. 4. The use of this medium at the IV and V stages of laboratory diagnosis of cholera can significantly reduce the amount of research at subsequent stages.

Key words: cholera vibriion, nutrient media, identification media, clinical trials.

Введение. Одним из наиболее актуальных направлений совершенствования лабораторной диагностики холеры является ее оптимизация, направленная на сокращение используемых методических приемов, особенно дублирующих определение изучаемого признака [10]. Среди путей достижения указанной цели важное место занимает разработка и внедрение в практику диагностических питательных сред, которые, согласно общепринятой классификации по назначению [4], определены как «комбинированные». Данные среды позволяют изучать одновременно несколько признаков микроорганизмов – целевых аналитов.

Среды и микротест-системы, используемые в настоящее время для идентификации штаммов холерного вибриона, многообразны, обеспечивают изучение биохимических признаков, в том числе ферментацию углеводов и аминокислот [7, 16, 20]. В частности, на IV-м (отбор подозрительных на холерный вибрион колоний в посевах на плотные среды нативного материала, а также в высевах из 1-й и 2-й сред накопления) и V-м (отбор культур для проведения их идентификации) этапах лабораторной диагностики холеры на протяжении многих лет применяются полиуглеводные среды: лактозо-сахарозная, маннозо-сахарозная, а также среды Ресселя [19] и Клигlera [17]. В основе отбора подозрительных колоний с помощью этих сред для последующей идентификации лежит способность вибрионов ферментировать глюкозу и сахарозу со сдвигом pH среды в кислую сторону вследствие накопления молочной, янтарной и уксусной кислот [2] без газообразования, отсутствие способности к ферментации лактозы и к продукции сероводорода. Недостатком всех применяемых в лабораторной диагностике холеры полиуглеводных сред является отсутствие возможности дифференцировать с их помощью штаммы холерного вибриона от культур близкородственных глюкозо- и сахарозопозитивных микроорганизмов, прежде всего, представителей рода *Aeromonas* [12, 13, 14, 15, 18], которые широко распространены в воде поверхностных водоемов, сточных водах и донных отложениях [1, 3, 5, 8, 11]. Изложенное обстоятельство требует повторной идентификации отобранных со щелочного агара или среды TCBS подозрительных на холерный вибрион культур на последующих этапах лабораторной диагностики с помощью среды Меллера с аргинином. Таким образом, происходит увеличение объемов исследований на VI этапе лабораторной диагностики холеры.

В качестве альтернативы этой группе питательных сред, лишенной указанных недостатков, специалистами ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора была предложена питательная среда «Аргинин-железо-сахарозный агар» (АЖС-агар). Разработанная среда предназначена для идентификации холерного вибриона на IV и V этапах лабораторной диагностики холеры по признакам ферментации сахарозы, отсутствия дегидролазы аргинина и продукции сероводорода, что обеспечивает качественное определение *Vibrio cholerae* и его дифференциацию от сопутствующей микрофлоры (аэромонад, кишечной палочки и протей) в пробах из объектов окружающей среды и клинического материала.

АЖС-агар относится к изделиям медицинского назначения для использования *in vitro* лабораториями региональных центров гигиены и эпидемиологии, лабораториями лечебно-профилактических учреждений и лабораториями учреждений федерального уровня, в том числе противочумными учреждениями, имеющими санитарно-эпидемиологическое заключение о возможности проведения работ с патогенными биологическими агентами (ПБА) II группы патогенности.

Принцип действия среды основан на выявлении способности *Vibrio cholerae* ферментировать сахарозу с образованием кислых продуктов жизнедеятельности, отсутствии способности к ферментации аргинина и продукции сероводорода; выявлении способности *Aeromonas hydrophila*, *Aeromonas caviae*, *Aeromonas veronii* ферментировать сахарозу с образованием кислых продуктов и аргинин с образованием щелочных продуктов; выявлении отсутствия способности *Escherichia coli* ферментировать сахарозу и аргинин, образовывать сероводород; выявлении способности *Proteus vulgaris* ферментировать сахарозу с образованием кислых продуктов жизнедеятельности и образовывать сероводород, а также отсутствию способности ферментировать аргинин.

Цель: провести клинические испытания и оценить эффективность сконструированной питательной среды «Аргинин-железо-сахарозный агар» в рамках процедуры государственной регистрации указанного медицинского изделия.

Материалы и методы исследования. Клинические испытания были проведены на базе аккредитованного испытательного центра ФГБУЗ «Головной центр гигиены и эпидемиологии Федерального медико-биологического агентства», а исследования с использованием токсигенных штаммов холерного вибриона, относящихся к ПБА II группы – на базе ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора.

Для проведения клинических испытаний разработанной питательной среды АЖС-агар в качестве целевых аналитов были использованы штаммы микроорганизмов из коллекции Музея живых культур ФКУЗ Ростовский-на-Дону противочумный институт Роспотребнадзора (табл. 1).

Таблица 1

Перечень штаммов микроорганизмов для проведения клинических испытаний среды АЖС-агар

Наименование штамма	Источник, место и год выделения
1	2
<i>V. cholerae</i> O1 classical Inaba P-1 (145) (1391) – тест-штамм (токсигенный штамм)	Неизвестен
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Inaba M878 (12214) – тест-штамм (токсигенный штамм)	Неизвестен
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa 18983	Вода, г. Сочи, устье реки Мацеста, 2007
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa 18984	Вода, г. Сочи, р. Агура, 2007
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa P-19764	Вода, г. Ростов-на-Дону, Державинский спуск, правый берег р. Дон, 2015
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa 19813	Человек, Украина, Донецкая область, г. Мариуполь, 1998
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa 19923 (токсигенный штамм)	Вода, г. Ростов-на-Дону, р. Темерник, 2016
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa P-19925	Вода, г. Ростов-на-Дону, р. Темерник, 2016
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa 18119	Вода, г. Волгоград, пруд дачного массива, 1999
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa 18544	Человек, испражнения, Республика Калмыкия, с. Яшкуль, 2002
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa P-19433	Вода (морская), г. Новороссийск, Черное море, Лиман на Суджукской косе, 2013
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa 2931	Вода, Республика Калмыкия, г. Элиста, пруд Колонский, 2019
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa 2770	Вода, Республика Калмыкия, г. Элиста, пруд Заячий, 2019
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa 3225	Вода, Республика Калмыкия, г. Элиста, пруд Колонский, 2019
<i>V. cholerae</i> O1 El Tor Ogawa 2932	Вода, Республика Калмыкия, г. Элиста, пруд Заячий, 2019
<i>V. cholerae</i> O139 MO45 (16077) – тест-штамм (токсигенный штамм)	Вода, Индия, поверхностный водоем, 1991
<i>V. cholerae</i> O139 17788	Вода, Новосибирская область, р. Обь, р-н Ягодная, 1998
<i>V. cholerae</i> O139 16064 (токсигенный штамм)	Человек, испражнения, г. Ростов-на-Дону, 1991
<i>V. cholerae</i> O139 17919	Вода, г. Ростов-на-Дону, р. Дон, 1999
<i>V. cholerae</i> non O1/ non O139 P-9741 – тест-штамм	Вода, г. Ростов-на-Дону, р. Махино, 1972
<i>A. hydrophila</i> P-6052 – тест-штамм	Человек, испражнения, г. Ростов-на-Дону, 1972
<i>A. caviae</i> P-6051	Человек, испражнения, г. Ростов-на-Дону, 1972

1	2
<i>A. veronii</i> P-6096	Вода (морская), г. Керчь, 1971
<i>A. caviae</i> P-6048	Молоко, г. Сочи, 1972
<i>E. coli</i> 18 (1015)	Человек, место выделения неизвестно, 1943
<i>P. vulgaris</i> HX 19 N 222 (12932)	Человек, место выделения неизвестно, 1943

Хранение и подготовку штаммов холерного вибриона, кишечной палочки и протей осуществляли в соответствии с требованиями МУ 3.3.2.2124-06 «Контроль диагностических питательных сред по биологическим показателям для возбудителей чумы, холеры, сибирской язвы, туляремии, бруцеллеза, легионеллеза» [6] и МУК 4.2.2316-08 «Методы контроля бактериологических питательных сред» [9]. Подготовка штаммов аэромонад проводили аналогично холерным вибрионам.

Клинические испытания выполнены в лабораторных условиях с применением образцов: проб клинического материала и объектов окружающей среды, искусственно контаминированных штаммами холерного вибриона ввиду отсутствия случаев заболевания холерой на территории России и тест-штаммами аэромонад, кишечной палочки и протей. Для контаминации проб из 20 использованных в испытаниях штаммов *V. cholerae* были выбраны два штамма холерного вибриона *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa 18544 и *V. cholerae* O1 El Tor Ogawa 2931, так как они обладают генетическими и фенотипическими характеристиками, свойственными большинству штаммов возбудителя холеры, изолируемых в последние годы от людей и из объектов окружающей среды. В микробную смесь, которой контаминировали пробы, каждый из штаммов вносили в концентрации 10^4 микробных клеток на 1,0 мл смеси. В ходе клинических испытаний проведено исследование 350 образцов испражнений, рвотных масс, воды поверхностных водоемов, стоков и водопроводной воды, контаминированных указанной смесью микроорганизмов (табл. 2).

Таблица 2

Анализируемые в ходе клинических испытаний образцы и их происхождение

Анализируемый образец	Происхождение анализируемого образца			
	Прямой посев на щелочной агар	Пассаж через среду обогащения (основной пептон, 1 % пептонная вода)	Исследуемый материал	Количество образцов
Колонии микроорганизмов, подозрительные на принадлежность к виду <i>V. cholerae</i>	+	нет	Испражнения	50
	+	+	Испражнения	50
	+	нет	Рвотные массы	50
	+	+	Рвотные массы	50
	+	+	Вода поверхностных водоемов	25
	+	+	Вода поверхностных водоемов	25
	+	нет	Хозяйственно-бытовая сточная вода	25
	+	+	Хозяйственно-бытовая сточная вода	25
	+	нет	Водопроводная вода	25
	+	+	Водопроводная вода	25
Всего образцов				350

Тип анализируемого образца в ходе клинических испытаний – колонии микроорганизмов, подозрительные на принадлежность к виду *V. cholerae*, выросшие на щелочном агаре в результате посева на него контаминированных смесью микроорганизмов – целевых аналитов проб клинического материала (испражнений, рвотных масс) и объектов окружающей среды (вода поверхностных водоемов, хозяйственно-бытовые сточные воды, водопроводная вода) в нативном (прямой посев пробы на щелочной агар) или обогащенном (прошедшие пассаж через среды обогащения – основной пептон и 1 % пептонную воду) вариантах.

Состав опытной среды АЖС-агар на 1,0 л среды (г/л): пептон ферментативный для бактериологических целей сухой – $1,0 \pm 0,02$; натрий хлористый – $5,0 \pm 0,50$; L-аргинин солянокислый – $13,0 \pm 0,30$; сахараза – $1,0 \pm 0,02$; натрий серноватисто-кислый – 5-водный $0,30 \pm 0,02$; соль закиси железа и аммония двойная сернокислая 6-водная (Соль Мора) – $0,20 \pm 0,01$; калий фосфорнокислый двузамещенный 3-водный – $0,30 \pm 0,01$; агар микробиологический – $12,0 \pm 1,0$; бромтимоловый синий водорастворимый – $0,08 \pm 0,001$; крезоловый красный водорастворимый – $0,015 \pm 0,001$; вода дистиллированная – до 1,0 литра.

В исследовании были использованы две серии разработанной питательной среды АЖС-агар: серия 4 и серия 5 в пределах срока годности на момент проведения испытаний.

В связи с тем, что медицинское изделие АЖС-агар для *in vitro* диагностики не имеет аналогов в мировой практике, в качестве контрольных сред использованы зарегистрированные в установленном порядке питательные среды для идентификации микроорганизмов по отдельным критериям, заложенным в испытываемой среде:

- для идентификации по признаку ферментации сахарозы – Питательная среда для идентификации энтеробактерий сухая (Среда Гисса-ГРМ с сахарозой) производства Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии, п. Оболенск, выпускаемая по ТУ 9398-049-78095326-2008, РУ № ФСР 2008/03494 от 13.10.2011 г., серия 018-К-2, дата изготовления 19.06.2019 г., срок годности до 06.2021 г.;

- для идентификации по признаку ферментации аргинина – Декарбоксилазный бульон Меллера (с аргинином) («HiMedia Ltd», Индия), каталожный номер M689-100G, РУ № ФСЗ 2009/03705 от 21.12.2012 г., серия 0000371105, срок годности 31.12.2023 г.

Сравнение разработанной и референтных питательных сред проводили по ключевым показателям: «дифференцирующие свойства» и «стабильность свойств использованных штаммов», а также при исследовании образцов проб клинического материала и проб из объектов окружающей среды.

Результаты исследования и их обсуждение. Результаты сравнительного изучения испытываемого медицинского изделия АЖС-агар с референтными питательными средами по биологическому показателю «дифференцирующие свойства» с использованием набора коллекционных штаммов микроорганизмов – целевых аналитов (табл. 3) убедительно продемонстрировали возможность дифференциации холерного вибриона от аэромонад, кишечной палочки и вульгарного протея, а также всех указанных микроорганизмов друг от друга сразу по трем биохимическим тестам с помощью опытной среды.

Таблица 3

Результаты сравнения испытываемого медицинского изделия АЖС-агар с референтными питательными средами при исследовании показателя «дифференцирующие свойства» с использованием набора коллекционных штаммов микроорганизмов – целевых аналитов

Штаммы	Показатель «Дифференцирующие свойства сред»			
	Испытуемая среда		Контрольная среда 1 (сахароза)	Контрольная среда 2 (аргинин)
	Серия 4	Серия 5		
	цвет столбика / скошенной части (механизм изменения цвета)	цвет столбика / скошенной части (механизм изменения цвета)	цвет среды (механизм изменения цвета)	цвет среды (механизм изменения цвета)
1	2	3	4	5
<i>V. cholerae</i> 20 штаммов	желтый / желтый (сахароза+; аргинин-; H ₂ S-)	желтый / желтый (сахароза+; аргинин-; H ₂ S-)	желтый (сахароза+)	желтый (аргинин-)
<i>A. hydrophila</i> 1 штамм	синий / синий (сахароза+; аргинин+; H ₂ S-)	синий / синий (сахароза+; аргинин+; H ₂ S-)	желтый (сахароза+)	сиренево-фиолетовый (аргинин+)
<i>A. caviae</i> 2 штамма	синий / синий (сахароза+; аргинин+; H ₂ S-)	синий / синий (сахароза+; аргинин+; H ₂ S-)	желтый (сахароза+)	сиренево-фиолетовый (аргинин+)

1	2	3	4	5
<i>A. veronii</i> 1 штамм	синий / синий (сахароза+; аргинин+; H ₂ S-)	синий / синий (сахароза+; аргинин+; H ₂ S-)	желтый (сахароза+)	сиренево-фиолетовый (аргинин+)
<i>E. coli</i> 1 штамм	зеленый / зеленый (сахароза-; аргинин-; H ₂ S-)	зеленый / зеленый (сахароза-; аргинин-; H ₂ S-)	сиреневый (сахароза-)	желтый (аргинин-)
<i>P. vulgaris</i> 1 штамм	желтый с черным кольцом преципитата / желтый (сахароза+; аргинин-; H ₂ S+)	желтый с черным кольцом преципитата / желтый (сахароза+; аргинин-; H ₂ S+)	желтый (сахароза+)	желтый (аргинин-)

Референтные среды не позволяют дифференцировать все четыре микроорганизма между собой и могут быть использованы для идентификации холерного вибриона только в комплексе с другими средами «цветного ряда», так как в основу механизма их действия заложен лишь один биохимический признак. Вместе с тем выбор их в качестве контрольных сред при проведении клинических испытаний был оправдан возможностью оценки исследуемых микроорганизмов отдельно по каждому из двух критериев, заложенных в основу действия разработанной питательной среды АЖС-агар.

При проведении данного этапа испытаний выяснено, что все взятые в работу штаммы *V. cholerae* при их культивировании в АЖС-агаре в течение 18–24 ч при 37° С вызывали закисление скошенной части среды и столбика (в пробирке), что проявлялось в изменении цвета каждой части среды от исходного зеленого к желтому без образования черного преципитата сульфида железа. Это связано с типичными биохимическими признаками холерного вибриона: способностью к ферментации сахарозы с образованием кислоты без газа, отсутствием фермента дегидролазы аргинина и отсутствием способности к продукции сероводорода. Штаммы аэромонад, хотя и обладают способностью к ферментации сахарозы, но доминирующим с 10 часа культивирования в АЖС-агаре становится эффект накопления щелочных продуктов за счет ферментации аргинина. Это приводит к изменению цвета столбика и скошенной части среды от зеленого к синему. У кишечной палочки отсутствуют все три биохимические активности, поэтому при ее культивировании цвет опытной среды не меняется. Вульгарный протей способен ферментировать сахарозу и образовывать сероводород, что проявляется в пожелтении скошенной части и столбика среды, при этом в столбике формируется черное кольцо преципитата сульфида железа за счет продукции сероводорода. Указанные нормативы оценки питательной среды АЖС-агара по показателю «дифференцирующие свойства» в отношении каждого из четырех микроорганизмов – целевых аналитов заложены в нормативный (ТУ 20.59.52-001-01898316-2019) и эксплуатационный (инструкция по применению) документы на среду и ранее неоднократно подтверждались в ходе авторских, межлабораторных, квалификационных, технических испытаний, испытаний специфичности, воспроизводимости и предрегистрационной валидации разработанной среды.

Биологические свойства всех использованных в исследовании штаммов микроорганизмов были стабильны как на опытной, так и на обеих контрольных средах.

Результаты исследования контаминированных смесью микроорганизмов – целевых аналитов образцов клинического материала и объектов окружающей среды свидетельствуют о том, что 100 % колоний, отобранных со щелочного агара как после прямого посева на него проб, так и посева после пассажа через среды обогащения, были идентифицированы с помощью опытной среды в соответствии с таксономическим положением сформировавших их микроорганизмов. При использовании контрольных сред достоверно идентифицировать выросшие на щелочном агаре колонии микроорганизмов можно было только при сопоставлении результатов посева в обе референтные среды. Каждая референтная среда в отдельности не позволяла этого сделать, так как в основу механизма их действия заложен только один биохимический признак.

Таким образом, проведенные клинические испытания разработанного медицинского изделия АЖС-агар позволяют утверждать, что данная среда может быть эффективно использована с целью отбора подозрительных колоний со щелочного агара и культур для последующей идентификации в ходе лабораторной диагностики холеры. Кроме того, АЖС-агар является единственной из предложенных до настоящего времени питательных сред, позволяющих уже на этапе отбора подозрительных колоний дифференцировать близкородственные микроорганизмы – холерный вибрион и аэромонады.

Сконструированная питательная среда АЖС-агар успешно прошла процедуру государственной регистрации в качестве изделия медицинского назначения. Получено регистрационное удостоверение от 03.06.2020 г. № РЗН 2020/10543. Приказом Росздравнадзора от 03.06.2020 г. № 4635 питательная среда АЖС-агар допущена к обращению на территории Российской Федерации.

Выводы.

1. Впервые разработана питательная среда, которая позволяет дифференцировать холерный вибрион от других микроорганизмов сразу по трем признакам – наличию способности ферментировать сахарозу, отсутствию дегидролазы аргинина и способности к образованию сероводорода.
2. Разработанная питательная среда «Аргинин-железо-сахарозный агар» является единственной из используемых в практике питательных сред для отбора подозрительных колоний, позволяющей дифференцировать между собой холерные вибрионы и аэромонады.
3. Разработанная питательная среда эффективна при исследовании как клинического материала, так и материала из объектов окружающей среды.
4. Использование данной среды на IV и V этапах лабораторной диагностики холеры позволяет существенно сократить объем исследований на последующих этапах.

Список литературы

1. Авдеева, Е. В. Мониторинг состояния европейского угля *Angullia angullia* L. Вислинского (Калининградского) залива по бактериологическим параметрам / Е. В. Авдеева, О. В. Казимирченко // *Фундаментальные исследования*. – 2005. – № 8. – С. 50–51.
2. Адамов, А. К. Холерные вибрионы / А. К. Адамов, М. С. Наумшина. – Саратов : Издательство Саратовского университета, 1984. – 328 с.
3. Березняк, Е. А. Распространенность и антибиотикорезистентность условно-патогенных микроорганизмов в водоемах г. Ростова-на-Дону / Е. А. Березняк, А. В. Тришина, Л. М. Веркина, М. В. Полева // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2018. – № 2. – С. 41–43.
4. Дятлов, И. А. Питательные среды для выделения, культивирования и идентификации возбудителей особо опасных инфекций бактериальной природы / И. А. Дятлов, В. В. Кутырев, М. В. Храмов. – М. : Государственный научный центр прикладной микробиологии и биотехнологии Роспотребнадзора, Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», 2012. – 415 с.
5. Катаева, Л. В. К вопросу распространения бактерий рода *Aeromonas* в объектах окружающей среды и клинического материала / Л. В. Катаева, Т. Ф. Степанова, О. В. Посоюзных, В. В. Ташланова, Н. Ф. Карпухина, О. Н. Колотова // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2018. – № 3. – С. 54–57.
6. Контроль диагностических питательных сред по биологическим показателям для возбудителя чумы, холеры, сибирской язвы, туляремии, бруцеллеза, легионеллеза: МУ 3.3.2.2124-06. – М., 2007. – 35 с.
7. Лабораторная диагностика опасных инфекционных болезней : практическое руководство / Г. Г. Онищенко, В. В. Кутырев. – М. : ЗАО «ШИКО», 2013. – 560 с.
8. Меньшикова, Е. А. Количественные и качественные изменения микробиоценоза водоемов г. Ростова-на-Дону в течение года / Е. А. Меньшикова, Е. М. Курбатова, Д. А. Левченко, И. В. Архангельская, М. М. Сагакянц, В. Д. Кругликов, С. В. Титова // *Холера и патогенные для человека вибрионы* : сб. ст. Проблемной комиссии (48.04) Координационного научного совета по санитарно-эпидемиологической охране территории Российской Федерации. Вып. 31. Ростов-на-Дону. 2018. – Саратов : Амирит, 2018. – С. 86–89.
9. Методы контроля бактериологических питательных сред : методические указания МУК 4.2.2316-08. – М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии, 2008. – 67 с.
10. Онищенко, Г. Г. Актуальные проблемы эпидемиологического надзора, лабораторной диагностики и профилактики холеры в Российской Федерации / Г. Г. Онищенко, А. Ю. Попова, В. В. Кутырев, Н. И. Смирнова, С. А. Щербакова, Э. А. Москвитина, С. В. Титова // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2016. – № 1. – С. 89–101.
11. Хаффарецсас, Я. Бактерии рода *Aeromonas* / Я. Хаффарецсас // *Вестник Совета молодых ученых и специалистов Челябинской области*. – 2017. – Т. 3, № 2. – С. 80–83.
12. Abbott, S. L. The Genus *Aeromonas* : Biochemical Characteristics, Atypical Reactions, and Phenotypic Identification Schemes / S. L. Abbott, W. K. W. Cheung, J. M. Janda // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41, № 6. – P. 2348–2357.
13. Bonev, S. I. Comparative Study of Media for Determination of Lysine Decarboxylase Activity / S. I. Bonev, Z. Zakhariyev, P. Gentchev // *Appl. Microbiol.* – 1974. – Vol. 27, № 3. – P. 464–468.
14. Erdem, B. Biochemical identification and numerical taxonomy of *Aeromonas* spp. isolated from food samples in Turkey / B. Erdem, E. Kariptas, E. Cil, K. Isik // *Turk. J. Biol.* – 2011. – Vol. 35, № 1. – P. 463–472.
15. Janda, J. M. The Genus *Aeromonas* : Taxonomy, Pathogenicity, and Infection / J. M. Janda, S. L. Abbott // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 35–73.
16. Kaper, J. B. Cholera / J. B. Kaper, J. G. Morris, M. M. Levin // *Clin. Microbiol. Rev.* – 1995. – Vol. 8, № 1. – P. 48–86.

17. Kligler, I. J. A simple medium for the differentiation of members of the typhoid-paratyphoid group / I. J. Kligler // *Am. J. Public Health.* – 1917. – Vol. 7, № 12. – P. 1042–1044.
18. Pazzaglia, G. High Frequency of Coinfecting Enteropathogens in Aeromonas-Associated Diarrhea of Hospitalized Peruvian Infants / G. Pazzaglia, R. B. Sack, E. Salazar, A. Yi, E. Chea, R. Leon-Barua, C. E. Guerrero, J. Palomino // *J. Clin. Microbiol.* – 1991. – Vol. 29, № 6. – P. 1151–1156.
19. Russel, F. F. / The isolation of typhoid bacilli from urine and feces with the description of a new double sugar tube medium / F. F. Russel // *J. Med. Res.* – 1911. – Vol. 25, № 1. – P. 217–229.
20. Thompson, F. L. Biodiversity of Vibrios / F. L. Thompson, T. Iida, J. Swings // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* – 2004. – Vol. 68, № 3. – P. 403–431.

References

1. Avdeeva E. V., Kazimirchenko O. V. Monitoring sostoyaniya evropeyskogo ugrya Angullia angullia L. Vislinskogo (Kaliningradskogo) zaliva po bakteriologicheskim parametram [Monitoring the state of the European eel Angullia angullia L. Vislinsky (Kaliningrad) Bay by bacteriological parameters]. *Fundamental'nye issledovaniya [Basic research]*, 2005, no. 8, pp. 50–51.
2. Adamov A. K., Naumshina M. S. Kholernye vibriony [Cholera vibrios]. Saratov, Publishing House of Saratov University, 1984, 328 p.
3. Bereznyak E. A., Trishina A. V., Verkina L. M., Poleeva M. V. Rasprostranennost' i antibiotikorezistentnost' uslovno-patogennykh mikroorganizmov v vodoemakh g. Rostova-na-Donu [Prevalence and antibiotic resistance of conditionally pathogenic microorganisms in the reservoirs of Rostov-on-Don]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya [Public Health and Life Environment]*, 2018, no. 2, pp. 41–43.
4. Dyatlov I. A., Kutyrev V. V., Khramov M. V. Pitatel'nye sredy dlya vydeleniya, kul'tivirovaniya i identifikatsii vozbuditeley osobo opasnykh infektsiy bakterial'noy prirody [Nutrient media for the isolation, cultivation and identification of pathogens of especially dangerous infections of bacterial nature]. Moscow, State Research Center for Applied Microbiology and Biotechnology of Rospotrebnadzor, Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”, 2012, 415 p.
5. Kataeva L. V., Stepanova T. F., Posoyuznykh O. V., Tashlanova V. V., Karpukhina N. F., Kolotova O. N. K voprosu rasprostraneniya bakteriy roda Aeromonas v ob'ektakh okruzhayushchey sredy i klinicheskogo materiala [On the issue of the distribution of bacteria of the genus Aeromonas in objects of the environment and clinical material]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya [Public Health and Life Environment]*, 2018, no. 3, pp. 54–57.
6. Kontrol' diagnosticheskikh pitatel'nykh sred po biologicheskim pokazatelyam dlya vozbuditelya chumy, kholery, sibirskoy yazvy, tulyaremii, brutselleza, legionelleza: MU 3.3.2.2124-06 [Control of diagnostic nutrients according to diagnostic indicators for the causative agent of plague, cholera, anthrax, tularemia, brucellosis, legionellosis: MU 3.3.2.2124-06]. Moscow, 2007, 35 p.
7. Laboratornaya diagnostika opasnykh infektsionnykh bolezney: Prakticheskoe rukovodstvo [Laboratory Diagnostics of Dangerous Infectious Diseases: A Practical Guide]. Ed. G. G. Onishchenko, V. V. Kutyrev. Moscow, ShIKO, 2013, 560 p.
8. Men'shikova E. A., Kurbatova E. M., Levchenko D. A., Arkhangel'skaya I. V., Sagakyants M. M., Kruglikov V. D., Titova S. V. Kolichestvennyye i kachestvennyye izmeneniya mikrobiotsenoza vodoemov g. Rostova-na-Donu v techenie goda [Quantitative and qualitative changes in the microbiocenosis of reservoirs in Rostov-on-Don during the year]. *Kholera i patogennyye dlya cheloveka vibriony : sbornik statey Problemnoy komissii (48.04) Koordinatsionnogo nauchnogo soveta po sanitarno-epidemiologicheskoy okhrane territorii Rossiyskoy Federatsii. Vypusk 31.* [Cholera and vibrios pathogenic for humans: a collection of articles of the Problem Commission (48.04) of the Coordinating Scientific Council for the Sanitary and Epidemiological Protection of the Territory of the Russian Federation. Issue 31. Rostov-on-Don 2018]. Saratov, Amirit, 2018, pp. 86–89.
9. Metody kontrolya bakteriologicheskikh pitatel'nykh sred. Metodicheskie ukazaniya MUK 4.2.2316-08 [Methods of bacteriological nutrient media control. Methodological Guidelines MUK 4.2.2316-08]. Moscow, Federal'nyy tsentr gigeny i epidemiologii [Federal Center for Hygiene and Epidemiology], 2008, 67 p.
10. Onishchenko G. G., Popova A. Yu., Kutyrev V. V., Smirnova N. I., Shcherbakova S. A., Moskvitina E. A., Titova S. V. Aktual'nye problemy epidemiologicheskogo nadzora, laboratornoy diagnostiki i profilaktiki kholery v rossiyskoy Federatsii [Actual problems of epidemiologic control, laboratory diagnostics and prophylaxis of cholera in russian federation]. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii, i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*, 2016, no. 1, pp. 89–101.
11. Khaffaressas Ya. Bakterii roda Aeromonas [Bacteria of the genus Aeromonas]. *Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti [Bulletin of the Council of Young Scientists and Specialists of the Chelyabinsk Region]*, 2017, vol. 3, no. 2, pp. 80–83.
12. Abbott S. L., Cheung W. K. W., Janda J. M. The Genus Aeromonas: Biochemical Characteristics, Atypical Reactions, and Phenotypic Identification Schemes. *J. Clin. Microbiol.*, 2003, vol. 41, no. 6, pp. 2348–2357.
13. Bonev S. I., Zakhariyev Z., Gentchev P. Comparative Study of Media for Determination of Lysine Decarboxylase Activity. *Appl. Microbiol.*, 1974, vol. 27, no. 3, pp. 464–468.

14. Erdem B., Kariptas E., Cil E., Isik K. Biochemical identification and numerical taxonomy of *Aeromonas* spp. isolated from food samples in Turkey. *Turk. J. Biol.*, 2011. vol. 35, no. 1, pp. 463–472.
15. Janda J. M., Abbott S. L. The Genus *Aeromonas*: Taxonomy, Pathogenicity, and Infection. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2010, vol. 23, no. 1, pp. 35–73.
16. Kaper J. B., Morris J. G., Levin M. M. Cholera. *Clin. Microbiol. Rev.*, 1995, vol. 8, no. 1, pp. 48–86.
17. Kligler I. J. A simple medium for the differentiation of members of the typhoid-paratyphoid group. *Am. J. Public Health*, 1917, vol. 7, no. 12, pp. 1042–1044.
18. Pazzaglia G., Sack R. B., Salazar E., Yi A., Chea E., Leon-Barua R., Guerrero C. E., Palomino J. High Frequency of Coinfecting Enteropathogens in *Aeromonas*-Associated Diarrhea of Hospitalized Peruvian Infants. *J. of Clin. Microbiol.*, 1991, vol. 29, no. 6, pp. 1151–1156.
19. Russel F. F. The isolation of typhoid bacilli from urine and feces with the description of a new double sugar tube medium. *J. Med. Res.*, 1911, vol. 25, no. 1, pp. 217–229.
20. Thompson F. L., Iida T., Swings J. Biodiversity of *Vibrios*. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 2004, vol. 68, no. 3, pp. 403–431.

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
(медицинские науки)

УДК 547.853.3:615.015

DOI 10.17021/2021.16.1.82.87

© А.А. Цибизова, А.Л. Ясенявская,

А.А. Озеров, М.А. Самокруева, И.Н. Тюренков, 2021

ОЦЕНКА ОСТРОЙ ТОКСИЧНОСТИ НОВОГО ПИРИМИДИНОВОГО ПРОИЗВОДНОГО¹

Цибизова Александра Александровна, кандидат фармацевтических наук, старший преподаватель кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-908-619-88-54, e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Ясенявская Анна Леонидовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-917-188-04-10, e-mail: yasen_9@mail.ru.

Озеров Александр Александрович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400001, г. Волгоград, ул. Ким, д. 20, тел.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof_ozegov@yahoo.com.

Самокруева Марина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фармакогнозии, фармацевтической технологии и биотехнологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Тюренков Иван Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской академии наук, заведующий кафедрой фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1, тел.: (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@mail.ru.

Работа посвящена оценке острой токсичности пиримидинового соединения 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03) с целью определения возможности дальнейшего изучения его фармакологической активности. Исследование проводили на нелинейных крысах-самцах 3-месячного возраста. Животных разделили на группы: контрольная группа – особи, получавшие эквивалент дистиллированной воды; опытные группы – крысы, получавшие внутривенно изучаемое вещество в дозах 500, 1000, 2000

¹Научная статья выполнена в рамках государственного задания Министерства здравоохранения РФ в части проведения НИР по теме «Поиск и разработка перспективных соединений с антибактериальной активностью среди производных пиримидина для создания лекарственных препаратов» 48.2-2021.

и 4000 мг/кг. Возможные проявления острой токсичности определяли в течение 14 суток после введения соединения, оценивая общее состояние, массу тела, состояние волосяного и кожного покрова и слизистых оболочек. Кроме того, осуществлены гематологические и биохимические исследования крови. Оценка острой токсичности нового производного пиримидина показала, что это соединение можно отнести к 4 классу токсичности или малотоксичным веществам. В то же время при введении производного пиримидина в дозе 4000 мг/кг трансформировались биохимические показатели, свидетельствующие о возможном развитии патологических изменений гепатобилиарной системы. Поэтому следует изучить хроническую токсичность обозначенного пиримидинового производного.

Ключевые слова: пиримидиновые производные, острая токсичность, гематологические показатели, биохимические показатели.

ACUTE TOXICITY ASSESSMENT A NEW PYRIMIDINE DERIVATIVE

Tsibizova Aleksandra A., Cand. Sci. (Pharm.), Senior teacher of the Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel: 8-908-619-88-54; e-mail: sasha3633@yandex.ru.

Yasenyavskaya Anna L., Cand. Sci. (Med.), Associate professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-917-188-04-10; e-mail: yasen_9@mail.ru

Ozerov Aleksandr A., Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 94-39-00, e-mail: prof_ozarov@yahoo.com.

Samotrueva Marina A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: 8-960-865-11-78, e-mail: ms1506@mail.ru.

Tyurenkov Ivan N., Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Head of Department, Volgograd State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, 400131, Russia, tel.: (8442) 97-81-80, e-mail: fibfuv@mail.ru.

This study is devoted to the assessment of the acute toxicity of the pyrimidine compound 3-(2-Benzoyloxy-2-oxoethyl)quinazoline-4(3H) - one (VMA-13-03) in order to determine the possibility of further study of its pharmacological activity. The study was conducted on non-linear male rats of 3 months of age. The animals were divided into groups: the control group – animals that received an equiobject of distilled water; the experimental groups—animals that received an intragastric substance in doses of 500; 1000; 2000; 4000 mg/kg. Possible manifestations of acute toxicity were determined within 14 days after administration of the compound, assessing the general condition, body weight, condition of the hair and skin, and mucous membranes, and hematological and biochemical blood tests were performed. The assessment of the acute toxicity of the new pyrimidine derivative showed that this compound can be classified as class 4 toxicity or low toxic substances. However, due to the fact that when this compound was administered at a dose of 4000 mg/kg, changes in biochemical parameters were observed, indicating the possible development of pathological changes in the hepatobiliary system, it is necessary to study the chronic toxicity of the pyrimidine derivative under study.

Key words: pyrimidine derivatives, acute toxicity, hematological parameters, biochemical parameters.

Введение. Сегодня одним из приоритетных направлений современной медицины и фармакологии является поиск новых безопасных и высокоэффективных лекарственных средств [1, 5, 10, 14]. Особый интерес представляют пиримидиновые соединения, оказывающие разностороннее фармакологическое действие и активно применяющиеся в медицине в качестве психотропных, противовоспалительных, антиоксидантных, иммуностропных, противоопухолевых и других средств [3, 6, 7, 11, 12, 14]. В современных исследованиях доказано, что пиримидины, наряду с вышеперечисленным, обладают противомикробной, противовирусной, противогрибковой и противопротозойной активностью [8, 9, 13, 15, 16, 17]. Учеными Волгоградского государственного медицинского университета синтезированы новые соединения пиримидиновой природы, одним из которых является субстанция 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03), имеющая бензильный радикал в 4 положении. Для дальнейшего изучения фармакологических свойств нового соединения и использования в качестве основы для создания лекарственного средства необходимо исследовать его токсичность [2, 4].

Цель: оценить острую токсичность пиримидинового соединения 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он (VMA-13-03) при однократном внутрижелудочном введении лабораторным крысам.

Материалы и методы исследования. Работу проводили на 50 нелинейных крысах-самцах 3-месячного возраста массой от 180 до 210 г., при этом животные находились на стандартном режиме питания (ГОСТ Р 50258-92) при естественном освещении. Температуру воздуха в виварии поддерживали на уровне +18–22°C. Содержание животных соответствовало правилам лабораторной практики (ГОСТ Р 51000.3-96 и 51000.4-96) и Приказу МЗ РФ №199н от 01.04.2016г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Животные были разделены на группы по 10 особей: контрольная группа – крысы, получавшие внутрижелудочно эквивалент дистиллированной воды; опытные группы – животные, получавшие изучаемую субстанцию в дозах 500, 1000, 2000 и 4000 мг/кг. Вследствие плохой растворимости в воде субстанцию вводили в виде суспензии.

Возможные проявления острой токсичности оценивали в течение 14 суток после введения соединения. В первые сутки вели непрерывное наблюдение за животными в течение 8 часов. В период наблюдения оценивали общее состояние, массу тела, состояние волосяного и кожного покрова и слизистых оболочек. Согласно методическим указаниям по изучению общетоксического действия фармакологических веществ, были проведены гематологические и биохимические исследования крови после выведения животных из эксперимента. Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью пакетов программ: Microsoft Office Excel 2007 («Microsoft», США), «BIOSTAT 2008 Professional 5.1.3.1.» («Analyst-SoftInc.», США). При обработке полученных результатов использовали параметрический метод с определением t-критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони. Различия в группах сравнения оценивали при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. При оценке острой токсичности пиримидинового производного VMA–13–03 было установлено, что дозы изучаемого соединения от 500 до 2000 мг/кг не вызвали изменений в состоянии волосяного и кожного покрова и слизистых, а также общего состояния и поведения животных. При введении нового вещества в дозе 4000 мг/кг в течение первых суток было отмечено снижение двигательной активности крыс и отказ от пищи; через 48 часов все изменения в поведении животных нивелировались, гибель не наблюдалась.

При оценке острой токсичности не было отмечено ранней и отдаленной гибели экспериментальных животных, получавших новое соединение, поэтому определение уровня полужетальной дозы не представляется возможным. В связи с этим в качестве LD50 принята максимальная доза 4000 мг/кг, а новое производное VMA–13–03 отнесено к 4 классу токсичности или малотоксичным веществам.

Изменения массы тела экспериментальных животных на фоне введения пиримидинового производного VMA–13–03 представлены в таблице 1.

Таблица 1

Динамика изменения массы тела крыс на фоне введения пиримидинового производного VMA–13–03

Доза соединения	Периоды наблюдения			
	24 часа	48 часов	7 сутки	14 сутки
Контроль	187,3 ± 9,2	186,5 ± 7,1	191,4 ± 11,3	190,1 ± 8,9
500 мг/кг	171,5 ± 6,7	169,9 ± 6,2	183,5 ± 7,9	184,9 ± 9,3
1000 мг/кг	169,3 ± 8,2	169,2 ± 7,3	171,9 ± 8,2	174,4 ± 8,5
2000 мг/кг	167,8 ± 7,8	168,8 ± 8,3	168,7 ± 6,4	171,5 ± 7,3
4000 мг/кг	159,3 ± 6,2*	158,3 ± 5,9*	163,8 ± 7,2*	162,7 ± 5,7*

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контроля

В первые сутки после введения нового соединения наблюдалось снижение массы тела животных практически на 10 % ($p > 0,05$), при этом доза 4000 мг/кг вызывала статистически значимое уменьшение показателя в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Через 48 часов было отмечено восстановление массы тела крыс в группах животных, которым вводили изучаемое соединение в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг, тогда как в группе крыс, которые получили новое соединение в дозе 4000 мг/кг, отмечалось замедление восстановления массы тела. На 7 и 14 сутки было отмечено полное восстановление массы тела крыс на фоне введения нового соединения в дозах от 500 до 2000 мг/кг. В группе животных, получавших его в дозе 4000 мг/кг, отмечали снижение массы тела в 1,2 раза ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными группами.

Таким образом, при введении пиримидинового производного VMA–13–03 было установлено, что выраженное снижение массы тела и замедленная динамика прироста массы фиксируется при дозе 4000 мг/кг по сравнению с дозами в диапазоне от 500 до 2000 мг/кг.

После выведения лабораторных животных из эксперимента был проведен макроскопический анализ внутренних органов (сердце, печень, желудок, головной мозг). Введение соединения VMA–13–03 в диапазоне доз от 500 до 4000 мг/кг не вызывало увеличения массы внутренних органов, гиперемии и кровоизлияний.

Результаты анализа изменений гематологических показателей на фоне введения VMA–13–03 представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Изменение гематологических показателей на фоне введения
пиримидинового производного VMA–13–03**

Доза соединения	Эритроциты, $10^{12}/л$	Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, $10^9/л$	Тромбоциты, $10^9/л$
Контроль	$7,3 \pm 1,1$	$126,0 \pm 8,7$	$9,8 \pm 1,4$	$423,9 \pm 18,6$
500 мг/кг	$7,1 \pm 1,3$	$124,0 \pm 7,3$	$9,4 \pm 1,8$	$421,5 \pm 17,3$
1000 мг/кг	$7,2 \pm 1,5$	$121,0 \pm 6,5$	$9,6 \pm 1,9$	$422,8 \pm 18,7$
2000 мг/кг	$7,0 \pm 1,3$	$118,0 \pm 6,4$	$8,9 \pm 1,4$	$415,0 \pm 19,1$
4000 мг/кг	$5,3 \pm 1,2^*$	$108,0 \pm 5,7$	$8,8 \pm 1,5$	$413,9 \pm 18,8$

Примечание: * – $p < 0,05$ относительно контроля

Оценка результатов гематологических исследований показала, что введение изучаемого соединения в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг не привело к статистически значимым изменениям со стороны количества эритроцитов; в дозе 4000 мг/кг наблюдали снижение данного показателя практически на 30 % ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. В отношении уровня гемоглобина, количества лейкоцитов и тромбоцитов не было отмечено статистически значимых изменений.

Результаты анализа изменений биохимических показателей на фоне введения VMA–13–03 представлены в таблице 3.

Таблица 3

**Изменение биохимических показателей на фоне введения
пиримидинового производного VMA–13–03**

Доза соединения	Общий белок, г/л	Билирубин общий, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Креатинин, мкмоль/л
Контроль	$92,4 \pm 6,3$	$7,77 \pm 1,4$	$7,12 \pm 1,4$	$89,3 \pm 5,9$
500 мг/кг	$93,7 \pm 6,8$	$7,62 \pm 1,8$	$7,19 \pm 1,3$	$92,6 \pm 4,8$
1000 мг/кг	$92,8 \pm 6,7$	$7,88 \pm 1,8$	$7,85 \pm 1,4$	$92,9 \pm 5,6$
2000 мг/кг	$86,7 \pm 7,4$	$7,98 \pm 1,9$	$8,32 \pm 1,7$	$97,3 \pm 6,9$
4000 мг/кг	$73,8 \pm 5,9^*$	$9,48 \pm 1,7^*$	$11,30 \pm 1,8^{**}$	$104,7 \pm 7,3$

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ относительно контроля

При определении биохимических показателей установлено, что при введении пиримидинового производного в дозах 500, 1000 и 2000 мг/кг значительных изменений со стороны общего белка, общего билирубина, мочевины и креатинина не наблюдается, тогда как соединение в дозе 4000 мг/кг способствовало снижению общего белка на 20 % ($p < 0,05$), повышению уровня общего билирубина на 22 % ($p < 0,05$), мочевины и креатинина – на 59 % ($p < 0,01$) и 17 % ($p > 0,05$) по сравнению с группой контроля.

Заключение. Оценка острой токсичности нового производного пиримидина 3-(2-Бензилокси-2-оксоэтил)хиназолин-4(3H)-он(VMA–13–03) показала, что его можно отнести к 4 классу токсичности или малотоксичным веществам. При введении данного соединения в дозе 4000 мг/кг наблюдались изменения биохимических показателей, свидетельствующие о возможном развитии патологических процессов со стороны гепатобилиарной системы, поэтому необходимым является изучение хронической токсичности исследуемого пиримидинового производного.

Список литературы

1. Генатуллина, Г. Н. Оценка прогномикобактериального и сенсibiliзирующего действия биологически активных веществ экстрактов тысячелистника обыкновенного и тысячелистника мелкоцветкового / Г. Н. Генатуллина, О. В. Астафьева, З. В. Жаркова // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2020. – Т. 1, № 2. – С. 26–31.
2. Дербисбекова, У. Б. Морфологическое изучение почек животных при изучении острой и подострой токсичности субстанции производного пиримидина / У. Б. Дербисбекова // Актуальные научные исследования в современном мире. – 2017. – № 5–3 (25). – С. 25–29.

3. Мышкин, В. А. Антитоксическая активность пиримидинов (структура – активность) / В. А. Мышкин, Э. Ф. Репина, Н. Ю. Хуснутдинова, Г. В. Тимашева, Д. А. Смолянкин, С. С. Байгильдин, Д. О. Каримов // Медицина труда и экология человека. – 2018. – № 4 (16). – С. 117–123.
4. Мышкин, В. А. Антитоксические свойства производных пиримидина / В. А. Мышкин, Д. А. Еникеев, Р. К. Игбаев // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 10–5. – С. 945–950.
5. Пароникян, Р. Г. Новые производные пиримидина с противосудорожными и психотропными свойствами / Р. Г. Пароникян // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2017. – Т. 9, № 3. – С. 40–46.
6. Самотруева, М. А. Фармакологическая активность производных пиримидинов / М. А. Самотруева, А. А. Цибизова, А. Л. Ясенявская, А. А. Озеров, И. Н. Тюренков // Астраханский медицинский журнал. – 2015. – Т. 10, № 1. – С. 12–29.
7. Цибизова, А. А. Влияние новых хиназолиновых производных на фагоцитарную активность нейтрофилов / А. А. Цибизова, И. Н. Тюренков, А. А. Озеров // Прикаспийский вестник медицины и фармации. – 2020. – Т. 1, № 1. – С. 51–56.
8. Abdelgawad, M. A. Novel pyrimidine-pyridine hybrids: Synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory activity and ulcerogenic liability / M. A. Abdelgawad, R. B. Bakr, A. A. Azouz // Bioorganic Chemistry. – 2018. – Vol. 77. – P. 339–348. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.01.028.
9. Cieplik, J. Synthesis and antibacterial properties of pyrimidine derivatives / J. Cieplik, M. Stolarczyk, J. Pluta, O. Gubrynowicz, I. Bryndal, T. Lis, M. Mikulewicz // Acta Poloniae Pharmaceutica. – 2015. – Vol. 72, № 1. – P. 53–64.
10. Deng, Y. Antibacterial activity evaluation of synthetic novel pleuromutilin derivatives in vitro and in experimental infection mice / Y. Deng, X. Z. Wang, S. H. Huang, C. H. Li // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 162. – P. 194–202. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.11.006.
11. Fang, Z. Design, synthesis and antibacterial evaluation of 2,4-disubstituted-6-thiophenyl-pyrimidines / Z. Fang, S. Zheng, K. F. Chan, W. Yuan, Q. Guo, W. Wu, H. K. Lui, Y. Lu, Y. C. Leung, T. H. Chan, K. Y. Wong, N. Sun // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2019. – Vol. 161. – P. 141–153. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.039.
12. Joshi, G. Pyrimidine-fused Derivatives: Synthetic Strategies and Medicinal Attributes / G. Joshi, H. Nayyar, J. M. Alex, G. S. Vishwakarma, S. Mittal, R. Kumar // Current Topics in Medicinal Chemistry. – 2016. – Vol. 16, № 28. – P. 3175–3210. doi: 10.2174/1568026616666160506145046.
13. Kilic-Kurt, Z. Cytotoxic and Apoptotic Effects of Novel Pyrrolo[2,3-d]Pyrimidine Derivatives Containing Urea Moieties on Cancer Cell Lines / Z. Kilic-Kurt, F. Bakar-Ates, B. Karakas, Ö. Kütük // Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 18, № 9. – P. 1303–1312. doi: 10.2174/1871520618666180605082026.
14. Kumar, S. Pyrimidine derivatives as potential agents acting on central nervous system / S. Kumar, A. Deep, B. Narasimhan // Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry. – 2015. – Vol. 15, № 1. – P. 5–10. doi: 10.2174/1871524914666140923130138.
15. Martins, F. J. In Vitro Antifungal Activity of Hexahydropyrimidine Derivatives against the Causative Agents of Dermatomycesis / F. J. Martins, C. A. Caneschi, M. P. Senra, G. S. G. Carvalho, A. D. da Silva, N. R. B. Raposo // Scientific World Journal. – 2017. – Vol. 2017. – P. 1207061. doi: 10.1155/2017/1207061.
16. Matos, L. H. S. Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review / L. H. S. Matos, F. T. Masson, L. A. Simeoni, M. Homem-de-Mello // European Journal of Medicinal Chemistry. – 2018. – Vol. 143. – P. 1779–1789. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.10.073.
17. Wu, W. Synthesis and antiviral activity of 2-substituted methylthio-5-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives / W. Wu, Q. Chen, A. Tai, G. Jiang, G. Ouyang // Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. – 2015. – Vol. 25, № 10. – P. 2243–2246. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.02.069.

References

1. Genatullina G. N., Astafeva O. V., Zharkova Z. V. Otsenka protivomikobakterial'nogo i sensibiliziruyushchego deystviya biologicheskii aktivnykh veshchestv ekstraktov tsysachelistnika obyknovennogo i tsysachelistnika melkotsvetkovogo [Evaluation of the antimicrobial and sensitizing effects of biologically active substances of extracts of common yarrow and small-flowered yarrow]. Prikaspiyskiy vestnik meditsiny i farmatsii [Caspian Journal of Medicine and Pharmacy], 2020, vol. 1, no. 2, pp. 26–31.
2. Derbisbekova U. B. Morfologicheskoe izuchenie pochek zhivotnykh pri izuchenii ostroy i podostroy toksichnosti substantsii proizvodnogo pirimidina [Morphological study of animal kidneys in the study of acute and subacute toxicity of a substance derived from pyrimidine]. Aktual'nye nauchnye issledovaniya v sovremennom mire [Current scientific research in the modern world], 2017, no. 5-3 (25), pp. 25–29.
3. Myshkin V. A., Repina E. F., Khusnutdinova N. Yu., Timasheva G. V., Smolyankin D. A., Baygil'din S. S., Karimov D. O. Antitoksicheskaya aktivnost' pirimidinov (struktura - aktivnost') [Antitoxic activity of pyrimidines (structure-activity)]. Meditsina truda i ekologiya cheloveka [Occupational medicine and human ecology], 2018, no. 4 (16), pp. 117–123.
4. Myshkin V. A., Enikeev D. A., Igbaev R. K. Antitoksicheskie svoystva proizvodnykh pirimidina [Antitoxic characteristics of pyrimidine derivatives]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research], 2014, no. 10-5, pp. 945–950.

5. Paronikyan R. G. Novye proizvodnye pirimidina s protivosudorozhnyimi i psikhotropnymi svoystvami [Novel pyrimidine derivatives with anticonvulsant and psychotropic effects]. *Epilepsiya i paroksizmal'nye sostoyaniya* [Epilepsy and paroxysmal conditions], 2017, vol. 9, no. 3, pp. 40–46.
6. Samotrueva M. A., Tsibizova A. A., Yasenyavskaya A. L., Ozerov A. A., Tyurenkov I. N. Farmakologicheskaya aktivnost' proizvodnykh pirimidinov [Pharmacological activity of pyrimidine derivatives]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal* [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 1, pp. 12–29.
7. Tsibizova A. A., Tyurenkov I. N., Ozerov A. A. Vliyanie novykh khinazolinovykh proizvodnykh na fagotsitarnuyu aktivnost' neytrofilov [Effect of new quinazoline derivatives on the phagocytic activity of neutrophils]. *Priskaspiyskiy vestnik meditsiny i farmatsii* [Caspian Journal of Medicine and Pharmacy], 2020, vol. 1, no. 1, pp. 51–56.
8. Abdelgawad M. A., Bakr R. B., Azouz A. A. Novel pyrimidine-pyridine hybrids: Synthesis, cyclooxygenase inhibition, anti-inflammatory activity and ulcerogenic liability. *Bioorganic Chemistry*, 2018, vol. 77, pp. 339–348. doi: 10.1016/j.bioorg.2018.01.028.
9. Cieplik J., Stolarczyk M., Pluta J., Gubrynowicz O., Bryndal I., Lis T., Mikulewicz M. Synthesis and antibacterial properties of pyrimidine derivatives. *ActaPoloniaePharmaceutica*, 2015, vol. 72, no. 1, pp. 53–64.
10. Deng Y., Wang X. Z., Huang S. H., Li C. H. Antibacterial activity evaluation of synthetic novel pleuromutilin derivatives in vitro and in experimental infection mice. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 162, pp. 194–202. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.11.006.
11. Fang Z., Zheng S., Chan K. F., Yuan W., Guo Q., Wu W., Lui H. K., Lu Y., Leung Y. C., Chan T. H., Wong K. Y., Sun N. Design, synthesis and antibacterial evaluation of 2,4-disubstituted-6-thiophenyl-pyrimidines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019, vol. 161, pp. 141–153. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.10.039.
12. Joshi G., Nayyar H., Alex J. M., Vishwakarma G. S., Mittal S., Kumar R. Pyrimidine-fused Derivatives: Synthetic Strategies and Medicinal Attributes. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2016, vol. 16, no. 28, pp. 3175–3210. doi: 10.2174/15680266166666160506145046.
13. Kilic-Kurt Z., Bakar-Ates F., Karakas B., Kütük Ö. Cytotoxic and Apoptotic Effects of Novel Pyrrolo[2,3-d]Pyrimidine Derivatives Containing Urea Moieties on Cancer Cell Lines. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2018, vol. 18, no. 9, pp. 1303–1312. doi: 10.2174/1871520618666180605082026.
14. Kumar S., Deep A., Narasimhan B. Pyrimidine derivatives as potential agents acting on central nervous system. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry*, 2015, vol. 15, no. 1, pp. 5–10. doi: 10.2174/1871524914666140923130138.
15. Martins F. J., Caneschi C. A., Senra M. P., Carvalho G. S. G., da Silva A. D., Raposo N. R. B. In Vitro Antifungal Activity of Hexahydropyrimidine Derivatives against the Causative Agents of Dermatomycosis. *Scientific World Journal*, 2017, vol. 2017, pp. 1207061. doi: 10.1155/2017/1207061.
16. Matos L. H. S., Masson F. T., Simeoni L. A., Homem-de-Mello M. Biological activity of dihydropyrimidinone (DHPM) derivatives: A systematic review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2018, Vol. 143, pp. 1779–1789. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.10.073.
17. Wu W. Synthesis and antiviral activity of 2-substituted methylthio-5-(4-amino-2-methylpyrimidin-5-yl)-1,3,4-oxadiazole derivatives / W. Wu, Q. Chen, A. Tai, G. Jiang, G. Ouyang // *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. – 2015. – vol. 25, no. 10. – P. 2243–2246. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.02.069.

УДК616.345-006-007.272-089.874

DOI 10.17021/2021.16.1.88.97

© Б.Н. Башанкаев, А.В. Сидорова, Б.Т. Юнусов, А.В. Архаров, 2021

**ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДХОДОВ
К ВЫПОЛНЕНИЮ МЕЗОКОЛОНЭКТОМИИ С ЛИМФОДИССЕКЦИЕЙ
ПРИ ПРАВСТОРОННЕЙ ТОЛСТОКИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТИ
ОПУХОЛЕВОГО ГЕНЕЗА**

Башанкаев Бадма Николаевич, член правления Российского Общества Эндоскопических Хирургов, медицинский директор, главный хирург Центра хирургии, ООО «Джи Эм Эс Хоспитал», Россия, 129090, г. Москва, ул. Каланчевская, д. 45, тел.: 8-925-043-83-57, e-mail: badma.bashankaev@gmail.com.

Сидорова Александра Владимировна, врач-хирург, ООО «Джи Эм Эс Хоспитал», Россия, 129090, г. Москва, ул. Каланчевская, д. 45, тел.: 8-931-267-62-53, e-mail: dr.av.s@inbox.ru.

Юнусов Булат Тимурьянович, врач-хирург, ООО «Джи Эм Эс Хоспитал», Россия, 129090, г. Москва, ул. Каланчевская, д. 45, тел.: 8-926-116-09-30, e-mail: bt.yunusov@yandex.ru.

Архаров Александр Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением, ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, 115280, г. Москва, ул. Велозаводская, д. 1/1, тел.: 8-916-192-22-78, e-mail: arharov_doc@mail.ru.

В комбинированном проспективно-ретроспективном исследовании проанализированы результаты лечения 157 пациентов, оперированных по поводу обтурационной кишечной непроходимости вследствие опухолей правых отделов ободочной кишки. В контрольной группе (81 пациент) выявляли факторы риска развития осложнений и «нерадикальности» оперативных вмешательств, выполнения D2 лимфодиссекции, а также причин, ухудшающих общий прогноз и отдаленные онкологические результаты. В основной группе (76 пациентов) применен разработанный комплексный лечебно-диагностический алгоритм и использована модифицированная техника лапароскопической мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией. Среднее количество удаленных лимфатических узлов у пациентов основной группы составило $17,4 \pm 4,2$ по сравнению с $10,2 \pm 4,6$ в контрольной группе ($p < 0,05$). В обеих группах наибольшее количество осложнений наблюдалось при декомпенсированной кишечной непроходимости (или перитоните) или полиорганной недостаточности. Интраоперационные и послеоперационные осложнения в основной и контрольной группах были сопоставимы, статистически не различались ($p > 0,05$). Меньшее количество несостоятельности анастомоза отмечалось в основной группе ($n = 3$; 3,9 %) по сравнению с контрольной ($n = 5$; 6,2 %), что связано с применением интраоперационной декомпрессии толстой кишки. Предложенная методика D3 лимфодиссекции позволяет увеличить количество удаленных лимфатических узлов, не ухудшая результаты лечения.

Ключевые слова: ободочная кишка, рак, острая кишечная непроходимость, мезоколонэктомия, правосторонняя гемиколэктомия, лимфодиссекция, опухоль, осложнения.

**OPTIMIZATION OF APPROACHES TO PERFORMING MESOCOLONECTOMY
WITH LYMPHADENECTOMY FOR TUMOR GENESIS RIGHT-SIDED
COLONIC OBSTRUCTION**

Bashankaev Badma N., member of the board of the Russian Society of Endoscopic Surgeons, medical director, chief surgeon of the GMS Clinics and Hospitals Surgery Center, 45 Kalanchevskaya St., Moscow, 127000, Russia, tel.: 8-925-043-83-57, e-mail: badma.bashankaev@gmail.com.

Sidorova Aleksandra V., surgeon, GMS Clinics and Hospitals, 45 Kalanchevskaya St., Moscow, 127000, Russia, tel.: 8-931-267-62-53, e-mail: dr.av.s@inbox.ru.

Yunusov Bulat T., surgeon, GMS Clinics and Hospitals, 45 Kalanchevskaya St., Moscow, 127000, Russia, tel.: 8-926-116-09-30, e-mail: bt.yunusov@yandex.ru.

Arkharov Aleksandr V., Cand. Sci. (Med.), Head of Department, City Clinical Hospital No. 13, 1/1 Velozavodskaya St., Moscow, 115280, Russia, tel.: 8-916-192-22-78, e-mail: arharov_doc@mail.ru.

The combined prospective-retrospective study analyzed the results of the treatment of 157 patients operated on for obstructive intestinal obstruction due to tumours of the right colon. In the control group (81 patients), risk factors for the development of complications and “nonradicality” of surgical interventions, D2 lymphadenectomy, as well as causes that worsen the general prognosis and long-term oncological results were identified. In the main group, 76 patients underwent a developed complex diagnostic and treatment algorithm and a modified technique of laparoscopic mesocolonectomy with D3 lymph node dissection. The average number of affected lymph nodes in patients of the main group with identified metastases was $17,4 \pm 4,2$ compared to $10,2 \pm 4,6$ in patients in the control group. In both groups, the greatest number of complications was observed in patients with decompensated intestinal obstruction and multiple organ failure or a clinic of peritonitis. Intraoperative and postoperative complications in patients in the main and control groups were comparable and did not differ statistically ($p > 0,05$). A smaller number of anastomotic leaks in patients of the main group ($n = 3$; 3,9 %) compared with patients in the control group ($n = 5$; 6,2 %) is associated with the use of intraoperative decompression of the colon. The proposed D3 lymph node dissection technique allows increasing the number of removed lymph nodes without impairing the immediate results of patient treatment.

Key words: *colon, cancer, acute colon obstruction, mesocolonectomy, right-sided hemicolectomy, lymphadenectomy, tumour, complications.*

Введение. В структуре хирургического стационара, оказывающего скорую и неотложную помощь, согласно статистическим данным опубликованных исследований, по частоте встречаемости острой кишечная непроходимость (ОКН) прочно занимает 4–5 место, уступая лишь аппендициту, острому холецистититу, панкреатиту, а в некоторых регионах – осложненным формам язвенной болезни [1, 2]. Абсолютное число (выявляемость) и удельный вес пациентов с ОКН правых отделов толстой кишки в последние годы неуклонно растет, подобная тенденция отмечается как в России, так и в большинстве индустриально развитых стран [1, 3]. Несмотря на достигнутые в минувшие годы успехи в создании и клиническом внедрении методов радикального хирургического и комбинированного лечения рака правой половины ободочной кишки, результаты лечения пациентов с ОКН указанных локализаций остаются далекими от оптимальных [4, 5].

Крупные мультицентровые исследования показали, что опухоли правой половины ободочной кишки следует считать отдельной нозологической группой, отличающейся своими эпидемиологическими, клиническими и гистологическими параметрами от опухолей других отделов толстой и прямой кишки [1, 2, 6]. Несмотря на то, что кишечная непроходимость при опухолях правых отделов толстой кишки развивается значительно реже, чем при злокачественных опухолях контрлатеральной стороны, именно непроходимость на фоне токсико-анемического или псевдоэнтероколитического клинического течения рака таит в себе самую серьезную угрозу. Известно, что поражения правых отделов толстой кишки ассоциированы с высокой частотой развития канцероматоза и худшим прогнозом выживаемости [2, 6, 7]. Современная хирургия опухолей правой половины ободочной кишки за последние три десятилетия ощутимо продвинулась вперед за счет пересмотра особенностей анатомо-топографических соотношений сосудов [7, 8], развития фасциального подхода к мобилизации ободочной кишки [7, 9, 10], стандартизации понятия лимфодиссекции [2], использования современных электрических и ультразвуковых инструментов. Масштабный объем публикаций по теме показывает, что внедрение новых технологических решений и оборудования (включая экспертное видео-эндохирургическое оборудование и инструментарий) позволили значительно улучшить хирургические и онкологические результаты лечения исследуемой категории больных [3, 5, 10]. Однако как непосредственные клинические, так и отдаленные онкологические результаты лечения по-прежнему напрямую зависят от стадии и распространенности онкопроцесса, соматического статуса пациента и «запущенности» непроходимости [10, 11, 12].

Помимо сложностей, вызванных непосредственно опухолевым распространением и развитием ОКН в правых отделах толстой кишки, наблюдается значительная вариабельность строения сосудов брыжейки правой половины толстой кишки. Ряд авторов отмечает наличие эмбриологически обоснованных коллатералей между чревным стволом и верхней брыжеечной артерией [3, 7]. Наличие четко определенных анатомических ориентиров позволяет планировать хирургическую операцию в онкологически обоснованной последовательности и радикальном объеме, который можно безопасно и рутинно повторять у большинства больных [10]. Несмотря на то, что в брыжейке правой половины толстой кишки типично отсутствуют постоянные или расположенные безопасно артериовенозные ориентиры, имеется постоянная локализация расположенных периферически а. ileocolica и v. ileocolica, верхней брыжеечной артерии и верхней брыжеечной вены в виде отдельных стволов.

Это дает возможность использовать их в качестве перманентного анатомического ориентира для проведения правосторонней гемиколэктомии [12]. Прецизионное выделение брыжейки правой половины толстой кишки вдоль латеральной границы верхней брыжеечной вены может служить легко репродуцируемым техническим приемом для радикального выполнения операции [7, 9, 12]. Представленные результаты современных исследований необходимо учитывать, формируя аргументированные подходы к оперативному лечению осложненного рака правой половины толстой кишки.

Учитывая наличие множества публикаций о неудовлетворительных результатах лечения рака правой половины ободочной кишки (или, по крайней мере, об отсутствии тенденции к значительному улучшению результатов), сложно трактовать активное обсуждение проблемы успешного лечения обтурационной кишечной непроходимости и профилактики осложнений в отрыве от непосредственных онкологических результатов, вопросов соблюдения необходимого радикализма и обеспечения безрецидивного течения. Очевидно, что соблюдение онкологических принципов первостепенно, как и сохранение жизни больного. Однако публикаций европейских и отечественных хирургов, направленных на стандартизацию принципов лечения кишечной непроходимости опухолевого генеза, коррекцию кривой обучения неотложных хирургов и широкую пропаганду радикальных принципов выполнения гемиколэктомии справа, на сегодняшний день немного [2, 3, 6]. Имеются единичные работы, в которых предложены конкретные шаги по улучшению практической ситуации [4, 8, 9]. Внедрение таких подходов позволит значительно повысить качество хирургического лечения, унифицировать характеристики удаляемого макропрепарата, снизить частоту локорегионального рецидива. Среди наиболее важных вопросов следует отметить целостность фасции брыжейки, высоту перевязки питающего сосуда от края опухоли, объем удаляемой брыжейки, количество удаляемых лимфатических узлов, улучшение стадирования заболевания и проведения адъювантного лечения [1, 2, 10].

Особого внимания заслуживает аргументированное определение необходимого количества выявленных лимфатических узлов в удаленном макропрепарате толстой кишки. Серии работ убедительно показали, что для точного стадирования колоректального рака необходимо исследовать 12–18 лимфатических узлов в макропрепарате [8, 10]. Такой подход позволил ведущим медицинским обществам рекомендовать исследование как минимум 12 лимфатических узлов для достоверного установления II стадии заболевания [12]. Количество удаленных лимфатических узлов является независимым прогностическим фактором выживаемости для больных со II и III стадиями рака [10]. В 2007 г. Национальный форум по качеству США и Американский колледж хирургов приняли совместное постановление об использовании количества полученных лимфатических узлов в макропрепарате как критерия оценки качества лечения больных колоректальным раком.

Пожилкой и старческий возрасты пациентов, преморбидный фон и тяжелые органические нарушения закономерно обуславливают высокий уровень послеоперационных осложнений и летальности [3, 11]. Кроме того, при экстренном оперативном вмешательстве приоритетными становятся задачи поддержания витальных функций, стабилизация состояния пациентов и устранение угрожающих жизни нарушений. В связи с этим реализация современных требований онкологической радикальности становится сложнореализуемой и в некоторых ситуациях приобретает формализованный характер, что ожидаемо ведет к ухудшению результатов лечения в целом и снижению онкологического радикализма в частности [4, 10].

Все вышеупомянутые подходы и тенденции в онкохирургии заставляют системно и объективно подходить к обоснованию выбора метода хирургического лечения пациентов с правосторонней острой толстокишечной непроходимостью, а также предпочтительных объемов лимфодиссекции, характера и последовательности оперативных приемов и действий хирурга на периоперационном этапе. Изучение перспектив совершенствования техники и объемов мезоколонэктомии и лимфодиссекции на современном этапе является одним из наиболее востребованных исследований.

Цель: у пациентов с острой кишечной непроходимостью, вызванной опухолями правых отделов толстой кишки, объективизировать комплексный алгоритм лечения, включающий в себя предоперационную подготовку, оптимизированную технику мезоколонэктомии с лимфодиссекцией и технологию ранней реабилитации больных.

В соответствии с целью был тщательно продуман и обоснован пошаговый дизайн и стратегия исследования.

Материалы и методы исследования. Проведено когортное сравнительное исследование с использованием ретроспективных баз данных. В представленном комбинированном проспективно-ретроспективном исследовании проанализированы результаты лечения 157 пациентов, оперированных по поводу обтурационной кишечной непроходимости вследствие опухолей правых отделов

ободочной кишки в период с 2013 по 2019 г. в хирургическом отделении ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13 Департамента здравоохранения города Москвы». Все исследования проведены с соблюдением актуальных пунктов приказа № 163 (ОСТ 91500.14.0001-2002) Минздрава России и с соблюдением норм Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Первым этапом исследования стал анализ периоперационных ошибок, онкологически необоснованных решений и осложнений в исследуемом пуле пациентов, выявление значимых факторов риска развития послеоперационных осложнений. На втором этапе был разработан дифференцированный алгоритм ведения пациентов с опухолями правой половины толстой кишки, осложненными развитием ОКН.

Контрольную группу составил 81 пациент, оперированный с 2013 по 2015 г., результаты в контрольной группе оценены ретроспективно. В контрольной группе выявляли факторы риска развития осложнений и «нерадикальности» оперативных вмешательств, выполнения D2 лимфодиссекции, а также причин, ухудшающих общий прогноз и отдаленные онкологические результаты. В основной группе, включавшей в себя 76 пациентов, применен разработанный комплексный лечебно-диагностический алгоритм и использована модифицированная техника лапароскопической мезоколонэктомии с D3 лимфодиссекцией. Клиническая продолжительность заболевания у пациентов обеих групп, согласно анамнестическим данным до госпитализации, представлена в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по длительности заболевания с момента развития ОКН

Длительность заболевания (сутки)	Группы пациентов	
	Основная (n = 76)	Контрольная (n = 81)
1, n (%)	13 (17,1)	11 (13,6)
2, n (%)	16 (21,1)	19 (23,5)
3, n (%)	23 (30,3)	28 (34,6)
4, n (%)	14 (18,4)	10 (12,3)
5 и более, n (%)	10 (13,2)	13 (16)

Для определения операционно-анестезиологического риска использовали стандартную шкалу ASA определения физического статуса пациента. Больные распределились в группах относительно симметрично, что позволило провести достоверные сравнения (табл. 2). Статистически значимых различий, влияющих на возможность статистической обработки, между пациентами в группах не выявлено ($p > 0,05$). Как следует из таблицы, большинство пациентов имело весьма высокий операционно-анестезиологический риск. В 15,3 % наблюдений (n = 24) операции выполнены по абсолютным (жизненным) показаниям.

Таблица 2

Распределение пациентов по степени операционно-анестезиологического риска на основании класса физического статуса по шкале ASA, $p > 0,05$

Операционный-анестезиологический риск	Группы пациентов	
	Основная (n = 76)	Контрольная (n = 81)
ASA II, n (%)	5 (6,6)	3 (3,7)
ASA III, n (%)	48 (63,2)	53 (65,4)
ASA IV, n (%)	17 (22,4)	16 (19,8)
ASA V, n (%)	6 (7,9)	9 (11,1)

Пациенты были распределены в группах в зависимости от локализации опухоли в ободочной кишке (табл. 3). Большинство стенозирующих опухолей в полученной выборке (n = 106; 67,5%) было локализовано в восходящей и поперечной ободочной кишке. Не обнаружено статистически значимых различий между пациентами основной и контрольной групп по частоте поражения различных отделов ободочной кишки ($p > 0,05$).

Таблица 3

Распределение пациентов по локализации первичного опухолевого очага в толстой кишке

Локализация опухоли	Группы пациентов	
	Основная (n = 76)	Контрольная (n = 81)
Слепая кишка, n (%)	12 (15,8)	11 (13,6)
Восходящая ободочная кишка, n (%)	23 (30,93)	30 (37,2)
Печеночный изгиб ободочной кишки, n (%)	14 (18,4)	14 (17,3)
Поперечная ободочная кишка, n (%)	27 (35,5)	26 (32,1)

Для стадирования опухолевого процесса использовали 7-е издание Международной классификации рака толстой кишки по системе TNM Classification of Malignant Tumours. Больше половины больных обеих групп ($n = 89$; 56,7 %) имели III стадию рака толстой кишки. Комбинированную терапию проводили в соответствии с национальными клиническими рекомендациями, принятыми Ассоциацией онкологов (2018) с учетом стадии опухолевого процесса. В послеоперационном периоде 92 (58,6 %) больным, включенным в исследование, проводили адьювантную терапию.

Экспертиза результатов лечения в сравниваемых группах содержала анализ клинических данных, показателей длительности, сроков и тяжести послеоперационного периода, частоту и характер развития послеоперационных осложнений (включая лабораторные показатели и данные методов лучевой диагностики), общеонологические результаты, в том числе выживаемость и длительность безрецидивного течения.

Результаты исследования и их обсуждение. Установлено, что длительность операции была статистически значимо больше у пациентов основной группы (продолжительность операции в основной группе – $177,1 \pm 51$ мин, средний объем кровопотери составил $291,2 \pm 85,1$ мл по сравнению с $143,1 \pm 29$ мин и $189,9 \pm 28,8$ мл в контрольной группе). Время выполнения D3 лимфодиссекции уменьшалось в течение 5 лет и сократилось примерно в 2 раза ($46,7$ мин по сравнению с $87,2$ мин). Это подтверждает тот факт, что по мере накопления хирургом опыта выполнения D3 лимфодиссекции не происходит удлинения общего времени операции, что крайне важно для пациентов с тяжелым преморбидным фоном в условиях экстренных и срочных операций.

При мультивариантном и унивариантном анализе факторов риска пациентов в представленной выборке выявлены такие статистически значимые предикторы выполнения симптоматических операций ($\varphi_{\text{эмп}} > 0,3$), как длительность течения ОКН – более 3 суток, тяжелое состояние пациентов – IV и V классы по ASA и как результат – высокий операционно-анестезиологический риск. 14 пациентов, которым выполнены симптоматические операции, имели декомпенсированную кишечную непроходимость, различия статистически значимы ($p < 0,05$). Это может быть связано с исходной тяжестью состояния пациента, не позволяющей выполнить более длительную травматичную радикальную операцию.

Положительный эффект от консервативной терапии создавал условия для полноценной предоперационной подготовки и дообследования пациента, что в некоторых случаях позволяло проводить расширенные вмешательства (D3 лимфодиссекция) у этих пациентов ($n = 9$; 14,5 %). Однако подобное вмешательство носило несистемный характер и зависело главным образом от владения хирургом этой методикой, наличия нормальной архитектоники сосудов и степени тяжести заболевания.

В 2 (3,2 %) случаях D3 лимфодиссекцию выполняли больным с декомпенсированной ОКН, что связано с относительно стабильным состоянием пациентов, нормальной архитектурой сосудов и интраоперационными данными о поражении апикальных лимфоузлов в бассейне средней ободочной артерии. Такие немногочисленные операции сопровождалась большей продолжительностью вмешательства ($187,2 \pm 21,0$ мин при D3 по сравнению с $121,7 \pm 33,0$ мин при D2), большей кровопотерей ($233,6$ мл при D3 по сравнению с $137,4$ мл при D2), однако полученные данные статистически незначимые ($p > 0,05$).

Среднее количество удаленных лимфатических узлов у пациентов основной группы составило $17,4 \pm 4,2$ по сравнению с $10,2 \pm 4,6$ у пациентов контрольной группы, различия статистически значимые ($p < 0,05$). Среднее число обнаруженных пораженных лимфоузлов у больных основной группы с выявленными метастазами составило 4,6 лимфоузла по сравнению с 2,7 лимфоузла у пациентов контрольной группы, однако получить статистически значимых различий не удалось. Количество удаленных лимфоузлов в среднем составляло 5,3 узла первого порядка и 3,4 узла второго порядка. При исследовании препаратов с расширенной лимфодиссекцией ($n = 9$) выявлено 5,7 лимфоузла первого порядка, 4,8 – второго порядка, 1,2 – третьего порядка.

В группе D3 лимфодиссекции медиана количества удаленных лимфоузлов была выше, чем в D2 (11,7 и 8,7 соответственно), однако различия статистически незначимы ($p > 0,05$). Медиана найденных пораженных лимфоузлов у пациентов с III–IV стадиями основного заболевания составила 2,7.

Следует также обратить внимание на пациентов (8 (9,9 %) человек), у которых в момент поступления выявлены признаки перитонита с развившимися вследствие этого тяжелыми органами дисфункциями. Целью их консервативной терапии была максимально быстрая адекватная коррекция нарушений водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного равновесия в рамках предоперационной подготовки, которая варьировала по срокам в диапазоне 47–154 мин от момента госпитализации в хирургический стационар (медиана – 131,2 мин).

В основной группе клинических наблюдений, как и у пациентов контрольной группы, наибольшее количество осложнений наблюдалось у больных с декомпенсированной кишечной непроходимостью и признаками органических дисфункций или клиникой перитонита.

Характер и количество послеоперационных осложнений, выявленных у 23 (28,4 %) пациентов контрольной группы, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Характер и частота развития послеоперационных осложнений у пациентов контрольной группы

Послеоперационные осложнения	n (%)
Несостоятельность анастомоза	5 (6,2)
Нагноение послеоперационной раны	6 (7,4)
Эвентрация	1 (1,2)
Перфорация острой язвы тонкой кишки	3 (3,7)
Абсцесс брюшной полости	1 (1,2)
Некроз колостомы	2 (2,5)
Внутрибрюшинная пневмония	3 (3,7)
Желудочно-кишечное кровотечение	2 (2,5)
Итого	23 (28,4)

Интраоперационные и послеоперационные осложнения, отмеченные у пациентов основной группы, были сопоставимы с таковыми в контрольной группе и статистически не различались ($p > 0,05$). Тенденция к меньшему количеству несостоятельств анастомоза у пациентов основной группы ($n = 3$; 3,9 %) по сравнению с больными контрольной группы ($n = 5$; 6,2 %) связана с обязательным применением интраоперационной декомпрессии приводящих и отводящих отделов толстой кишки. При проведении анализа факторов вероятности развития интраоперационных осложнений, ассоциированных с особенностями лечения, статистически значимых факторов не удалось обнаружить ($p > 0,05$). Послеоперационные осложнения диагностированы у 21 (27,6 %) пациента основной группы, что статистически значимо не отличается от количества осложнений у пациентов контрольной группы. Характер и количество послеоперационных осложнений, выявленных у пациентов основной группы, представлены в таблице 5.

Таблица 5

Характер и частота развития послеоперационных осложнений у пациентов основной группы

Послеоперационные осложнения	n (%)
Несостоятельность анастомоза	3 (3,9)
Нагноение послеоперационной раны	7 (9,2)
Перфорация острой язвы тонкой кишки	2 (2,6)
Абсцесс брюшной полости	1 (1,3)
Некроз колостомы	1 (1,3)
Внутрибрюшинная пневмония	3 (3,9)
Желудочно-кишечное кровотечение	1 (1,3)
Длительная лимфоррея	3 (3,9)
Итого	21 (27,6)

Нами отмечено снижение удельного веса несостоятельств анастомоза в основной группе – 3 (3,9 %) по сравнению с 5 пациентами (6,2 %) в контрольной группе. Косвенно связываем это с обязательным применением интраоперационной декомпрессии приводящих и отводящих отделов толстой кишки, что улучшает кровоснабжение в растянутом участке тонкой и толстой кишки и снижает количество химуса, проходящего через анастомоз в раннем послеоперационном периоде.

Инфекционные осложнения со стороны послеоперационной раны, брюшной полости и госпитальные пневмонии наблюдались чаще всего. Наибольшее количество осложнений отмечено у пациентов с декомпенсированной кишечной непроходимостью – соответственно у 16 (30,2 %) из числа пациентов с декомпенсацией в основной группе и 17 (40 %) в контрольной группе, однако различия здесь статистически незначимы ($p > 0,05$). В основном это характеризовало пациентов с признаками органических дисфункций и клиникой перитонита при поступлении. Показатель послеоперационной летальности составил в контрольной клинической группе 19,8 % ($n = 16$).

Уровень послеоперационных осложнений и летальности нарастал по мере увеличения времени от начала развития ОКН до госпитализации пациента. Так, у пациентов с длительностью кишечной непроходимости свыше 5 суток до момента поступления удельный вес осложнений равнялся 53,8 % ($n = 7$),

в общем пуле пациентов с длительностью непроходимости 4 и 3 суток он составил 30 % (n = 3) и 14,3 % (n = 4) соответственно. У пациентов, поступавших в период до 2 суток от начала заболевания, послеоперационная летальность составляла 6,7 % (n = 2). Следует также отметить, что в общей группе наибольшую частоту послеоперационных осложнений и летальности наблюдали у пациентов старше 75 лет – 14 (60,9 %) осложнений и 9 (56,3 %) летальных исходов. Это связано с тем, что наличие органной недостаточности, особенно при перитоните, у столь пожилых пациентов является фатальной задачей, которую, несмотря на своевременное оперативное лечение, на современном этапе развития реанимационных и восстановительных технологий решить крайне сложно.

Полученные результаты в основной группе клинических наблюдений позволяют констатировать преимущества предложенного в данной работе комплексного лечебного алгоритма, который условно можно разделить на три основных этапа:

- 1) дооперационный;
- 2) определение оптимальной операционной тактики (включая способ операции, особенности операционного приема, индивидуальную вариабельность хирургических технологий);
- 3) послеоперационный.

На предоперационном этапе основными компонентами, которые следует учитывать при подготовке, являются:

- маршрутизация пациента;
- определение показаний для подготовки пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии, либо в общем профильном отделении с отсрочкой оперативного вмешательства не более 2 часов;
- управляемая механическая подготовка кишечника;
- коррекция углеводной нагрузки;
- профилактика тромбэмболических осложнений, антибиотикопрофилактика;
- профилактика гастропатии;
- поддержание нормотермии.

Ключевыми особенностями ведения послеоперационного периода, обеспечивающими получение описанных качественных результатов и способствующими реализации технологий ранней активизации больных и профилактике послеоперационных осложнений, являются:

- профилактика послеоперационной тошноты и рвоты;
- пролонгированное обезболивание пациента;
- ранняя мобилизация пациентов;
- раннее энтеральное питание;
- прокинетическая терапия;
- ограничение инфузионной терапии после операции;
- раннее удаление катетеров.

При этом извлечение эпидурального катетера выполняли по окончании объема помпы и достижении уровня боли менее 4 баллов по визуальной аналоговой шкале. Непосредственно перед удалением катетера введение анальгезирующего препарата прекращали на период 3–4 часа. В отсутствие показаний к продолжению пролонгированной эпидуральной анестезии катетер удаляли. Извлечение трансабдоминальных дренажей проводили согласно принципам управляемого дренирования брюшной полости.

Однако очевидно, что наиболее важной частью алгоритма диагностики и лечения стало соблюдение именно оперативного алгоритма (последовательности программируемых действий) и обоснованной хирургической тактики интраоперационно. Исследование показало принципиальную важность соблюдения последовательности действий, которая представлена на рисунке.

Применение представленного алгоритма достоверно позволило сократить число послеоперационных осложнений, летальность, а также повысить онкологический радикализм операций, и, как следствие, улучшить общеонкологические результаты, выживаемость и длительность безрецидивного течения.

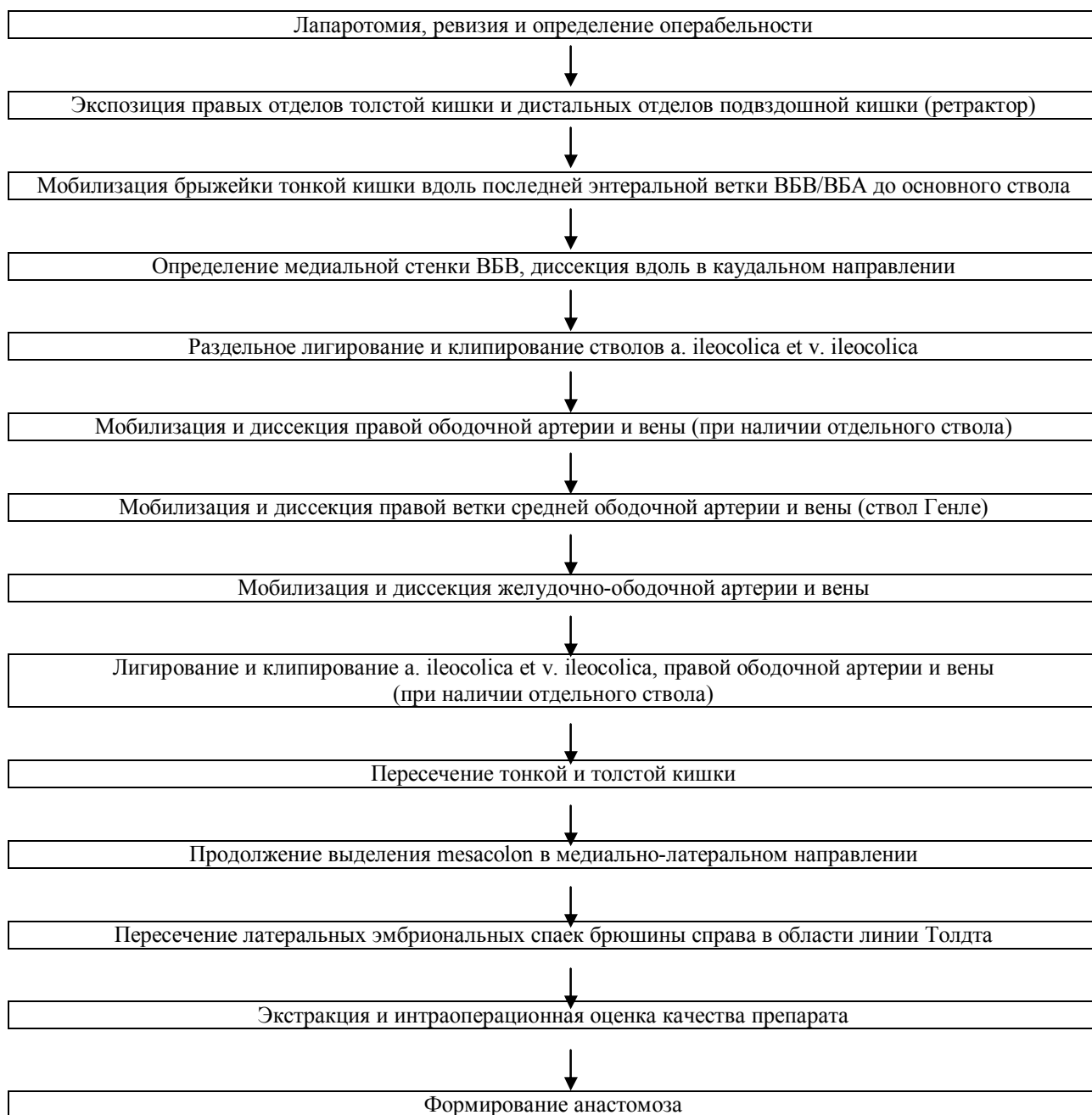


Рис. Интраоперационный алгоритм последовательности действий хирурга при правосторонней обтурационной кишечной непроходимости опухолевого генеза

Выводы.

1. На выполнение операций, не отвечающих требованиям онкологической радикальности в условиях толстокишечной непроходимости, статистически значимо влияют высокий операционно-анестезиологический риск у пациентов с физическим статусом IV и V классов по шкале ASA и поступление больного в стационар позже, чем через 3 суток от начала развития острой кишечной непроходимости.

2. Предложенная методика выполнения D3 лимфодиссекции дает возможность увеличить количество удаленных лимфатических узлов, не ухудшая непосредственных результатов лечения пациентов.

3. Применение разработанного алгоритма периоперационного ведения пациентов позволяет скорректировать преморбидный фон больных для увеличения количества радикальных операций, снизить болевой синдром после операции, ускорить время восстановления нормальных функций жизнедеятельности.

Список литературы

1. Грошилин, В. С. Возможности ранней реабилитации пациентов и восстановления функции кишечника после общепроктологических операций / В. С. Грошилин, Д. В. Мартынов, П. В. Цыганков, В. К. Швецов, Ю. В. Лукаш // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 12. – С. 66–73. doi: 10.17116/hirurgia201912166.
2. Грошилин, В. С. Современные аспекты профилактики осложнений после обструктивных резекций дистальных отделов толстой кишки / В. С. Грошилин, М. И. Султанмурадов, А. Н. Московченко, Н. А. Петренко // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 9–1. – С. 24–27.
3. Давыдов, М. И. Стратегия хирургического лечения местно-распространенного рака правой половины ободочной кишки / М. И. Давыдов, Ю. И. Патютко, А. О. Расулов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2017. – № 4. – С. 30–35.
4. Ефетов, С. К. Отдаленные результаты лечения рака правой половины ободочной кишки с применением мезоколонэктомии и Д3-лимфодиссекции / С. К. Ефетов, И. А. Тулина, А. Ю. Кравченко, Д. Н. Федоров, С. В. Ефетов, П. В. Царьков // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2014. – Т. 24, № 1. – С. 62–70.
5. Филипп, Р. К. С. Колоректальная хирургия. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 352 с.
6. Шельгин, Ю. А. Колопроктология : клинические рекомендации. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 528 с.
7. Amelung, F. J. A Population-Based Analysis of Three Treatment Modalities for Malignant Obstruction of the Proximal Colon: Acute Resection Versus Stent or Stoma as a Bridge to Surgery / F. J. Amelung, E. C. J. Consten, P. D. Siersema, P. J. Tanis // Ann. Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 23, № 11. – P. 3660–3668. doi: 10.1245/s10434-016-5247-7.
8. Benedix, F. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival / F. Benedix, R. Kube, F. Meyer, U. Schmidt, I. Gastinger, H. Lippert; Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group // Dis. Colon Rectum. – 2010. – Vol. 53, № 1. – P. 57–64. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181c703a4.
9. Lee, S. D. D3 lymphadenectomy using a medial to lateral approach for curable right-sided colon cancer / S. D. Lee, S. B. Lim // Int. J. Colorectal Dis. – 2009. – Vol. 24, № 3. – P. 295–300. doi: 10.1007/s00384-008-0597-7.
10. Lengele, B. Anatomical bases for the radiological delineation of lymph node areas. Upper limbs, chest and abdomen / B. Lengele, C. Nyssen-Behets, P. Scalliet // Radiother. Oncol. – 2007. – Vol. 84, № 3. – P. 335–347. doi: 10.1016/j.radonc.2007.07.016.
11. Mege, D. Surgical management of obstructive right-sided colon cancer at a national level results of a multicenter study of the French Surgical Association in 776 patients / D. Mege, G. Manceau, L. Beyer-Berjot, V. Bridoux, Z. Lakkis, A. Venara, T. Voron, F. Brunetti, I. Sielezneff, M. Karoui; AFC (French Surgical Association) Working Group // Eur. J. Surg. Oncol. – 2018. – Vol. 44, № 10. – P. 1522–1531. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.027.
12. Weber, K. Right hemicolectomy with central vascular ligation in colon cancer / K. Weber, W. Hohenberger // Surg. Endosc. – 2011. – Vol. 26, № 1. – P. 282. doi: 10.1007/s00464-011-1849-0.

References

1. Groshilin V. S., Martynov D. V., Tsygankov P. V., Shvetsov V. K., Lukash Yu. V. Vozmozhnosti ranney rehabilitatsii patsientov i vosstanovleniya funktsii kishchnika posle obshcheproktologicheskikh operatsiy [Possibilities of early rehabilitation of patients and restoration of bowel function after general proctological operations Surgery]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery], 2019, no. 12, pp. 66–73. doi: 10.17116/hirurgia201912166.
2. Groshilin V. S., Sultanmuradov M. I., Moskovchenko A. N., Petrenko N. A. Sovremennyye aspekty profilaktiki oslozhneniy posle obstruktivnykh rezektsiy distal'nykh otdelov tolstoy kishki [Modern aspects of prevention of complications after obstructive resections of the distal colon]. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental research], 2013, no. 9-1, pp. 24–27.
3. Davydov M. I., Patyutko Yu. I., Rasulov A. O. Strategiya khirurgicheskogo lecheniya mestno-rasprostrannogo raka pravoy poloviny obodochnoy kishki [Strategy of surgical treatment of locally advanced cancer of the right half of the colon]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery], 2017, no. 4, pp. 30–35.
4. Efetov S. K., Tulina I. A., Kravchenko A. Yu., Fedorov D. N., Efetov S. V., Tsar'kov P. V. Otdalennyye rezul'taty lecheniya raka pravoy poloviny obodochnoy kishki s primeneniem mezokolonektomii i D3-limfodissektsii [Long-term results of treatment of cancer of the right half of the colon using mesocolonectomy and D3-lymph node dissection]. Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology.], 2014, vol. 24, no. 1, pp. 62–70.
5. Phillips R. K. S. Kolorektal'naya khirurgiya [Colorectal surgery]. Moscow, GEOTAR-Media, 2009, 352 p.
6. Shelygin Yu. A. Koloproktologiya. Klinicheskie rekomendatsii [Coloproctology. Clinical guidelines]. Moscow, GEOTAR-Media, 2015, 528 p.
7. Amelung F. J., Consten E. C. J., Siersema P. D., Tanis P. J. A Population-Based Analysis of Three Treatment Modalities for Malignant Obstruction of the Proximal Colon: Acute Resection Versus Stent or Stoma as a Bridge to Surgery. Ann. Surg. Oncol., 2016, vol. 23, no. 11, pp. 3660–3668. doi: 10.1245/s10434-016-5247-7.

8. Benedix F., Kube R., Meyer F., Schmidt U., Gastinger I., Lippert H.; Colon/Rectum Carcinomas (Primary Tumor) Study Group. Comparison of 17,641 patients with right- and left-sided colon cancer: differences in epidemiology, perioperative course, histology, and survival. *Dis. Colon Rectum*, 2010, vol. 53, no. 1, pp. 57–64. doi: 10.1007/DCR.0b013e3181c703a4.
9. Lee S. D., Lim S. B. D3 lymphadenectomy using a medial to lateral approach for curable right-sided colon cancer. *Int. J. Colorectal Dis.*, 2009, vol. 24, no. 3, pp. 295–300. doi: 10.1007/s00384-008-0597-7.
10. Lengele B., Nyssen-Behets C., Scalliet P. Anatomical bases for the radiological delineation of lymph node areas. Upper limbs, chest and abdomen. *Radiother. Oncol.*, 2007, vol. 84, no. 3, pp. 335–347. doi: 10.1016/j.radonc.2007.07.016.
11. Mege D., Manceau G., Beyer-Berjot L., Bridoux V., Lakkis Z., Venara A., Voron T., Brunetti F., Sielezneff I., Karoui M.; AFC (French Surgical Association) Working Group. Surgical management of obstructive right-sided colon cancer at a national level results of a multicenter study of the French Surgical Association in 776 patients. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 2018, vol. 44, no. 10, pp. 1522–1531. doi: 10.1016/j.ejso.2018.06.027.
12. Weber K., Hohenberger W. Right hemicolectomy with central vascular ligation in colon cancer. *Surg. Endosc.*, 2011, vol. 26, no. 1, pp. 282. doi: 10.1007/s00464-011-1849-0.

УДК 616.36-089:576:895.121.56

DOI 10.17021/2021.16.1.98.102

© Г.Д. Одишелашвили, Д.В. Пахнов, Н.Г. Одишелашвили, 2021

ЭХИНОКОККОЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Одишелашвили Гиви Доментиевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Пахнов Дмитрий Владимирович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней стоматологического факультета, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-927-660-27-82, e-mail: Pahnov1@mail.ru.

Одишелашвили Ната Гивиевна, студентка IV курса, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: +7-964-883-68-43, e-mail: 8liano@mail.ru.

Гидатидная форма эхинококкоза цистного, несмотря на эндемичный характер заболевания, сегодня является довольно распространенной патологией. Локализация паразитарной кисты в поджелудочной железе относится к редкой патологии, на долю ее встречаемости приходится менее 1 %. Представлен клинический случай успешного лечения больной с редкой локализацией эхинококковой кисты в поджелудочной железе. Произведено хирургическое вмешательство в виде перицистэктомии.

Ключевые слова: эхинококкоз, поджелудочная железа, перицистэктомия, редкая локализация.

PANCREATIC HYDATID CYST: CLINICAL CASE

Odishelashvili Givi D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-927-586-06-76, e-mail: Givi64@mail.ru.

Pakhnov Dmitriy V., Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of Department, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-927-660-27-82, e-mail: Pahnov1@mail.ru.

Odishelashvili Nata G., Student, Astrakhan State Medical University, 121 Bakinskaya St., Astrakhan, 414000, Russia, tel.: +7-964-883-68-43, e-mail: 8liano@mail.ru.

The hydatid form of echinococcosis cystus, despite the endemic nature of the disease, is a fairly common pathology today. The localization of the parasitic cyst in the pancreas belongs to a rare pathology, its occurrence accounts for less than 1 %. Presented is a clinical case of successful treatment of a patient with a rare localization of echinococcal cyst in the pancreas. Surgery was performed in the form of a pericystectomy.

Key words: echinococcosis, pancreas, pericystectomy, rare localization.

Введение. Гидатидная форма эхинококкоза для Астраханской области является эндемичным заболеванием. Вновь регистрируемые случаи эхинококкоза среди населения, а также наличие рецидивных форм патологии характеризуют региональную эпидемиологическую ситуацию по заболеваемости указанным гельминтозом как неблагополучную [17, 18].

Поражение поджелудочной железы эхинококкозом является достаточно редкой патологией. Частота встречаемости этой нозологической формы составляет не более 0,21 % от всех возможных локализаций данного паразитарного заболевания [1]. При редкой локализации паразитарные кисты одновременно могут выявляться и в других органах – печени, легких, селезенке, поджелудочной железе [1]. Покрытые оболочкой онкосферы гельминта лизируются под действием желудочного сока, после чего транспортируются в печень по системе воротной вены, предварительно перфорировав слизистую оболочку кишечника. В ткани печени онкосферы созревают до зрелой кисты. В паренхиме печени фиксируется большая часть паразитов, что служит причиной формирования 31–92 %

эхинококковых кист именно в этом органе [21]. Части онкосфер, которым удалось миновать ткань печени и сердца, оседают в капиллярах легочного русла, что в 15–20 % случаев приводит к образованию легочных кист. Редкая локализация эхинококковых кист, на долю которой приходится от 10 до 15 % случаев, формируется в результате проникновения онкосферы паразита в большой круг кровообращения. При этом развиваются паразитарные кисты в селезенке, сердце, головном и костном мозге [13, 15]. Основным и наиболее радикальным методом лечения данной патологии в настоящее время считается хирургическое вмешательство [2, 3, 10, 12, 16, 19, 20]. Несмотря на успехи, достигнутые в развитии хирургической науки и техники, не исключается вероятность развития различных послеоперационных осложнений и рецидива заболевания [4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 14].

Цель: представить клинический случай успешного лечения больной с редкой локализацией эхинококковой кисты в поджелудочной железе.

Материалы и методы исследования. Диагноз «Эхинококкоз поджелудочной железы» установлен в соответствии с международными клиническими рекомендациями, современными стандартами диагностики и лечения больных эхинококкозом. Клиническое обследование было основано на анализе анамнестических данных, жалоб больной, ее осмотре и физикальном исследовании. Произведено лабораторное обследование, включавшее в себя общие биохимические и клинические методы исследования крови и мочи. Количество форменных элементов крови определено с использованием камеры Горяева. Установлено количество эритроцитов и лейкоцитов, подсчитана лейкоцитарная формула. При определении скорости оседания эритроцитов применен метод Панченкова. При помощи биохимического анализатора «Beckman Coulter AU 680» («Beckman Coulter Mishima К.К.», Япония) и УФ-кинетического теста определены уровни амилазы, глюкозы, креатинина и мочевины, а также аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. Инструментальные методы исследования включали в себя ультразвуковое исследование (сканер «Hitachi Aloka SSD-4500» («Hitachi», Япония)) и проведение компьютерной томографии (КТ) (томограф «GE Healthcare Optima CT660» («GE Healthcare», США)). Работу осуществляли при следующих параметрах: напряжение на рентгеновской трубке 120 кВ, сила тока 200–350 мА, матрица изображения 512 × 512. Толщина среза составляла 7 или 5 мм, скорость подачи стола соответствовала толщине выделяемого слоя – 7 или 5 мм (pitch = 1), индекс реконструкции – 5 или 4 мм. Проведен метрический и денситометрический анализ полученных изображений. Плотность органов и тканей определяли в единицах Хаунсфилда (НУ). Кроме анализа поперечных срезов, применяли построение мультипланарных и трехмерных реконструкций.

Клиническое наблюдение. Больная А., 1957 г. рождения. Госпитализирована 20 октября 2017 г. в ГБУЗ АО «Александро-Мариинская областная клиническая больница» г. Астрахани (хирургическое отделение № 1) в плановом порядке по направлению из городской поликлиники. Предъявляла жалобы на периодически возникающие распирающие, жгучие боли в правом подреберье, возникающие чаще после погрешности в питании, горечь, сухость во рту, тошноту по утрам. Анамнез пациентки свидетельствовал о проведении в феврале 1994 г. холецистэктомии, а в мае 1996 г. операции по поводу эхинококковой кисты печени.

При поступлении в стационар выполнено КТ, по результатам которой установлено, что печень имеет обычные размеры, четкие ровные контуры, структура неоднородная. В 7 сегменте обнаружено тотально кальцинированное округлое образование размерами 26 × 17 × 19 мм. Плотностные показатели паренхимы печени не изменены (до +59 НУ). Сосудистая система органа не трансформирована, внутripеченочные протоки расширены. Дополнительных образований не выявлено. Холедох расширен (до 18 мм), в его просвете конкрементов нет. Желчный пузырь отсутствует, ранее больной была произведена холецистэктомия. Поджелудочная железа расположена обычно, не увеличена: головка до 18 мм, тело до 14 мм, хвостовой отдел до 11 мм. Контур неровные, четкие. Структура железы неоднородная, с жировой ацинарной перестройкой. Плотностные показатели снижены до 30 НУ. Обызвестлений паренхимы железы и расширения ее протока не отмечено. В области хвоста поджелудочной железы, кзади от него имеется округлое образование кистовидной структуры, размерами 51 × 34 × 49 мм, капсула образования диффузно кальцинирована.

Заключение выполненного исследования: КТ-признаки паразитарных кист в области правой доли печени (тотально кальцинирована) и хвоста поджелудочной железы. При лабораторном исследовании от 20 октября 2017 г. установлено: амилаза в крови – 79,7 Ед/л, уровень калия в крови – 3,8 ммоль/л, уровень натрия в крови – 132,9 ммоль/л, активированное частичное тромбопластиновое время – 29,2 с, протромбиновое время в крови или в плазме – 17,0 с, фибриноген в крови – 4,65 г/л, этаноловый тест – отрицательный, β-нафтоловый тест – отрицательный, аспартатаминотрансфераза – 47,0 Ед/л, уровень общего белка в крови – 62,5 г/л, аланинаминотрансфераза – 39,7 Ед/л, креатинин

в крови – 61,6 мкмоль/л, уровень глюкозы в крови – 8,0 ммоль/л, общий билирубин в крови – 24,0 мкмоль/л, гемоглобин – 121 г/л, эритроциты – $3,9 \times 10^{12}$ /л, гематокритная величина – 37,6 %, тромбоциты – 265×10^9 /л, лейкоциты – $12,9 \times 10^9$ /л, сегментоядерные нейтрофилы – 88 %, моноциты – 5 %, лимфоциты – 7 %.

На основании клинико-инструментальных данных выставлен основной клинический диагноз «Эхинококкоз поджелудочной железы». Произведена стандартная предоперационная подготовка, 23 октября 2017 г. выполнена перицистэктомия. Под общей анестезией произведена верхне-срединная лапаротомия. В области печени обнаружен выраженный спаечный процесс, который был разделен тупым и острым путем. Тщательная ревизия печени не показала наличие кисты. При дальнейшем осмотре брюшной полости, после мобилизации большой кривизны была обнаружена эхинококковая киста 5×6 см, расположенная по переднему краю поджелудочной железы и исходящая из ее ткани. Осуществлена перицистэктомия. Произведен гемостаз, к зоне операции подведена дренажная трубка. Послеоперационная рана ушита послойно узловыми швами, наложена повязка. Особенности в раннем послеоперационном периоде не наблюдались. Дренажная трубка из брюшной полости была удалена на третьи сутки. После операции производили стандартную терапию, выполняли плановое обезболивание, антибактериальную, антикоагулянтную, инфузионную терапию. На вторые сутки после операции пациентка активизирована. Ежедневно осуществляли местное лечение послеоперационной раны с помощью антисептиков и смены повязки. Состояние больной значительно улучшилось, послеоперационная рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 7 сутки. Пациентку выписали на 11 сутки в удовлетворительном состоянии.

В результате гистологического исследования операционного материала также была верифицирована эхинококковая киста. При динамическом наблюдении и обследовании в течение трех лет после операции рецидива заболевания у данной больной не обнаружено.

Заключение. Использование комплексного диагностического подхода при кистозных образованиях в поджелудочной железе дает возможность определить эхинококковую этиологию заболевания. Указанные размеры и локализация эхинококковой кисты позволяют произвести радикальную операцию перицистэктомии, что в приведенном клиническом случае привело к быстрому выздоровлению и отсутствию рецидива.

Список литературы

1. Абдулжалилов, М. К. Локализация эхинококковой кисты в поджелудочной железе / М. К. Абдулжалилов, А. Г. Гусейнов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2015. – № 11. – С. 75–76.
2. Алиев, М. А. Эхинококкоз печени и его хирургическое лечение / М. А. Алиев, М. А. Сейсембаев, С. О. Ордабеков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова – 1999. – № 3. – С. 15–17.
3. Альперович, Б. И. Оперативные вмешательства при эхинококкозе, их классификация / Б.И.Альперович // Анналы хирургической гепатологии. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 104–106.
4. Амонов, Ш. Ш. Минимально инвазивная интраоперационная диагностика и лечение внутренних желчных свищей у пациентов с эхинококкозом печени / Ш. Ш. Амонов, М. И. Прудков, М. А. Кацадзе, О. Г. Орлов // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 5. – С. 615–620.
5. Амонов, Ш. Ш. Результаты применения пергидроля для деэпителизации эхинококковых кист печени / Ш. Ш. Амонов, М. И. Прудков, О. Г. Орлов // Здравоохранение Таджикистана. – 2010. – № 4 (307). – С. 16–19.
6. Аничкин, В. В. Лечение осложненных форм эхинококкоза печени в экстренной абдоминальной хирургии / В. В. Аничкин, В. В. Мартынюк // Экстренная медицина. – 2014. – Т. 9, № 1. – С. 62–70.
7. Аничкин, В. В. Метод атипичной резекции печени с антипаразитарной обработкой печеночной ткани смесью глицерина и 1–2 % раствора альбендазола в димексиде у пациентов с эхинококкозом печени / В.В.Аничкин, Э. А. Повелица, В. В. Мартынюк // Новости хирургии. – 2014. – Т. 22, № 3. – С. 360–365.
8. Барыков, В. Н. Хирургическое лечение паразитарных заболеваний печени / В. Н. Барыков, Б.Х.Сарсенбаев, Н. Ф. Зинич, А. П. Ефремов, М. С. Уфимцев // Уральский медицинский журнал. – 2013. – Т. 113, № 8. – С. 99–102.
9. Вафин, А. З. Клиническая эффективность применения принципа апаразитарности и антипаразитарности в хирургии эхинококкоза / А. З. Вафин, А. Д. Абдоков, А. В. Попов, У. Ш. Хушвактов // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2010. – № 2. – С. 10–13.
10. Вишневецкий, В. А. Эхинококкоз печени. Хирургическое лечение / В. А. Вишневецкий, М. Г. Ефанов, Р. З. Икрамов, Н.А. Назаренко, А. В. Чжао // Доказательная гастроэнтерология. – 2013. – № 2. – С. 18–25.
11. Джаборов, А. И. Влияние пергидроля на остаточную полость у больных с эхинококкозом печени / А. И. Джаборов // Вестник Авиценны : научно-медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 32–36.
12. Кучин, Ю. В. Хирургическое лечение эхинококкоза печени / Ю. В. Кучин, Г. Д. Одишелашвили, Д. В. Пахнов // Материалы III Съезда хирургов Юга России с международным участием (г. Астрахань, 18–20 сентября 2013 г.) – Астрахань : Астраханская государственная медицинская академия, 2013. – С. 178.

13. Лотов, А. Н. Сберегающая хирургия при эхинококкозе печени / А. Н. Лотов, Н. Р. Черная, С. А. Бугаев, К. Н. Луцк, В. М. Розин, О. А. Беляева, В. И. Петлах, А. В. Чжао, О. И. Жаворонкова, С. А. Кондрашин, И. В. Горемыкин, Ю. В. Филиппов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 11–18.
14. Мукантаев, Т. Е. Лапароскопическая эхинококкэктомия у пациентов с эхинококкозом печени / Т. Е. Мукантаев // *Казанский медицинский журнал*. – 2015. – Т. 96, № 2. – С. 138–143.
15. Назыров, Ф. Г. Химиотерапия и проблемы рецидивного эхинококкоза печени / Ф. Г. Назыров, А. В. Девятов, М. М. Акбаров, У. М. Махмудов, А. Х. Бабаджанов // *Анналы хирургической гепатологии*. – 2011. – Т. 16, № 4. – С. 19–24.
16. Одишелашвили, Г. Д. Обоснование применения нового способа облитерации остаточных полостей после операции по поводу эхинококкоза / Г. Д. Одишелашвили, Д. В. Пахнов, Л. Г. Одишелашвили // *Астраханский медицинский журнал*. – 2015. – Т. 10, № 3. – С. 98–106.
17. Одишелашвили, Г. Д. Пат. 2551189 Рос. Федерация, МПК А61М 31/00, А61В 17/00, А61К 31/155, А61К 33/18, А61Р 31/02 Способ обработки остаточной полости после марсупиализации и открытой эхинококкэктомии / Г. Д. Одишелашвили, Д. В. Пахнов, Л. Г. Одишелашвили; заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Астраханская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации». – № 2014106576/14, заявл. 20.02.2014; опубл. 20.05.2015. Бюл. № 14.
18. Одишелашвили, Г. Д. Редкое сочетание локализации эхинококковых кист / Г. Д. Одишелашвили, В. А. Зурнаджянц, Д. В. Пахнов, Л. Г. Одишелашвили // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. – 2019. – № 7. – С. 71–72.
19. Одишелашвили, Г. Д. Хирургическое лечение эхинококкоза печени / Г. Д. Одишелашвили, Д. В. Пахнов, Л. Г. Одишелашвили // *Медицинский вестник Юга России*. – 2014. – № 4. – С. 78–82.
20. Пахнов, Д. В. Комбинированный подход к лечению гидатидного эхинококкоза печени / Д. В. Пахнов, Л. Г. Одишелашвили, В. Г. Сердюков // *Астраханский медицинский журнал*. – 2017. – Т. 12, № 4. – С. 13–20.
21. Amado-Diago, C. A. Echinococcosis: A 15-year epidemiological, clinical and outcome overview / C. A. Amado-Diago, M. Gutiérrez-Cuadra, C. Arminanzas, F. Arnaiz de Las Revillas, M. Gomez-Fleitas, M. C. Farinas // *Revista clinica espanola*. – 2015. – Vol. 215, № 7. – P. 380–384.

References

1. Abdulzhalilov M. K., Guseynov A. G. Lokalizatsiya ekhinokokkovoy kisty v podzheludchnoy zheleze [Pancreatic localization of hydatid cyst]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* [Pirogov Russian Journal of Surgery], 2015, no. 11, pp. 75–76.
2. Aliyev M. A., Seysembayev M. A., Ordabekov S. O. Ekhinokokkozpecheniiegokhirurgicheskoyelecheniye [Echinococcosisoftheliver and its surgical treatment]. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* [Pirogov Russian Journal of Surgery], 1999, no. 3, pp. 15–17.
3. Al'perovich B. I. Operativnye vmeshatel'stva pri ekhinokokkoze, ikh klassifikatsiya [Surgical interventions in echinococcosis, their classification]. *Annaly khirurgicheskoy gepatologii* [Annals of HPB Surgery], 1999, vol. 4, no. 1, pp. 104–106.
4. Amonov Sh. Sh., Prudkov M. I., Katsadze M. A., Orlov O. G. Minimal'no invazivnaya intraoperatsionnaya diagnostika i lechenie vnutrennikh zhelchnykh svishchey u patsientov s ekhinokokkozom pecheni [Minimally invasive intraoperative diagnosis and treatment of internal biliary fistulas in patients with liver echinococcosis]. *Novosti khirurgii* [News of surgery], 2014, vol. 22, no. 5, pp. 615–620.
5. Amonov Sh. Sh., Prudkov M. I., Orlov O. G. Rezultaty primeneniya pergidrolya dlya deepitelizatsii ekhinokokkovykh kist pecheni [Results of perhydrol for epithelialization of echinococcal cyst of the liver]. *Zdravookhranenie Tadzhikistana* [Health Care of Tajikistan], 2010, no. 4 (307), pp. 16–19.
6. Anichkin V. V., Martynyuk V. V. Lechenie oslozhnennykh form ekhinokokkoza pecheni v ekstremnoy abdominal'noy khirurgii [Treatment of complicated forms of liver echinococcosis in emergency abdominal surgery]. *Ekstrennaya meditsina* [Emergency medicine], 2014, vol. 9, no. 1, pp. 62–70.
7. Anichkin V. V., Povelitsa E. A., Martynyuk V. V. Metod atipichnoy rezektsii pecheni s antiparazitarnoy obrabotkoy pechenochnoy tkani smes'yu glitserina i 1–2 % rastvora al'bendazola v dimekside u patsientov s ekhinokokkozom pecheni [Technique an atypical liver resection with the antiparasitic treatment of liver tissue with a mixture of glycerol and 1–2 % solution of albendazole in Dimexidum in patients with liver echinococcosis]. *Novosti khirurgii* [News of surgery], 2014, vol. 22, no. 3, pp. 360–365.
8. Barykov V. N., Sarsenbaev B. H., Zinich N. F., Efremov A. P., Ufimtsev M. S. Khirurgicheskoe lechenie parazitarnykh zabolevaniy pecheni [Surgical treatment of parasitic diseases of the liver]. *Ural'skiy Meditsinskiy Zhurnal* [Ural Medical Journal], 2013, vol. 113, no. 8, pp. 99–102.
9. Vafin A. Z., Abdokov A. D., Popov A. V., Khushvaktov U. Sh. Klinicheskaya effektivnost primeneniya printsipa aparazitarnosti i antiparazitarnosti v khirurgii ekhinokokkoza [Clinical efficiency of application of the principle of paretamol and antiparazitarny in surgery echinococcosis]. *Meditsinskiy Vestnik Severnogo Kavkaza* [Medical Bulletin Of The North Caucasus], 2010, no. 2, pp. 10–13.

10. Vishnevskiy V. A., Efanov M. G., Ikramov R. Z., Nazarenko N. A., Chzhao A. V. Ekhinokokkoz pecheni. Khirurgicheskoe lechenie [Echinococcosis of the liver. Surgical treatment]. Dokazatel'naya gastroenterologiya [Russian journal of Evidence-based gastroenterology], 2013, no. 2, pp. 18–25.
11. Dzhaborov A. I. Vliyaniye pergidrolya na ostatochnuyu polost u bolnykh s ekhinokokkozom pecheni [Effect of perhydrol on the residual cavity in patients with liver echinococcosis]. Nauchno-meditsinskiy zhurnal "Vestnik Avitsennyy" [Scientific medical journal "Bulletin of Avicenna"], 2014, no. 4, pp. 32–36.
12. Kuchin Yu. V., Odishelashvili G. D., Pakhnov D. V. Khirurgicheskoe lechenie ekhinokokkoza pecheni [Surgical treatment of echinococcosis of the liver]. Materialy III S"ezda khirurgov Yuga Rossii s mezhdunarodnym uchastiem [Materials of the III Congress of Surgeons of the South of Russia with international participation. Astrakhan, 18–20 September 2013]. Astrakhan, Astrakhan state medical academy, 2013, p. 178.
13. Lotov A. N., Chernaya N. R., Bugaev S. A., Lutsyk K. N., Rozinov V. M., Belyaeva O. A., Petlakh V. I., Chzhao A. V., Zhavoronkova O. I., Kondrashin S. A., Goremykin I. V., Filippov Yu. V. Sbergayushchaya khirurgiya pri ekhinokokkoze pecheni [Saving surgery for liver echinococcosis]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of HPB Surgery], 2011, vol. 16, no. 4, pp. 11–18.
14. Mukantaev T. E. Laparoskopicheskaya ekhinokokkektomiya u patsientov s ekhinokokkozom pecheni [Laparoscopic echinococcectomy of the patients with liver echinococcosis]. Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan medical journal], 2015, vol. 96, no. 2, pp. 138–143.
15. Nazyrov F. G., Devyatov A. V., Akbarov M. M., Makhmudov U. M., Babadzhanov A. Kh. Khimioterapiya i problemy retsidivnogo ekhinokokkoza pecheni [Chemotherapy and problems of recurrent echinococcosis of the liver]. Annaly khirurgicheskoy gepatologii [Annals of HPB Surgery], 2011, vol. 16, no. 4, pp. 19–24.
16. Odishelashvili G. D., Pakhnov D. V., Odishelashvili L. G. Obosnovanie primeneniya novogo sposoba obliteratsii ostatochnykh polostey posle operatsii po povodu ekhinokokkoza [Justification of the use of a new method of obliteration of the residual cavity after surgery for hepatic echinococcosis]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2015, vol. 10, no. 3, pp. 98–106.
17. Odishelashvili G. D., Pakhnov D. V., Odishelashvili L. G. Sposob obrabotki ostatochnoy polosti posle marsupializatsii i otkrytoy ekhinokokkektomii [A method of treatment of the residual cavity after marsupialization and open echinococcectomy]. Patent RF, no. 2551189, 2015.
18. Odishelashvili G. D., Zurnadzh'yants V. A., Pakhnov D. V., Odishelashvili L. G. Redkoe sochetanie lokalizatsii ekhinokokkovykh kist [A rare combination of localization of hydatid cysts]. Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova [Pirogov Russian Journal of Surgery], 2019, no. 7, pp. 71–72.
19. Odishelashvili G. D., Pakhnov D. V., Odishelashvili L. G. Khirurgicheskoe lechenie ekhinokokkoza pecheni [Surgical treatment of liver echinococcosis]. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii [Medical Bulletin of the South of Russia], 2014, no. 4, pp. 78–82.
20. Pakhnov, D. V. Odishelashvili L. G., Serdyukov V. G. Kombinirovannyi podkhod k lecheniyu gidatidnogo ekhinokokkoza pecheni [Combined approach to treatment of gidate echinococcosis of the liver]. Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal [Astrakhan Medical Journal], 2017, vol. 12, no. 4, pp. 13–20.
21. Amado-Diago C. A., Gutiérrez-Cuadra M., Arminanzas C., Arnaiz de Las Revillas F., Gomez-Fleitas M., Farinas M. C. Echinococcosis: A 15-year epidemiological, clinical and outcome overview. Revista clinica espanola, 2015, vol. 215, no. 7, pp. 380–384.

«Я ПРОЖИЛА БОЛЬШУЮ И ОЧЕНЬ ИНТЕРЕСНУЮ ЖИЗНЬ...»

Памяти Тамары Ивановны Каменевої

Каширская Елена Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-960-861-13-75, e-mail: kmn2001@mail.ru.

Каменева Ольга Павловна, кандидат медицинских наук, доцент, педиатр-гастроэнтеролог, ГБУЗ «Детская областная больница Калининградской области», Россия, 236017, г. Калининград, ул. Дм. Донского, д. 23, тел.: +7(927) 282-27-35, e-mail: kamenevaop@mail.ru.

Мирошникова Елена Михайловна, ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121, тел.: 8-988-175-46-82, e-mail: e.miroshnikova@list.ru.

Второго января 2021 года не стало нашего наставника, «последнего из могикан» классической астраханской педиатрической школы, кандидата медицинских наук, доцента, заведующей кафедрой детских болезней лечебного факультета в 1970–1978 гг. Тамары Ивановны Каменевої. Большинство выпускников Астраханского медицинского института им. А.В. Луначарского, затем академии и университета с трепетом и пиететом вспоминают это имя, скорбят и выражают соболезнование семье и близким ушедшего от нас учителя.

Коллектив кафедры педиатрии и неонатологии, принявший эстафету от кафедры детских болезней лечебного факультета, в знак благодарности и признательности Тамаре Ивановне публикует рассказ о старшем товарище, основанный на ее собственных воспоминаниях и отзывах учеников.

Тамара Ивановна Каменева родилась 7 ноября 1928 года в селе Таловка Тарумовского района Чеченской Республики. Ее отец Комов Иван Тарасович, окончивший четыре класса церковно-приходской школы, всю жизнь проработал счетоводом, бухгалтером, был заядлым рыбаком, домашним мастеровым. Мать Мария Ивановна в Гражданскую войну потеряла двух младенцев-сыночек. До 40 лет была безграмотна, только позже, обучаясь на курсах ликбеза, научилась читать и распечатывать печатными буквами. Третьим ребенком в семье стала Тамара. Девочка росла любознательной, со второго класса зачитывалась произведениями Чехова, Бальзака, Стендаля. Любовь к художественной литературе она пронесла через всю жизнь. Выйдя на пенсию, Тамара Ивановна перечитала практически все современные детективы. Причем хорошо помнила содержание прочитанного, у нее были «любимчики» этого жанра.

В связи с работой отца семья часто переезжала. Войну пятиклассница Тамара встретила в городе Уральске (Западный Казахстан). «Все школы реформировали под госпитали. Мы собирались по очереди у кого-то дома и просили учителей приходить к нам. Каждый вместо учебников приносил полено – была очень холодная зима. А потом нам выделили для учебы бывшую столовую детдома, где ночевал детдомовский теленок. Утром мы убирали “следы” его пребывания и занимались. Холодно было так, что в чернильницах-непроливайках замерзали чернила. Мы оттаивали их своим дыханием», – вспоминала Тамара Ивановна. Приходилось помогать маме на сетевязальной фабрике – и в семье появилась еще одна хлебная карточка. А одним из немногочисленных развлечений стал репродуктор. Там, в степной глуши, впервые она услышала радиоспектакль «Таня» по пьесе Алексея Арбузова. «Восхитительный волшебный голос Марии Бабановой и сама пьеса о жизни молодой женщины, ставшей доктором, поразили до глубины души. Впечатление было настолько сильным, что сохранилось на всю жизнь».

В 1947 году Тамара Ивановна окончила женскую среднюю школу Уральска. Получив одну четверку по сочинению, она осталась без медали, но с множеством похвальных грамот. Медицину как профессию выбрала для нее мама, сказала: «Будешь врачом!», а слово мамы – закон. Тамара поступила в Саратовский государственный медицинский институт, где проучилась один год. Стипендии едва хватало на съем квартиры и еду, так как места в общежитии не дали. Мучили слабость, головные боли от недоедания, ячмени. Чтобы справляться с учебной нагрузкой, сама себе назначила аутогемотерапию, которую сделали в поликлинике, окунала голову в ведро с ледяной водой, чтобы не спать. Сессию сдала успешно.

В связи с очередным переездом родителей Тамара Ивановна перевелась в Астраханский медицинский институт (АГМИ). Студенческий коллектив встретил доброжелательно. На V курсе она впервые

самостоятельно приняла роды, и когда новорожденный оказался в руках, стало понятно, какую специальность выбрать – решила стать детским врачом. В субординатуре работала в детской больнице, которая находилась в старом купеческом домена улице Набережная 1 мая, 99. На первом этаже располагались палаты для соматических пациентов, на втором – инфекционные палаты. Поэтому на шестом году учебы Тамара Ивановна приобрела хорошие практические навыки, в число которых входило самостоятельное проведение люмбальных пункций для введения стрептомицина больным туберкулезным менингитом. Такие пациенты поступали на разных сроках заболевания и если не умирали, то нередко выписывались с тяжелыми последствиями. Уговорить родителей забрать их домой было большим искусством. Детского дома в Разночиновке для больных с органическими поражениями ЦНС в те годы было.

В 1953 году Тамара Ивановна получила диплом с отличием и была зачислена в трехлетнюю клиническую ординатуру по педиатрии. В тот период заведующей кафедрой детских болезней АГМИ работала приехавшая из Москвы доцент Мария Евсеевна Саврик. Ее требования к молодым врачам были высоки: на обходе требовалось не только доложить о больном, но и обосновать диагноз, назначение каждого медикамента, объяснив механизм его действия. После второго года клинической ординатуры Т.И. Каменева проходила практику в сельском районе: лечение детей в стационаре и на дому, поликлинический прием. Работа не была регламентирована – приходилось и среди ночи идти на вызов к больному, сельский доктор был в отпуске.

В 1956 году Тамаре Ивановне предложили возглавить детское отделение Правобережной линейной больницы Нижневолжского водздравотдела. К этому времени она уже была замужем и ждала ребенка. Начались трудовые будни, приходилось быть универсальным специалистом, потому что во время дежурства поступали дети с отравлениями, хирургической и инфекционной патологией. Один из случаев особенно запомнился. Тамара Ивановна диагностировала у ребенка редчайший в медицинской практике прививочный оспенный энцефалит. Ответственное отношение к работе требовало от нее постоянного совершенствования, приходилось много читать специальной медицинской литературы, а практический опыт позволил начать серьезные занятия научной деятельностью. Доцент Николай Иванович Купцов, в то время заведующий кафедрой детских болезней АГМИ, предложил ей работу ассистентом кафедры. Так, в марте 1958 года началось служение Астраханскому государственному медицинскому институту, которое завершилось спустя 50 лет в августе 2008 года уже в Астраханской государственной медицинской академии.

В начале 1960-х годов на территории 1-й областной клинической Александро-Мариинской больницы были выстроены два педиатрических корпуса. Здесь было положено начало педагогической деятельности Тамары Ивановны. Толковых учебников по педиатрии не было, приходилось «начитывать теорию» под запись. Понимая, что это малоэффективно, Тамара Ивановна в процессе преподавания стала использовать демонстрацию больного или разбор клинических случаев по выпискам из историй болезни реальных пациентов. В то время ассистенты кафедр были обязаны вести лечебную работу – курировать по десять больных, два раза в месяц дежурить по больнице. Поэтому нередко приходилось после ночного дежурства идти на занятия. А летом были выезды в колхозы со студентами, которые убирали урожай до самых заморозков...

Работа ассистентом на кафедре предполагала и ведение научной деятельности. Николай Иванович Купцов предложил Тамаре Ивановне заняться изучением этиологии пневмоний у детей раннего возраста. В результате научных изысканий пневмококковая этиология была обнаружена только у детей старше трех лет, при тяжелом течении пневмонии выявляли стафилококк, а у детей грудного возраста преобладала смешанная флора. Работа была опубликована в центральной печати. Следующим исследованием стала кишечная колиинфекция. Впервые Тамара Ивановна познакомила педиатров Астрахани с этим заболеванием, выступив с сообщением на городской конференции. До этого доклада подобную патологию трактовали как токсическую диспепсию.

В 1960 году ректор АГМИ профессор Иван Никитович Аламдаров предложил Тамаре Ивановне учебу в целевой аспирантуре Ленинградского педиатрического института. Предстояла трехлетняя разлука с самыми близкими: родителями, супругом и маленькой дочкой... Ленинградская жизнь была насыщенной: пришлось дежурить в гематологических отделениях, курировать больных, рецензировать истории болезней, присутствовать на обходах, еженедельно трудиться в процедурном кабинете, работать в библиотеке. Было немало трудностей с техническим обеспечением и с количественной оценкой результатов научной работы. Но Тамара Ивановна успевала знакомиться и с достопримечательностями культурной столицы, посещая театры, музеи, выставки, любовалась архитектурой Ленинграда. Под руководством академика Александра Федоровича Тура была досрочно завершена

работа над кандидатской диссертацией на тему: «Липопротеиды сыворотки крови при заболеваниях системы крови у детей», опубликовано шесть научных статей по теме диссертации и по вопросу талассемии. Успешная защита диссертации состоялась 3 апреля 1964 года.

С октября 1963 по сентябрь 1966 года Тамара Ивановна работала ассистентом кафедры детских болезней лечебного факультета АГМИ, а в 1966 году был получен аттестат доцента. Весь весенний семестр 1970 года «в силу производственной необходимости» Т.И. Каменева занималась со студентами первого выпуска педиатрического факультета, читала лекции, вела практические занятия со всеми десятью группами. Много известных педиатров выросло из первых выпускников педфака...

С сентября 1970 года по приказу ректора профессора Юрия Семеновича Татарина Тамара Ивановна возглавила кафедру детских болезней лечебного факультета, которой руководила до 1978 года. Преподавателями кафедры стали опытные клиницисты Арнольд Рудольфович Колоколов, Ирина Николаевна Дьяконова, Мария Тимофеевна Кантемирова, Ольга Сергеевна Парфенова, имевшие прекрасную практическую подготовку. С помощью спонсоров (Астраханское управление Главнефтеснаба) были созданы условия для проведения сложных научных исследований. Коллектив кафедры начал изучать методом тонкослойной хроматографии холестерин, фосфолипиды, моно-ди- и триглицериды сыворотки крови у здоровых лиц и больных с патологией билиарной системы, а также исследовать липопротеиды сыворотки крови при гепатолиенальном синдроме у детей. В этот период опубликованы работы по туберкулезному мезадениту и менингиту у детей. Методом газожидкостной хроматографии исследован состав неэстерифицированных жирных кислот при холепатиях. Итог – 20 научных публикаций.

Совместно с заведующим гастроэнтерологическим отделением Александром Константиновичем Сахаровым изучена структура заболеваний органов пищеварения у детей города Астрахани. В соавторстве с Арнольдом Рудольфовичем Колоколовым, Ризеком Исентемровичем Нургалиевым, Людмилой Петровной Борисовой проведен анализ работы городского гастроэнтерологического кабинета, созданы методические рекомендации «Восстановительное лечение детей с гастроэнтерологическими заболеваниями в поликлинике и школе». Опубликованы результаты первичного углубленного осмотра учащихся подготовительных классов и групп детских садов города Астрахани. Изучено в динамике состояние здоровья школьников, обучающихся с 6-летнего возраста, качество оздоровления этих детей. Несколько работ посвящено диагностическому поиску значения НСТ-теста нейтрофилов крови в распознавании активности хронической патологии пищеварительной системы, в частности неязвенного колита. Проведена исследовательская работа по изучению гемограммы здоровых детей 5–14 лет города Астрахани с разработкой региональных нормативов. Совместно с Ольгой Павловной Каменевой в течение года мониторировалось состояние здоровья пятиклассников «Школы одаренных детей». Результатом этого исследования стала публикация работы «Пищеварительная система как маркер адаптации к школьным нагрузкам».

Тамара Ивановна Каменева неустанно училась всю жизнь. С 1958 по 1998 годы она многократно проходила курсы усовершенствования для преподавателей по общей педиатрии, детским инфекционным болезням, клинической фармакологии, клинической патофизиологии в Москве, Ленинграде, Киеве. Основой основ педиатрии она считала пропедевтику, которую знала блестяще. Трудолюбивая по натуре, она любила целеустремленных вдумчивых студентов, и они отвечали ей взаимностью. Случился интересный эпизод в ее жизни, когда целая группа студентов лечебного факультета после окончания цикла занятий с Тамарой Ивановной пришла к декану с просьбой о переводе на педиатрический факультет...

В последние годы Т.И. Каменева читала лекции студентам лечебного и медико-профилактического факультетов, работала с интернами и клиническими ординаторами. Она не просто стремилась представить учебный материал, а рассказать интересно, на уровне современных врачебных знаний. К лекциям всегда готовилась серьезно, в начале профессиональной деятельности даже начитывала их на магнитофон, анализируя и устраняя недостатки. Прекрасно разбираясь в материале, она свободно проводила лекции, каждый раз дополняя информацией из свежих медицинских публикаций.

За заслуги в профессиональной деятельности доцент Т.И. Каменева была награждена медалью «Ветеран труда», а в 2000 году ей присвоено почетное звание «Заслуженный преподаватель АГМА». Тамара Ивановна вырастила прекрасную дочь, которая защитила кандидатскую диссертацию, получила ученое звание доцента и стала замечательным детским гастроэнтерологом.

Тамара Ивановна была перфекционистом во всем – и в работе, и в бытовых вещах. Сотрудники и студенты отмечали профессионализм и высокую требовательность к знанию изучаемого предмета.

На ее занятиях всегда было интересно, она умела заострить внимание на важных нюансах. В своей речи она часто использовала фразу Плутарха – «Ученик – это не сосуд, который надо наполнить, а факел, который надо зажечь». Она любила студентов трудолюбивых и ответственных и говорила им об этом и на практических занятиях, и на лекциях.

Служение доцента Тамары Ивановны Каменевой Астраханскому государственному медицинскому вузу началось в 1958 году и завершилось спустя 50 лет в августе 2008 года уже в Астраханской государственной медицинской академии.

Тамара Ивановна была незаурядным, решительным и сильным человеком. Тяжело заболев, она не хотела обременять врачей проблемами со своим здоровьем: «Ну, от чего-то же надо умирать в 90 лет»... Но коллеги-ученики, успешно прооперировав, дали шанс пожить еще. И она решает переехать из Астрахани в Калининград. Судьба подарила ей еще 1 год и 4 месяца жизни, и она успела увидеть Балтийское море, до последней возможности много читала, разгадывала кроссворды, не сдаваясь болезни. Окружающие не понимали ее поступка: зачем на старости лет такие перемены? Возможно, она хотела остаться в памяти многочисленных учеников, коллег и близких той энергичной, яркой, какой-ее знали в лучшие годы жизни...

Современные студенты живут в мире новых технологий, но вряд ли компьютер или интернет без умного опытного преподавателя-наставника, каким была Тамара Ивановна, какими были многие доценты и профессора классической школы высшего образования, могут научить систематизировать свои знания, приобрести практические умения и полюбить свою профессию...

Сотрудники кафедры педиатрии и неонатологии
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ СТАТЕЙ, ПРЕДСТАВЛЯЕМЫХ К ПУБЛИКАЦИИ В «АСТРАХАНСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЖУРНАЛЕ»

Обращаем ваше внимание на то, что «Астраханский медицинский журнал» входит в рекомендованный ВАК РФ перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, для соответствия требованиям которых авторы должны строго соблюдать следующие правила

1. Требования, которые в дальнейшем могут обновляться, разработаны с учетом **«Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы»**, составленных Международным комитетом редакторов медицинских журналов.

2. **«Астраханский медицинский журнал» принимает к печати научные обзоры, оригинальные статьи, нормативно-методические документы, рецензии и информационные материалы**, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных или электронных изданиях.

3. **Автор гарантирует наличие у него исключительных прав на переданный Редакции материал как результат интеллектуальной деятельности** согласно действующему законодательству. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к Редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

4. С целью обеспечения опубликования материала следует помнить о недопустимости плагиата, который выражается в незаконном использовании под своим именем чужого произведения или чужих идей, а также в заимствовании фрагментов чужих произведений без указания источника заимствования, в умышленном присвоении авторства. Под плагиатом понимается как дословное копирование, компиляция, так и перефразирование чужого текста. При использовании заимствований из текста другого автора ссылка на источник обязательна. **В случае подтверждения плагиата или фальсификации результатов статья безоговорочно отклоняется.** В связи с чем, предоставляя в Редакцию авторский текстовый оригинал статьи, необходимо включить в состав сопроводительных документов заключение о ее оригинальности (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. Статья должна быть тщательно выверена авторами, и авторский текстовый оригинал статьи должен быть подписан каждым из них. **Редакция журнала оставляет за собой право сокращать и редактировать материалы статьи независимо от их объема, включая изменение названий статей, терминов и определений.** Небольшие исправления стилистического, номенклатурного или формального характера вносятся в статью без согласования с автором. Если статья перерабатывалась автором в процессе подготовки к публикации, датой поступления авторского текстового оригинала статьи считается день получения Редакцией окончательного текста.

6. Статья должна сопровождаться **официальным направлением учреждения**, в котором выполнена работа. На первой странице одного из экземпляров авторского текстового оригинала статьи должна стоять виза «В печать» и подпись руководителя, заверенная круглой печатью учреждения, а в конце – подписи всех авторов с указанием ответственного за контакты с Редакцией (фамилия, имя, отчество, полный рабочий адрес и телефон).

7. **Авторский текстовый оригинал статьи должен быть представлен в 1 экземпляре, а также в электронном виде.** Текст печатается в формате А4, через 1 интервал (шрифт Times New Roman), ширина полей: левое – 2 см, правое – 2 см, верхнее – 2 см, нижнее – 2,5 см.

8. **Все страницы авторского текстового оригинала статьи должны быть пронумерованы** (внизу по центру). Текст выравнивается по ширине с абзачными отступами 1 см.

9. На первой странице авторского текстового оригинала статьи указываются **сопроводительные сведения:**

1) УДК (в левом углу листа, без отступа от края);

2) название статьи (по центру, прописными буквами с полужирным начертанием, размер шрифта 11 pt; после названия точка не ставится);

3) фамилия, имя, отчество автора(ов), ученая степень, ученое звание, должность, полное наименование основного места работы (с указанием кафедры, отдела, лаборатории), полный почтовый служебный адрес, e-mail, номер служебного или сотового телефона (размер шрифта 11 pt);

4) научные специальности и соответствующие им отрасли науки, по которым представлена статья в соответствии с распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р:

- 03.02.03 – Микробиология (медицинские науки),
- 14.01.01 – Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 14.01.04 – Внутренние болезни (медицинские науки),
- 14.01.05 – Кардиология (медицинские науки),
- 14.01.08 – Педиатрия (медицинские науки),
- 14.01.09 – Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 14.01.16 – Фтизиатрия (медицинские науки),
- 14.01.17 – Хирургия (медицинские науки),
- 14.01.21 – Гематология и переливание крови (медицинские науки),
- 14.01.25 – Пульмонология (медицинские науки),
- 14.01.28 – Гастроэнтерология (медицинские науки),
- 14.03.01 – Анатомия человека (медицинские науки),
- 14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки),
- 14.03.09 – Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки),
- 14.03.10 – Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки),
- 14.03.11 – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура, курортология и физиотерапия (медицинские науки).

10. После сопроводительных сведений следует резюме (10–15 строк), ключевые слова (8–10) (размер шрифта 10 pt). Резюме должно быть информативным, структурированным (для оригинальных статей) и полностью раскрывать содержание статьи; недопустимо использование аббревиатур.

11. Далее следует перевод на английский язык всех сопроводительных сведений, резюме и ключевых слов в той же последовательности.

12. Название статьи должно быть объемом не более 200 знаков, включая пробелы; должно быть информативным, недопустимо использование аббревиатур, причастных и деепричастных оборотов, вопросительных и восклицательных знаков.

13. Основной текст статьи должен иметь размер шрифта 11 pt. Возможна публикация на английском языке. Оригинальные статьи должны включать в себя разделы: введение, цель исследования, материалы и методы, результаты и их обсуждение (статистическая обработка результатов обязательна), выводы или заключение.

14. Объем оригинальных статей должен составлять от 5 до 10 страниц, объем обзорных статей – от 5 до 16 страниц, других видов статей и писем в редакцию – 3–5 страниц, включая таблицы, рисунки и список литературы (10–15 источников – для оригинальных статей, 20–30 источников – для обзоров).

15. Текст авторского текстового оригинала статьи должен соответствовать научному стилю речи, быть ясным и точным, без длинных исторических введений, необоснованных повторов и неологизмов. Необходима строгая последовательность изложения материала, подчиненная логике научного исследования, с отчетливым разграничением результатов, полученных автором, от соответствующих данных литературы и их интерпретации.

16. Во введении оригинальной статьи следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы. Следует упоминать только о тех работах, которые непосредственно относятся к теме.

17. В разделе «Материалы и методы» должна быть ясно и четко описана организация проведения данного исследования (дизайн):

- указание о соблюдении этических норм и правил при выполнении исследования (в случае предоставления оригинальных статей в состав сопроводительных документов необходимо включить выписку из протокола заседания этического комитета);
- объем и вариант исследования, одномоментное (поперечное), продольное (проспективное или ретроспективное исследование) или др.;
- способ деления выборки на группы, описание популяции, откуда осуществлялась выборка (если основная и контрольная группа набирались из разных популяций, назвать каждую из них);
- критерии включения и исключения наблюдений (если они были разными для основной и контрольной групп, привести их отдельно);

- обязательное упоминание о наличии или отсутствии рандомизации (с указанием методики) при распределении пациентов по группам, а также о наличии или отсутствии маскировки («ослепления») при использовании плацебо и лекарственного препарата в клинических испытаниях;
- подробное описание методов исследования в воспроизводимой форме с соответствующими ссылками на литературные источники и с описанием модификаций методов, выполненных авторами;
- описание использованного оборудования и диагностической техники с указанием производителя, название диагностических наборов с указанием их производителей и нормальных значений для отдельных показателей;
- описание процедуры статистического анализа с обязательным указанием наименования программного обеспечения, его производителя и страны (например: Statistica («StatSoft», США; «StatSoft», Россия), принятого в исследовании критического уровня значимости p (например, «критической величиной уровня значимости считали 0,001»). Уровень значимости рекомендуется приводить с точностью до третьего десятичного разряда (например, 0,038), а не в виде неравенства ($p < 0,05$ или $p > 0,05$). Необходимо расшифровывать, какие именно описательные статистики приводятся для количественных признаков (например: «среднее и средне-квадратическое отклонение ($M + s$)»; «медиана и квартили $Me [Q1; Q3]$ »). При использовании параметрических методов статистического анализа (например, t -критерия Стьюдента, корреляционного анализа по Пирсону) должны быть приведены обоснования их применимости.

18. В исследованиях, посвященных **изучению эффективности и безопасности лекарственных средств**, необходимо точно указывать все использованные препараты и химические вещества, дозы и пути их введения. Для обозначения лекарственных средств следует применять **международные непатентованные наименования** с указанием в скобках торговых наименований, фирмы-производителя и страны-производителя по следующему примеру: Лозартан («Лозап», фирма-производитель «Zentiva», Чехия). Наименования препаратов необходимо начинать с прописной буквы.

19. В исследованиях, посвященных клиническому этапу **изучения эффективности и безопасности незарегистрированных лекарственных средств (вновь разрабатываемых препаратов или известных препаратов в новой лекарственной форме) или лекарственных средств по схемам, не отраженным в официальных инструкциях по применению**, необходимо предоставить в Редакцию разрешительные документы, выданные Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения.

20. При исследовании эффективности диагностических методов следует приводить результаты в виде чувствительности, специфичности, прогностической ценности положительного и отрицательного результатов с расчетом их доверительных интервалов.

21. При исследовании эффективности медицинского вмешательства (метода лечения или профилактики) необходимо сообщать результаты сопоставления основной и контрольной групп как до вмешательства, так и после него.

22. В разделе **«Результаты и их обсуждение»** следует излагать собственные результаты исследования в логической последовательности, выделять только важные наблюдения; не допускается дублирование информации в тексте и в иллюстративном материале. При обсуждении результатов выделяют новые и актуальные аспекты данного исследования, критически сравнивая их с другими работами в данной области, а также подчеркивают возможность применения полученных результатов в дальнейших исследованиях.

23. **Выводы или заключение** работы необходимо связать с целью исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений. Раздел «Выводы» должен включать пронумерованный список положений, подтвержденных в результате статистического анализа данных.

24. Все **сокращения слов и аббревиатуры**, кроме общепринятых, должны быть расшифрованы при первом упоминании. С целью унификации текста при последующем упоминании необходимо придерживаться сокращений или аббревиатур, предложенных автором (исключение составляют выводы или заключение). В тексте статьи не должно быть более 5–7 сокращений. Общепринятые сокращения приводятся в соответствии с системой СИ, а названия химических соединений – с рекомендациями ИЮПАК.

25. В статье должно быть использовано оптимальное для восприятия материала количество **таблиц, графиков, рисунков или фотографий** с подрисуночными подписями. В случае заимствования таблиц, графиков, диаграмм и другого иллюстративного материала следует указывать источник. **Ссылки на таблицы, графики, диаграммы и др. в тексте обязательны. Иллюстративный материал помещают после ссылок на него в тексте.**

26. При оформлении таблиц необходимо придерживаться следующих правил:

- таблицы выполняются штатными средствами Microsoft Word;
- все таблицы в статье должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по правому краю страницы над названием таблицы без сокращения слова «Таблица» и без знака №);
- каждая таблица должна иметь краткое, отвечающее содержанию наименование (по центру, с применением полужирного начертания, после названия точка не ставится). Заголовки граф и строк необходимо формулировать лаконично и точно;
- информация, представленная в таблицах, должна быть емкой, наглядной, понятной для восприятия и отвечать содержанию той части статьи, которую она иллюстрирует;
- в случае представления в таблице материалов, подверженных обязательной статистической обработке, в примечании к таблице необходимо указывать, относительно каких групп осуществлялась оценка значимости изменений;
- если в таблице представлены материалы, обработанные при помощи разных статистических подходов, необходимо конкретизировать сведения в примечании. Например, *Примечание:* * – уровень значимости изменений $p < 0,05$ относительно контрольной группы (t-критерий Стьюдента с поправкой Бонферрони для множественных сравнений);
- однотипные таблицы должны быть построены одинаково; рекомендуется упрощать построение таблиц, избегать лишних граф и диагональных разделительных линеек.

27. Графики и диаграммы в статье должны быть выполнены с помощью «Microsoft Graph», должны быть пронумерованы арабскими цифрами по сквозному принципу (по центру страницы с указанием «Рис. 1. Название», шрифт 10 pt полужирным начертанием, после названия точка не ставится). В подписях к графикам указываются обозначения по осям абсцисс и ординат и единицы измерения (Например: титр антител в реакции прямой гемагглютинации, Ig), приводятся пояснения по каждой кривой. В случае, если в диаграммах представляются статистически обработанные данные, необходимо отразить погрешности графически.

28. Фотографии должны быть представлены в формате TIFF или JPEG с разрешением не менее 300 dpi. В подписях к микрофотографиям необходимо указывать кратность увеличения.

29. Не допускается представление копий иллюстраций, полученных ксерокопированием.

30. Если иллюстративный материал в работе представлен однократно, то он не нумеруется.

31. Все данные внутри таблиц, надписи внутри рисунков и графиков должны быть напечатаны через 1 интервал, шрифт Times New Roman, размер шрифта 10 pt. Формулы следует набирать с помощью «Microsoft Equation».

32. После основного текста статьи должен следовать «Список литературы» (размер шрифта 10 pt), который приводится в алфавитном порядке, сначала – источники на русском языке или родственных русскому языках (на кириллице), затем – иностранные (на латинице). Для статей необходимо указывать фамилию и инициалы всех авторов, название публикации, наименование журнала (сборника), год издания, том, номер выпуска, страницы (от – до). Для книг следует привести фамилию и инициалы всех авторов, название книги по титульному листу, место издания, издательство, год, общее количество страниц. Для диссертаций (авторефератов) необходимо указывать автора, название диссертации (автореферата), (дис. ... д-ра (канд.) мед. (биол.) наук), город, год, страницы. Список литературы оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.100-2018. В тексте ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках в соответствии со списком литературы, например, [1] или [2, 4, 22].

33. В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет и всесторонне отражающие текущее состояние рассматриваемого вопроса. Нельзя ограничивать список русскоязычными источниками. Список литературы зарубежных авторов должен быть полным, соответствующим их вкладу в освещение вопроса. **Автор статьи несет полную ответственность за точность информации и правильность библиографических данных.**

Примеры оформления литературы.

1. Аронов, Д. А. Функциональные пробы в кардиологии / Д. А. Аронов, В. П. Лупанов. – М. : МЕДпресс-информ, 2007. – 328 с.

2. Блэйк, П. Г. Современные представления об анемии при почечной недостаточности / П. Г. Блэйк // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 278–286.

3. Горелкин, А. Г. Пат. 2387374 Рос. Федерация, МПК А61В5/107 Способ определения биологического возраста человека и скорости старения / А. Г. Горелкин, Б. Б. Пинхасов; заявитель и патентообладатель ГУ НЦКЭМ СО РАМН. – № 2008130456/14; заявл. 22.07.2008; опубл. 27.04.2010. Бюл. № 12.

4. Иванов, В. И. Роль индивидуально-типологических особенностей студентов в адаптации к учебной деятельности : автореф. дис. ... канд. биол. наук / В. И. Иванов. – Томск, 2002. – 18 с.
5. Онищенко, Г. Г. Иммунобиологические препараты и перспективы их применения в инфектологии / Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкин, С. С. Афанасьев, В. В. Поспелова; под ред. Г. Г. Онищенко, В. А. Алешкина, С. С. Афанасьева, В. В. Поспеловой – М. : ГБОУ ДПО ВУНМИЦ МЗ РФ, 2002. – 608 с.
6. Johnson, D. W. Novel renoprotective actions of erythropoietin : New uses for an old hormone / D. W. Johnson, C. Forman, D. A. Vesey // *Nephrology*. – 2006. – Vol. 11, № 4. – P. 306–312.

34. Далее следует список литературы («References»), оформленный в следующем порядке:

– все авторы и название статьи в транслитерированном варианте (использовать сайт <https://translit.net/>, выбрав стандарт BGN. Окошко переключения между стандартами размещается над строкой с буквами алфавита),

- перевод названия статьи на английский язык в квадратных скобках,
- наименование русскоязычного источника в транслитерированном варианте,
- перевод названия источника на английский язык в квадратных скобках,
- выходные данные с обозначениями на английском языке.

Примеры оформления списка литературы в латинице (References).

1. **Пример оформления книги:** Osipenkova-Vichtomova T. K. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey* [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 p.

2. **Пример оформления статьи из журнала:** Bleyk P. G. *Sovremennye predstavleniya ob anemii pri pochechnoy nedostatochnosti* [Modern concepts of anemia in kidney insufficiency]. *Nefrologiya i dializ* [Nephrology and dialysis], 2000, vol. 2, no. 4, pp. 278–286.

3. **Пример оформления патента:** Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. *Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya* [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.

4. **Пример оформления диссертации:** Ponezheva Zh. B. *Kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C i puti optimizatsii terapii*. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 38 p.

5. **Пример оформления статьи с DOI:** Bassan R., Pimenta L., Scofano M., Gamarski R., Volschan A.; Chest Pain Project investigators, Sanmartin C. H., Clare C., Mesquita E., Dohmann H. F., Mohallem K., Fabricio M., Araújo M., Macaciel R., Gaspar S. *Probability stratification and systematic diagnostic approach for chest pain patients in the emergency department*. *Crit. Pathw. Cardiol.*, 2004, vol. 3, no. 1, pp. 1–7. doi: 10.1097/01.hpc.0000116581.65736.1b.

6. **Пример оформления статьи из сборника трудов:** Kantemirova B. I., Kasatkina T. I., Vyazovaya I. P., Timofeeva N. V. *Issledovanie detoksitsiruyushchey funktsii pecheni po vosstanovlennomu glutationu krovi u detey s razlichnoy somaticheskoy patologiyey* [The investigation of liver detoxicytic function according to restoring blood glutation in children with different somatic pathology]. *Sbornik nauchnykh trudov Astrakhansko gosudarstvennoy meditsinskoy akademii* [Collection of scientific works of the Astrakhan State Medical Academy], 2003, pp. 388–391.

7. **Пример оформления материалов конференций:** Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. *Optimizatsiya ispol'zovaniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskom observatsionnom otdelenii oblastnogo perinatal'nogo tsentra* [Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center]. *Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny"* [Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 116–117.

8. **Пример оформления интернет-ресурса:** *Gosudarstvennyy reestr lekarstvennykh sredstv* [State Register of Medicines]. Available at : <http://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 11 February 2019).

Порядок принятия и продвижения статьи:

1. Получение Редакцией авторского текстового оригинала статьи не менее, чем в 1 экземпляре, а также сопроводительных документов: официального направления учреждения, заключения об оригинальности текста (<http://www.antiplagiat.ru>), экспертного заключения по материалам, подготовленным для открытого опубликования, договора о передаче авторского права с согласием на обработку персональных данных.

2. Ознакомление с текстом статьи, рецензирование и сообщение автору о решении редакционной коллегии по ее опубликованию. В случае принципиального положительного решения редакционной коллегии о возможности публикации статьи при необходимости внесения определенных правок информация представляется автору по электронной почте (если ответ не будет получен в течение 1 месяца со дня отправки уведомления, статья снимается с дальнейшего рассмотрения).

3. Подготовка статьи редакцией и ее публикация в номере.

4. В одном номере журнала может быть напечатана только одна статья первого автора.
5. Статьи, получившие отрицательное заключение редакционной коллегии и/или оформленные с нарушением изложенных правил, в журнале не публикуются и авторам не возвращаются.

Рукописи направлять по адресу: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121,
Астраханский ГМУ, «Астраханский медицинский журнал», редакция.

Скан-копии сопроводительных документов, первой страницы одного из экземпляров рукописи с визой «В печать», подписью руководителя, заверенной круглой печатью учреждения и последней страницы с подписями всех авторов, а также текст статьи направлять на электронный адрес astrakhan_medical_journal@mail.ru.

Для авторов статей на базе Центра поддержки технологий и инноваций
ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России
выполняется бесплатный патентно-информационный поиск по патентным информационным ресурсам ФИПС.

RULES FOR THE AUTHORS SUBMITTING ARTICLES TO THE "ASTRAKHAN MEDICAL JOURNAL"

Please note that the "Astrakhan Medical Journal" is included into the list of leading peer-reviewed scientific journals and editions recommended by the Higher Attestation Committee of the RF, which should publish the main scientific results of dissertations for the scientific degree of a doctor and candidate of sciences. To meet the requirements of the journal, authors should strictly observe the following rules

1. These requirements are developed to meet the "**Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals**" compiled by the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) and can be updated in the future.

2. "**Astrakhan Medical Journal**" accepts for publication scientific reviews, original articles, regulatory and procedural documents, peer reviews, and information materials that have not previously been published or accepted for publication in any other printed or electronic media.

3. **The author guarantees having his exclusive right to use the material submitted to the Editorial Board as a result of intellectual activity** according to the current legislation regulating the circulation of rights to intellectual property results. In case of infringes upon the guarantee and claims to the editorial board in connection with these, the author agrees to settle all the claims on his own and at his own expense. The editorial board bears no third party liability for the breach of the author's guarantees.

4. In order to ensure the publication of material, the authors should remember that plagiarism is inadmissible. Plagiarism consists in illegal use of another individual's work or ideas under one's own name, as well as fragment borrowing from other people's works without specifying the source of borrowing, intentional appropriation of authorship. Source reference is required when borrowing from another author's text. **In case of confirmation of plagiarism or falsification of results the article is unreservedly rejected.** In this connection, when submitting a copyright original text of the article to the editorial board, please, include a **certificate of its originality** in the accompanying documents (<http://www.antiplagiat.ru>).

5. The article should be carefully verified by the authors and the copyright original text of the article should be signed by each of them. **The editorial board reserves the right to abridge and edit the materials of articles, regardless of their size, including changes in titles, terms and definitions.** Minor stylistic, nomenclature or formal corrections are made without coordination with the author. If the article was altered by the author in the process of preparing for publication, the date of submission of the copyright original text of the article is the day when the editorial board received the final text.

6. The article should be accompanied by a **covering letter from the institution** where the work has been performed. *The first page* of one of the copies of the copyright original text of the article should contain the visa "In print" and the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution; and *the last page* should contain the signatures of all the authors specifying a person responsible for contacts with editors (last name, first name, middle name, full work address and telephone number).

7. **The copyright original text of the article should be submitted in 3 copies and in an electronic form.** The text is to be typed in A4 format, with 1 interval (font Times New Roman), the width of fields: left - 2 cm, right - 2 cm, top - 2 cm, bottom - 2.5 cm.

8. All **pages of the copyright original text of the article are to be numbered** (bottom center). The width of the text is aligned full with paragraph indentation of 1 cm.

9. The first page of the copyright original text of the article is to contain **the accompanying information**:

1) UDC (in the left corner of the page, without indents from the edge);

2) the title of the article (center, in capital letters and bold, font size 11 pt; no full stop after the title);

3) full name of the author(s), academic degree, academic rank, position, full name of the principal place of employment (including department, laboratory), full postal business address, e-mail, phone number (font size 11 pt);

4) the scope of publications of the Journal includes the following study areas (under the Decree of the Ministry of Education and Science of Russia № 90-p of December 28, 2018):

03.02.03 - **Microbiology** (medical sciences),
14.01.01 - **Obstetrics and gynecology** (medical sciences),
14.01.04 - **Internal diseases** (medical sciences),
14.01.05 - **Cardiology** (medical sciences),
14.01.08 - **Pediatrics** (medical sciences),
14.01.09 - **Infectious diseases** (medical sciences),
14.01.16 - **Phthysiology** (medical sciences),
14.01.17 - **Surgery** (medical science),
14.01.21 - **Hematology and blood transfusion** (medical sciences),
14.01.25 - **Pulmonology** (medical sciences),
14.01.28 - **Gastroentorology** (medical sciences),
14.03.01 - **Human anatomy** (medical sciences),
14.03.06 - **Pharmacology, Clinical Pharmacology** (medical sciences),
14.03.09 - **Clinical immunology, allergology** (medical sciences),
14.03.10 - **Clinical laboratory diagnostics** (medical sciences),
14.03.11 - **Regenerative medicine, sports medicine, exercise therapy, balneology and physiotherapy** (medical sciences).

10. The accompanying information is followed by a **summary** (10–15 lines), **key words** (8–10) (font size of 10 pt). The summary should be concise, informative, structured (for original articles) and completely reveal the contents of the article; the use of abbreviations is unacceptable.

11. **The title of the article** should not exceed 200 characters, including spaces; it should be informative, the use of abbreviations, participial constructions, question and exclamation marks is unacceptable.

12. **The main text of the article** should be typed with 11 pt font size. Original articles should include the following sections: introduction, the purpose of the research, materials and methods, results and their discussion (statistical analysis of the results is required), conclusion, and acknowledgment.

13. **The size of original articles** is to be 5-10 pages, **the size of review articles** – from 5 to 16 pages, **other types of articles and letters to the editor** – 3-5 pages, including tables, figures, and a list of references (10-15 sources - for original articles and 20-30 - for reviews).

14. **The copyright original text of the article** is to conform to the scientific style of speech, be clear and precise, without long historical introductions, unreasonable repetitions and neologisms. Strict sequence of presentation of the material is necessary, subordinated to the logic of a scientific research, with a clear delineation of the results obtained by the author from the relevant literature data and their interpretation.

15. **In the introduction** of the original article you should briefly indicate the state of the problem, the relevance of the study, formulate the purpose of the work. It is necessary to mention only those works that directly relate to the topic.

16. **The organization of the study** (design) should be clearly and accurately described in «**Materials and methods**»:

- specify the compliance with ethical norms and rules while performing the study (if original articles are submitted, the accompanying documents include an extract from the protocol of the meeting of the Ethics Committee);
- scope and form of the study, cross-sectional (transverse), longitudinal (prospective or retrospective study), etc .;
- method of separating the sample into groups, the description of the population from which the sample was taken (if the main and the control group were formed from different populations, name each of them);
- criteria for inclusion and exclusion of observations (if they were different for the main and control groups, list them separately);
- mention the presence or absence of randomization (indicating methods) while distributing patients in groups, as well as the presence or absence of masking (“blinding”) with a placebo and medicament use in clinical tests;
- a detailed description of methods of the research in a reproducible form containing appropriate references to literary sources and the description of methods modifications made by the authors;
- description of the used equipment and diagnostic appliances with manufacturer specifications, the name of diagnostic kits indicating their manufacturers and normal values for certain indicators;

- description of the procedure of statistical analysis with obligatory indication of the name of the software, its manufacturer and country (e.g.: Statistica (StatSoft, USA; StatSoft, Russia), the critical significance level p accepted in the study (e.g., “0.001 was considered the critical value of the significance level”). The level of significance should be indicated up to the third decimal place (e.g., 0,038), but not as an inequality ($p < 0,05$ or $p > 0,05$). It is necessary to decipher which particular descriptive statistics are provided for quantitative traits (e.g.: “middle and high-quadratic deviation ($M + s$)”; “median and quartiles of $Me [Q1; Q3]$ ”). When using parametric methods of statistical analysis (e.g., t-Student criterion, Pearson correlation analysis) a justification of their applicability is required.

17. In **studies of efficacy and safety of drugs**, specify all the preparations and chemicals used, dosages and routes of their administration. Use **international nonproprietary names** to designate drugs. The trade name of a medicament, the firm-manufacturer and manufacturer country can be given in this section in brackets only after its international nonproprietary name (e.g.: Losartan (“Lozap”, firm-manufacturer “Zentiva”, Czech Republic.) Start the names of medicaments with a capital letter.

18. In research works devoted to the clinical stage of **the study of efficacy and safety of unregistered medicinal products (newly developed medications or known drugs in a new medicinal form) or medicinal products by schemes that are not reflected in official instructions for use**, permitting documents issued by the Federal Service for Supervision of Public Health are to be provided to the editorial board.

19. While studying the effectiveness of diagnostic methods, the results should be given in the form of sensitivity, specificity, predictive value of a positive and negative result with the calculation of their confidence intervals.

20. While studying the effectiveness of a medical intervention (method of treatment or prevention), report the results of the comparison of the main and control groups before the intervention and after it.

21. In **"Results and their discussion"** present your own research results in a logical sequence, give accent to only important observations; do not duplicate the information in the text and in the illustrative material. When discussing the results highlight new and actual aspects of the study critically comparing them with other works in this field, and emphasize the possibility of applying the results obtained in further studies.

22. **Conclusion** of the work should be linked with the purpose of the study, so as to avoid groundless statements. Section "Conclusion" includes a numbered list of statements confirmed by statistical data analysis.

23. All **word cuts and abbreviations**, except for generally accepted, should be explained when first mentioned. To ensure uniformity of the text use the cuts or abbreviations proposed by the author (except for the conclusion) when hereinafter mentioned. There should not be more than 5-7 contractions in text of the article. Generally accepted abbreviations are given in accordance with the SI system, and the names of chemical compounds – according to IUPAC recommendations.

24. The number of **tables, graphs, figures or photographs** with captions should be optimal for perception of the material. If borrowing tables, graphs, charts, and other illustrative material indicate the source. **References to charts, graphs, diagrams, and etc. in the text are obligatory. The illustrative material is placed after the references to it in the text.**

25. When **making tables** observe the following rules:

- tables are made by regular means of Microsoft Word;
- all tables in the article should be numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (the word "Table" is placed on the right side of the page above the table name without abbreviations and without the symbol №);
- each table should have a brief name corresponding to the content (in the middle, in bold, no full-stop after the name). The headings of columns and lines should be formulated laconically and accurately;
- the information presented in the tables should be succinct, visual, understandable and meet the content of the part of the article that it illustrates;
- if the table contains materials for obligatory statistical processing, in the footnote to the table specify with respect to which groups the assessment of significance of changes was made;
- if the table contains materials processed using different statistical approaches, it is necessary to concretize the information in a note. For example, *Note*: * - the level of significance of changes is $p < 0,05$ compared with the control group (t-Student criterion with Bonferroni correction for multiple comparisons);

- tables of the same type should be constructed in the same way; it is recommended to simplify the construction of tables, to avoid unnecessary columns and diagonal separating lines.

26. Graphs and diagrams in the article should be made using «Microsoft Graph», numbered in Arabic numerals by a cross-cutting principle (in the center of the page indicating "Fig. 1. Name", 10 pt bold font, no full-stop after the title). Captions to the graphs should indicate the designations for the abscissa and ordinate axes and units (for example: the antibody titer in the reaction of direct hemagglutination, Ig), provide explanations for each curve. If diagrams represent a statistically processed data, the error must be reflected graphically.

27. Photographs are to be submitted in TIFF or JPEG format with a resolution of at least 300 dpi. Captions to microphotographs should specify the magnification.

28. You can't provide copies of illustrations obtained by photocopying.

29. A single illustration should not be numbered.

30. All the data in tables, captions inside figures and graphs should be typed with 1 interval, font Times New Roman, font size of 10 pt. Formulas should be typed using the «Microsoft Equation».

31. A brief **acknowledgment section** may be given after the conclusion section just before the references. The acknowledgment of people who provided assistance in manuscript preparation or funding for research, etc. should be listed in this section.

32. The main text should be followed by **“References”** (font size of 10 pt) in alphabetical order, sources in the Cyrillic characters coming first, then – in the Roman characters.

Use the following style and punctuation for references.

Reference to a journal publication: list the names and initials of all authors if six or fewer, otherwise list the first six and add the “et al.”; do not use periods after the authors' initials; the title of the publication; the name of the journal (collection); the year of publication, volume, issue number, page (from - to).

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Zaretskiy A. P., Kuleshov A. P., Gromytko G. A. Sovremennyye mediko-tekhnicheskie kontseptsii analiza endokardial'nykh signalov pri fibrillyatsii predserdiy [Current Medical and Technical Concepts in the Analysis of Endocardial Signals in Atrial Fibrillation]. Meditsinskaya tekhnika [Biomedical Engineering], 2017, no. 3 (303), pp. 23–27.

if the source is in the Latin characters

Linke B. G. O., Casagrande T. A. C., Cardoso L. A. C. Food additives and their health effects: A review on preservative sodium benzoate. African Journal of Biotechnology, 2018, vol. 17, no. 10, pp. 306–310.

Uphoff E. P., Bird P. K., Antó J.M., Basterrechea M., von Berg A., Bergström A., Bousquet J., Chatzi L., Fantini M. P., Ferrero A., Gehring U., Gori D., Heinrich J. Variations in the prevalence of childhood asthma and wheeze in MeDALL cohorts in Europe. European Respiratory Journal. Open Research, 2017, vol. 3. no. 3, pii: 00150–2016. doi: 10.1183/23120541.00150-2016.

Note: for all articles in References list, DOI and/or PMID must be indicated if any!

Reference to a book: provide the names and initials of all authors, the book title by the cover sheet, place of publication, publisher, year, total number of pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Osipenkova-Vichtomova T. K. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza kostey [Forensic examination of bones]. Moscow, BINOM Publishing House, 2017, 272 p.

if the source is in the Latin characters

Gravas S., Bach T., Bachmann A., Drake M., Gacci M., Gratzke C., Madersbacher S., Mamoulakis C., Tikkinen K. A. O., Karavitakis M., Malde S., Sakkalis V., Umbach R. Management of Non-Neurogenic Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS), incl. Benign Prostatic Obstruction (BPO). European Association of Urology, 2016, 62 p.

Reference to a chapter in an edited book: provide inclusive page numbers, authors, chapter titles, book title, editor, publisher and year.

Example:

Meltzer P.S., Kallioniemi A., Trent J.M. Chromosome alterations in human solid tumors. The genetic basis of human cancer. Under the editorship of B. Vogelstein, K.W. Kinzler. New York, McGraw-Hill, 2002, pp. 93-113.

Media: provide specific URL address and date information was accessed.

Example: Henkel J. Testicular Cancer: Survival High With Early Treatment. FDA Consumer magazine [serial online]. January–February 1996. Available at: http://www.fda.gov/fdac/features/196_test.html. Accessed August 31, 1998.

Conferences and Meetings:

if the source is in the Cyrillic characters

Mazlov A. M., Vorontseva K. P., Bulakh N. A. Optimizatsiya ispol'zovaniya antibakterial'nykh preparatov v akusherskom observatsionnom otdelenii oblastnogo perinatal'nogo tsentra [Optimizing the use of antibacterial drugs in the obstetric observational department of the regional perinatal center]. Materialy III mezhdunarodnoy konferentsii Prikaspiyskikh gosudarstv "Aktual'nye voprosy sovremennoy meditsiny" [Materials of III International Conference of the Caspian States "Actual issues of modern medicine". 4–5 October 2018]. Astrakhan', Astrakhan State Medical University, 2018, pp. 116–117.

if the source is in the Latin characters

Accessibility and quality of health services. Proceedings of the 28th Meeting of the European Working Group on Operational Research Applied to Health Services (ORAHS). Ed.; Ferreira de Oliveira M.J. Jul 28-Aug 2 2002, Rio de Janeiro, Brazil. Frankfurt (Germany), Peter Lang, 2004, 287 p.

Theses and Dissertations: indicate the author, the title of the thesis (abstract), (thesis of Doctor (Candidate) of Medical (Biological) Sciences), city, year, pages.

Example:

if the source is in the Cyrillic characters

Ponezheva Zh. B. Kliniko-immunologicheskie aspekty patogeneza khronicheskogo gepatita C i puti optimizatsii terapii. Avtoreferat dissertatsii doktora meditsinskikh nauk [Clinico-immunological aspects of pathogenesis of chronic hepatitis C and ways to optimize therapy. Abstract of thesis of Doctor of Medical Sciences]. Moscow, 2011, 38 p.

if the source is in the Latin characters

Zhao C. Development of nanoelectrospray and application to protein research and drug discovery. Dissertation. Buffalo (NY), State University of New York at Buffalo, 2005, 276 p.

Patents:

if the source is in the Cyrillic characters

Gorelkin A. G., Pinkhasov B. B. Sposob opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka i skorosti stareniya [The way of definition of man's biological age and senility speed]. Patent RF, no. 2387374, 2010.

if the source is in the Latin characters

Myers K., Nguyen C. Prosthetic heart valve. United States patent US 6,911,043. Myers K., Nguyen C., inventors; assignee is 3F Therapeutics Inc., 2005 Jun 28.

Pagedas A.C. Flexible endoscopic grasping and cutting device and positioning tool assembly. United States patent US 20020103498. Pagedas A.C., inventor; assignee and patent holder is Ancel Surgical R&D Inc., 01.08.2002

In the text, references are put in Arabic numerals in square brackets according to the list, for example, [1] or [2, 4, 22].

33. The references should mainly include the articles published in the last 10-15 years and comprehensively reflecting the current state of the issue in question. **The author bears full responsibility for the accuracy of information and correctness of bibliographic data.**

Procedure for acceptance and promotion of an article:

1. The editorial board receives at least 1 copy of the copyright original text of the article, as well as accompanying documents: an official covering letter from the institution, a certificate of originality of the text (<http://www.antiplagiat.ru>), expert opinion on materials prepared for open publication, a transfer of copyright agreement and a consent to personal data processing.
2. The editorial board reads the text, reviews it and informs the author of the decision concerning its publication. Of a positive decision of the editorial board to publish the article only after making certain edits the author is informed by e-mail (if no response is received within 1 month from the date of dispatch of the notification, the article is withdrawn from further consideration).
3. The article is prepared by the editorial board and published in the journal.
4. Only one article of the first author can be printed in one issue of the journal.
5. Articles that receive a negative decision of the Editorial Board and / or the text format of which does not comply with the above rules are not published in the journal and are not returned to the authors.

Submit your manuscripts to the address: 121, Bakinskaya Street, Astrakhan 414000,
Astrakhan State Medical University, «Astrakhan Medical Journal», the editorial board.

Scanned copies of **accompanying documents**, **the first page** of one of the copies of the manuscript with the visa "In print", the signature of the senior official covered by the round stamp of the institution, **the last page** with the signatures of all the authors, as well as the text of the article in RTF format, please, send to astrakhan_medical_journal@mail.ru.

Patent information retrieval in the patent information resources of the Federal Institute of Industrial Property is free of charge for the authors of the articles on the basis of the Support Center for Technology and Innovation of the Astrakhan State Medical University.

**АСТРАХАНСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ
ЖУРНАЛ**

**Научно-практический
медицинский журнал**

2021

ТОМ 16

№ 1

Учредитель: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

Главный редактор – О.В. Рубальский
Начальник издательского отдела – В.Б. Нигдыров
Литературное редактирование – И.В. Иванова
Компьютерная правка и макетирование – О.В. Денисов

Дата выхода – 02.06.2021

Уч. печ. л. – 6,9

Заказ № 5020

Тираж 500 экз. (Первый завод – 92 экз.)

Цена свободная

Отпечатано в Издательском отделе Астраханского ГМУ.
Адрес издателя, редакции, типографии:
414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121