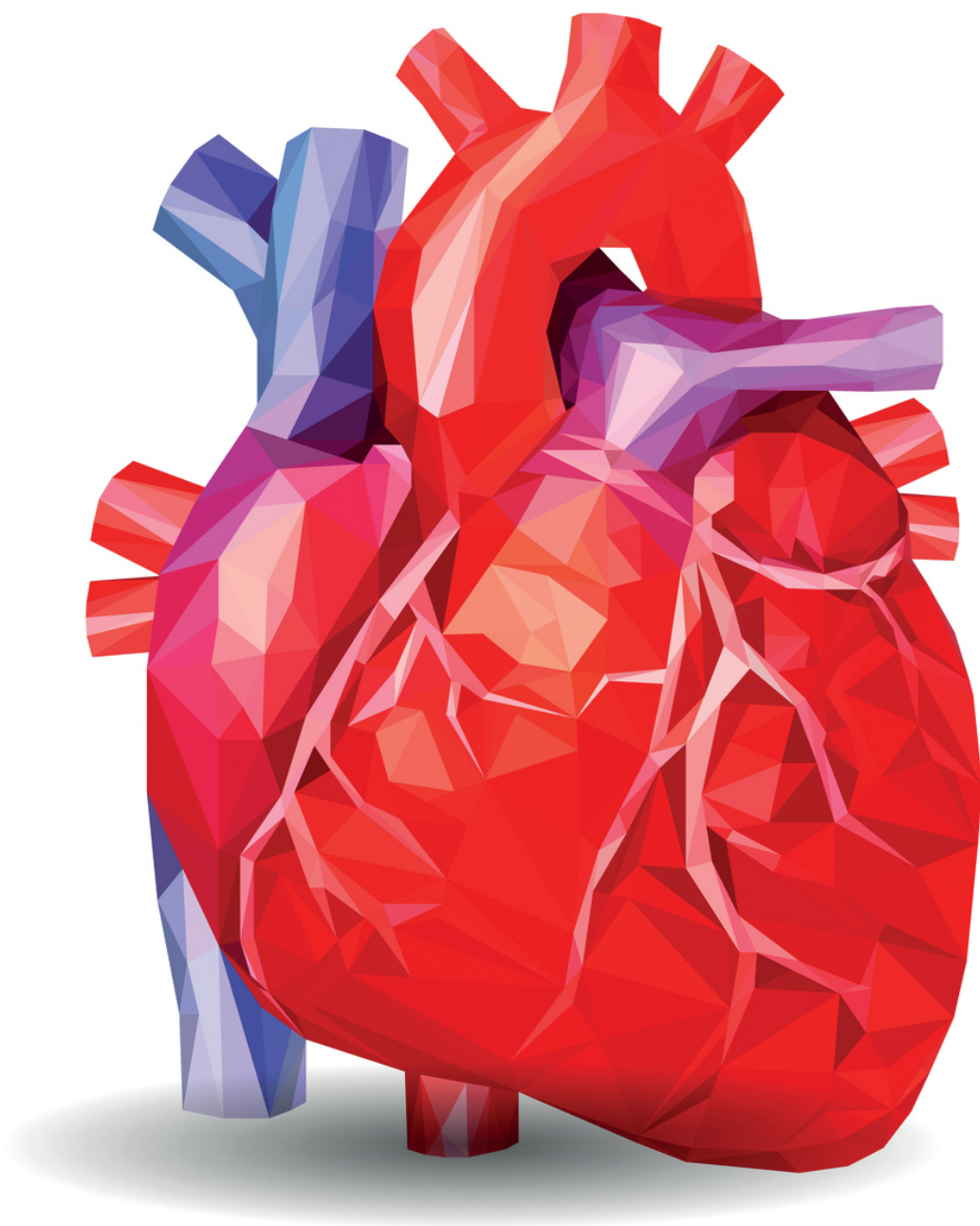




ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ





ПАЦИЕНТООРИЕНТИРОВАННАЯ
МЕДИЦИНА И ФАРМАЦИЯ

ТОМ 1 № 3, 2023

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., акад. РАН, Ярославль, Россия

ПРЕДСЕДАТЕЛЬ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Сычев Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ

Абдрахманов М. Ж., к. м. н., Алматы, Казахстан
Аметов А. С., д. м. н., проф., Москва, Россия
Арабидзе Г. Г., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Арутюнян Л. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Бараташвили Т. К., к. биол. н., Ярославль, Россия
Благовестнов Д. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Варданыан А. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Вечорко В. И., д. м. н., проф., Москва, Россия
Герасименко М. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Демидова Т. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Демикова Н. С., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Замерград М. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Заплатников А. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Застрожин М. С., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Захаренко А. Г., к. м. н., доцент, Минск, Беларусь
Захарова И. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зиганшина Л. Е., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зыков В. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Зурдинова А. А., д. м. н., проф., доцент, Бишкек, Кыргызстан
Иващенко Д. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Ильин М. В., д. м. н., проф., доцент, Ярославль, Россия
Карпова Е. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Кицул И. С., д. м. н., проф., РАН, Иркутск, Россия
Куликов С. В., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Кюрегян К. К., д. биол. н., проф., РАН, Москва, Россия
Лаврентьева Л. И., д. фарм. н., доцент, Ярославль, Россия
Левин О. С., д. м. н., проф., Москва, Россия
Литвинов И. И., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Ломакин Н. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Лоранская И. Д., д. м. н., проф., Москва, Россия
Любошевский П. А., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Лядов В. К., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Мазанкова Л. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Максимов М. Л., д. м. н., проф., Москва, Россия
Малинникова Е. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Маскова Г. С., д. м. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Маслюков П. М., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Матвеев А. В., к. м. н., доцент, Москва, Россия
Милованова О. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Мирзаев К. Б., д. м. н., Москва, Россия
Митьков В. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Михайлов М. К., д. м. н., проф., Казань, Россия
Мосолов С. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Некоркина О. А., д. м. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Ненашева Н. М., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Никитин Е. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Николенко В. Н., д. м. н., проф., Москва, Россия
Омельяновский В. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Остроумова О. Д., д. м. н., проф., Москва, Россия
Подзолкова Н. М., д. м. н., проф., Москва, Россия
Потапов М. П., к. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Пыков М. И., д. м. н., проф., Москва, Россия
Ройтман А. П., д. м. н., проф., Москва, Россия
Рыжкин С. А., д. м. н., доцент, Москва, Россия
Сафина А. И., д. м. н., проф., Казань, Россия
Сидоров А. В., д. м. н., Ярославль, Россия
Синицина И. И., д. м. н., доцент, проф., Москва, Россия

Ситников И. Г., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Ситникова Е. П., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Соколов Ю. Ю., д. м. н., проф., Москва, Россия
Сон И. М., д. м. н., проф., Москва, Россия
Староверов И. Н., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Торопыгин С. Г., д. м. н., проф., Тверь, Россия
Тюрин И. Е., д. м. н., Москва, Россия
Ушаков Р. В., д. м. н., проф., Москва, Россия
Филиппов И. В., д. б. н., доцент, проф., Ярославль, Россия
Холодова И. Н., д. м. н., доцент, проф., Москва, Россия
Чеботарёва Т. А., д. м. н., проф., Москва, Россия
Челнокова О. Г., д. м. н., доцент, Ярославль, Россия
Чжан Цзыцян, Москва, Россия
Шагинян Г. Г., д. м. н., проф., Москва, Россия
Шкрёбо А. Н., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Шорманов И. С., д. м. н., проф., Ярославль, Россия
Шутов Е. В., д. м. н., проф., Москва, Россия

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОГО СОВЕТА

Абакаров С. И., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Москва, Россия
Бровкина А. Ф., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Лоран О. Б., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Мошкетова Л. К., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Новиков Ю. В., д. м. н., проф., акад. РАН, Ярославль, Россия
Пискунов Г. З., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Москва, Россия
Поддубная И. В., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Ревшвили А. Ш., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Франк Г. А., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия
Хасанов Р. Ш., д. м. н., проф., член-корр. РАН, Казань, Россия
Шабунин А. В., д. м. н., проф., акад. РАН, Москва, Россия

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Выпускающий редактор:

Белюсов Дмитрий Юрьевич
Генеральный директор
ООО «Центр фармакоэкономических исследований»
✉ clinvest@mail.ru; ☎ + 7 (926) 568-17-35

Ответственный за выпуск:

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
🌐 www.Izdat-Oki.ru; ☎ + 7 (916) 986-04-65; ✉ eva88@list.ru

Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна

Учредители:

Ярославский государственный медицинский университет;
Российская медицинская академия непрерывного
профессионального образования;
ООО «Издательство ОКИ».

Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 29 декабря 2022 г.
№ Эл № ФС77-84470. ISSN 2949-1924 (Online).
Выпуск том 1 № 3, 2023 г. подписан в печать: 10.09.2023.
NEICON (лаборатория Elpub) — создание и поддержка
сайта www.Patient-Oriented.ru на платформе PKP OJS.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения
редакции. Редакция не несёт ответственности за достоверность
информации, содержащейся в рекламных материалах.

ДРУГИЕ ПРОЕКТЫ ООО «ИЗДАТЕЛЬСТВО ОКИ»

САЙТЫ

clinvest.ru
pharmacokinetica.ru
pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru
myrwd.ru
antibiotics-chemotherapy.ru

ЖУРНАЛЫ

Качественная клиническая практика
Фармакокинетика и фармакодинамика
Фармакогенетика и фармакогеномика
Реальная клиническая практика: данные и доказательства
Антибиотики и химиотерапия

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Izdat-Oki.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

Общая концепция пациентоориентированного подхода к применению лекарственных средств с цитопротекторной активностью у пациентов с ишемической болезнью сердца <i>Хохлов А. Л., Ромащенко О. В., Румбешт В. В., Алфёров П. К., Грищенко Н. Д., Горбач Т. В., Кукес В. Г.</i>	1
---	---

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТАЯ ХИРУРГИЯ

Прогнозирование риска тромбоза постоянного сосудистого доступа <i>Староверов И. Н., Нощенко Н. С., Шубин Л. Б., Лончакова О. М.</i>	15
--	----

ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

Особенности поражения нервной системы при герпесвирусных инфекциях <i>Ешмолов С. Н., Климовицкая Е. Г., Кузьмина М. Н., Ситников И. Г.</i>	25
---	----

ГЕРОНТОЛОГИЯ И ГЕРИАТРИЯ

Опыт обучения врачей принципам рациональной фармакотерапии на примере пациентов с падением в стационаре <i>Ильина Е. С., Богова О. Т., Савельева М. И., Шалыгин В. А., Черняева М. С., Горбатенкова С. В., Доскина Е. В., Сычев Д. А.</i>	32
--	----

ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ

Отдалённый результат хирургических коррекций деформаций нижних конечностей с интрамедуллярным армированием на фоне остеопороза у взрослого пациента с гипопаратиреозом (редкое клиническое наблюдение) <i>Литвинов И. И., Бландинский В. Ф., Савгачев В. В.</i>	41
--	----

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

Генетические аспекты прогнозирования результатов лечения больных атеросклерозом артерий нижних конечностей <i>Рыбачков В. В., Кабанов Е. Н., Шемякина Е. Н., Дряженков И. Г.</i>	52
Клиническая значимость генетического тестирования при язвенном колите и болезни Крона <i>Рыбачков В. В., Дряженков И. Г., Сорогин С. А., Березняк Н. В., Тевяшов А. В.</i>	59

CONTENTS

LEADING ARTICLE

- The general concept of a patient-oriented approach to the use of drugs with cytoprotective activity in patients with coronary heart disease
Khokhlov AL, Romashchenko OV, Rumbesht VV, Alferov PK, Grishchenko N D, Gorbach TV, Kukes VG 1

CARDIOVASCULAR SURGERY

- Risk prediction for the thrombosis of permanent vascular access
Staroverov IN, Noshchenko NS, Shubin LB, Lonchakova OM 15

INFECTIOUS DISEASES

- Features of damage to the nervous system in herpesvirus infections
Eshmolov SN, Klimovitskaya EG, Kuzmina MN, Sitnikov IG 25

GERONTOLOGY AND GERIATRICS

- Experience of teaching doctors the principles of rational pharmacotherapy on the example of patients with a fall in a hospital
Ilyina ES, Bogova OT, Savelyeva MI, Shalygin VA, Chernyaeva MS, Gorbatenkova SV, Doskina EV, Sychev DA 32

TRAUMATOLOGY AND ORTHOPEDICS

- Long-term outcome of surgical correction of lower limb deformities with intramedullary reinforcement against the background of osteomalacia in an adult patient with hypophosphatemic rickets (rare clinical observation)
Litvinov II, Blandinskij VF, Savgachev VV 41

PHARMACOGENETICS

- Genetic aspects of predicting the results of treatment of patients with atherosclerosis of the arteries of the lower extremities
Rybachkov VV, Kabanov EN, Shemyakina EN, Dryazhenkov IG 52
- Clinical significance of genetic testing in ulcerative colitis and Crohn's disease
Rybachkov VV, Dryazhenkov IG, Sorogin SA, Bereznyak NV, Teviashov AV 59

Общая концепция пациентоориентированного подхода к применению лекарственных средств с цитопротекторной активностью у пациентов с ишемической болезнью сердца

Хохлов А. Л.¹ , Ромащенко О. В.^{1,2} , Румбешт В. В.² , Алфёров П. К.² , Грищенко Н. Д.², Горбач Т. В.³ , Кукес В. Г.⁴

¹ – Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Российская Федерация

² – Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация

³ – Харьковский национальный медицинский университет, Харьков, Украина

⁴ – Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования: разработать общую концепцию пациентоориентированного подхода к применению лекарственных средств с цитопротекторной активностью у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС). **Материалы и методы.** Проведено обследование 60 пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения I-III функционального класса (ФК) согласно стандарта с применением общеклинических методов верификации диагноза (ЭКГ, эхокардиография, коронароангиография, липидный профиль, общий анализ крови, коагулограмма, почечный, печёночный комплекс), а также с углубленным исследованием состояния стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем функциональной системы адаптации больных: определение уровня личностной тревожности методом анкетирования, исследование концентрации кортизола, инсулина, цАМФ и цГМФ в сыворотке крови; уровней эндотелиальной и индуцибельной синтазы окиси азота в лизате эритроцитов методом иммуноферментного анализа; концентрации АТФ и АДФ в сыворотке крови и эритроцитах, 2,3-ДФГ в эритроцитах спектрофотометрическими методами. Определяли индивидуальную реактивность митохондрий лейкоцитов крови пациентов под действием препаратов метаболического ряда (триметазидина, мельдония, цитофлавина) в пробах *in vitro* методом конфокальной микроскопии по разработанной и запатентованной нами методике (окрашивали митохондрии пиреном). Полученные данные обрабатывали статистически. **Результаты.** Обнаружили два варианта реагирования митохондрий лейкоцитов пациентов с ИБС на введение метаболических корректоров *in vitro* — в виде их активации либо угнетения, в зависимости от ряда параметров исходного состояния пациентов, что послужило основой для разработки общей концепции пациентоориентированного подхода к применению лекарственных средств с цитопротекторной активностью у пациентов с ИБС. Согласно указанной концепции, индивидуальная реактивность организма пациента с ИБС на введение препарата метаболического ряда зависит от исходного состояния функциональной системы адаптации, которое можно определить по показателю активности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем (соотношение кортизол/инсулин, цАМФ/цГМФ сыворотки крови, eNOS, iNOS лизата эритроцитов) и по степени сохранности структуры и функции эффекторных органов. Препараты, стимулирующие энергетический обмен в клетках, целесообразно назначать только при наличии исходного гипозергоза, сниженной активности митохондрий, в фазу активации либо резистентности общего адаптационного синдрома при сохранении резервов к энергетической адаптации, короткими курсами. **Заключение.** Разработана общая концепция пациентоориентированного подхода к применению лекарственных средств с цитопротекторной активностью у пациентов с ИБС, согласно которой метаболические корректоры следует назначать короткими курсами при условии сохранения индивидуальных резервов к энергетической адаптации у пациентов с исходным гипозергозом митохондрий в фазу активации или резистентности общего адаптационного синдрома.

Ключевые слова: цитопротекция; метаболические корректоры; триметазидин; мельдоний; цитофлавин; пациентоориентированный подход; ишемическая болезнь сердца; общий адаптационный синдром; лечение

Для цитирования: Хохлов А. Л., Ромащенко О. В., Румбешт В. В., Алфёров П. К., Грищенко Н. Д., Горбач Т. В., Кукес В. Г. Общая концепция пациентоориентированного подхода к применению лекарственных средств с цитопротекторной активностью у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(3):1–14. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0019>

Поступила: 25.06.2023 г. Принята: 28.06.2023 г. Опубликовано: 10.09.2023 г.

The general concept of a patient-oriented approach to the use of drugs with cytoprotective activity in patients with coronary heart disease

A. L. Khokhlov¹ , O. V. Romashchenko^{1,2} , V. V. Rumbesht² , P. K. Alferov² , N. D. Grishchenko², T. V. Gorbach³ , V. G. Kukes⁴

¹ - Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

² - Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

³ - Kharkov National Medical University, Kharkov, Ukraine

⁴ - First Moscow State Medical University named by I.I. Sechenov, Moscow, Russian Federation

Abstract

The purpose of the study: to develop a general concept of a patient-oriented approach to the use of drugs with cytoprotective activity in patients with coronary heart disease (CHD). **Materials and methods.** Examination of 60 patients with CHD: stable angina pectoris of I-III functional classes was performed. According to the standard general clinical methods for verifying the diagnosis were used: ECG, Doppler echocardiography, coronary angiography, lipid profile, complete blood count, coagulogram, renal, hepatic complex. Also the condition of stress-realizing and stress-limiting systems of the functional system of adaptation was deeply examined in patients: determination of the level of personal anxiety by the method of questioning, determination of the concentration of cortisol, insulin, cAMP and cGMP in blood serum by the method of enzyme immunoassay; determination of the endothelial and inducible nitric oxide synthase levels in erythrocyte lysate by the method of enzyme immunoassay; the study of ATP and ADP concentrations in blood serum and erythrocytes, also the study of 2,3-DPG concentration in erythrocytes by spectrophotometric methods. The individual reactivity of blood leukocytes' mitochondria of patients was estimated in vitro under the influence of metabolic drugs (trimetazidine, meldonium, cytoflavin) by confocal microscopy according to the technique developed and patented by us (mitochondria were stained with pyrene). The materials were processed statistically. **Results.** Two variants of the leukocyte mitochondrial response in patients with CHD to the introduction of metabolic correctors in vitro were found — in the form of their activation or inhibition, depending on numerous parameters of the initial state of patients, which served as the basis for the development of a general concept of a patient-oriented approach to the use of drugs with cytoprotective activity in patients with coronary heart disease. According to this concept, the individual reactivity of a patient with CHD to the administration of a metabolic drug depends on the initial state of the functional adaptation system, which can be determined by the activity of stress-realizing and stress-limiting systems (cortisol/insulin ratio, serum cAMP/cGMP, eNOS, iNOS of erythrocyte lysate) and by the degree of preservation of the structure and function of effector organs. It is appropriate to prescribe drugs that stimulate energy metabolism in cells only to patients with initial hypoergosis, reduced mitochondrial activity at the phases of activation or resistance of the general adaptation syndrome, while maintaining reserves for energy adaptation, by short courses. **Conclusion.** A general concept of a patient-oriented approach to the use of drugs with cytoprotective activity in patients with coronary artery disease has been developed, according to which metabolic correctors should be prescribed in short courses, provided that individual reserves for energy adaptation are preserved in patients with initial mitochondrial hypoergosis in the activation or resistance phase of the general adaptation syndrome.

Keywords: cytoprotection; metabolic correctors; trimetazidine; meldonium; cytoflavin; patient-oriented approach; coronary heart disease; general adaptation syndrome; treatment

For citation: Khokhlov AL, Romashchenko OV, Rumbesht VV, Alferov PK, Grishchenko ND, Gorbach TV, Kukes VG. The general concept of a patient-oriented approach to the use of drugs with cytoprotective activity in patients with coronary heart disease. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(3):1–14. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0019>

Received: 25.06.2023. **Accepted:** 28.06.2023. **Published:** 10.09.2023.

Актуальность

Кардиоцитопротекторам традиционно отводится второстепенная роль в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца [1, 2]. В последних клинических рекомендациях Европейского и Всероссийского обществ кардиологов по лечению пациентов с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС) триметазидин относится ко IIa классу рекомендаций, т. е. имеющиеся данные свидетельствуют преимущественно о пользе и эффективности лечебного воздействия [2]. Препараты «философского», «непонятного», «неоднозначного» типа действия за рубежом применяются исключительно редко (менее, чем у 1% больных), поскольку в крупномасштабных исследованиях они не показали своего влияния на прогноз больных. В нашей стране и в других странах постсоветского пространства, напротив, данная группа лекарственных средств не оставляет равнодушными ни пациентов, ни врачей, поскольку в реальной клинической практике нередко показывают свою эффективность и безопасность [3–5]. С нашей точки зрения, отсутствие популя-

ционного эффекта у кардиоцитопротекторов объясняется необходимостью пациентоориентированного подхода к применению данной группы лекарственных средств, с учётом особенностей исходного соматического состояния пациента [6–9].

Экс-президент Европейского общества кардиологов Роберто Феррари предложил «бриллиантовый подход» к выбору лекарственных препаратов при лечении пациентов со стабильной стенокардией напряжения [10]. Смысл бриллиантового подхода заключается в необходимости учёта целого ряда индивидуальных особенностей пациента при выборе лекарственных препаратов: характер основного и сопутствующих заболеваний, наиболее вероятный механизм развития коронарной недостаточности и другие факторы, что может иметь для конкретного пациента гораздо большее значение, нежели класс рекомендаций и уровень доказательства действия лекарства [10].

Известные факторы персонализации фармакотерапии, по сути, отражают состояние адаптации

онных механизмов пациентов, и потому в основу индивидуализации лечения, прежде всего, следует положить изучение функциональной системы адаптации [11].

Важную роль в изучении процессов адаптации сыграли научные исследования, выполненные Меерсоном Ф.З., Архипенко Ю.В., Белкиной Л.М., Голубевой Л.Ю., Капелько В.И., Ларионовым Н.П., Малышевым В.В., Малышевым И.Ю., Манухиной Е.Б., Марковской Г.И., Новиковой Н.А., Павловой В.И., Пшенниковой М.Г., Радзиевским С.А., Рожицкой И.И., Салтыковой В.А., Явич М.П., Малой Л.Т., Крыжановской И.И., Никоновым В.В., Фролькисом В.В., Коркушко О.В., Маликовым Н.В., Паниным Л.Е., Кокун О.М., Радченко О.М., Гаркави Л.Х., Квакиной Е.Б., Уколовой М.А., Виноградовым В.В., Фурдуй Ф.И., Хайдарлиу С.Х., Swynghedauw В. и др. [11-27].

Система адаптации — это функциональная система, обеспечивающая приспособление организма к изменениям внешней и внутренней среды.

Систему адаптации можно представить в виде многоуровневой системы регуляции физиологических и метаболических функций в организме (см. рис. 1) [20].



Рис. 1. Система адаптации (адапт. по Панину Л.Е. [20])

В сохранении единства организма и его гомеостаза определяющую роль играет нервная (центральная, вегетативная) и эндокринная системы. Вегетативной нервной системе, в первую очередь её симпатической части, отводится роль главного фактора в срочной мобилизации защитных сил организма для восстановления нарушенного равновесия [17].

Значение эндокринной системы и гормональных влияний заключается в формировании приспособительных реакций в ответ на различные изменения внутренней среды. При этом гормональные влияния обеспечивают долгосрочные реакции и рассчитаны на длительное время. Второй иерар-

хический уровень системы адаптации представлен блоком морфофункциональных и гомеостатических систем (рис. 1). Примером морфофункциональных систем являются сердечно-сосудистая, дыхательная, пищеварительная, мочевыделительная, иммунная системы и некоторые другие. Гомеостатические системы поддерживают постоянство внутренней среды, определённых жизненно важных её параметров, таких как pH, температура, давление, концентрация солей, энергетический потенциал и многие другие.

В специализированных высокодифференцированных клетках организма совершаются различные виды физиологической работы. В этом смысле клетка — это тоже морфофункциональная система [20].

Третий блок системы адаптации — метаболический (см. рис. 1). В результате множества преобразований и регуляторных влияний на клетку, внутри неё происходит изменение метаболизма с целью наиболее экономного извлечения энергии в сложившейся ситуации. Энергетическое обеспечение адаптационных реакций — это очень сложный биохимический процесс, характеризующийся определённой фазовостью: на первом этапе развития адаптационных изменений энергетический потенциал биосистемы восстанавливается за счёт свободной энергии углеводов, на конечном этапе — за счёт свободной энергии жиров. Между этими двумя состояниями существует фазовый переход, в процессе которого энергетический обмен биосистемы окончательно переключается с «углеводного» типа на «жировой» [20].

Внутриклеточными регуляторами энергетического гомеостаза являются фосфатный потенциал, степень восстановленности пиридиновых нуклеотидов, соотношение циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и др. Циклические нуклеотиды, как известно, являются вторичными мессенджерами и опосредуют гормональные влияния на клетку [25].

Гормональная регуляция энергетического обмена подробно представлена в монографии Панина Л.Е. [20], гормональная регуляция адаптационных реакций — в монографии Виноградова В.В. [12].

В зависимости от фаз общего адаптационного синдрома, который реализуется в процессе прогрессирования заболевания, изменяется энергетический обмен в клетках. Хазанов В.А. предложил, независимо от специфики патологии, выделять фазные состояния системы энергопродукции, соответствующие фазам тревоги, резистентности и истощения общего адаптационного синдрома [28], этой позиции придерживаются и другие авторы [29]. Резервы к энергетической адаптации строго индивидуальны, что объясняет разную приверженность

к препаратам, влияющим на энергетический обмен, и обосновывает необходимость разработки пациентоориентированного подхода к использованию препаратов с цитопротекторной активностью, чему и посвящено настоящее исследование.

Цель исследования. Целью настоящего исследования явилась разработка общей концепции пациентоориентированного подхода к применению лекарственных средств с цитопротекторной активностью у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Материалы и методы исследования

Для достижения цели нами были обследованы 60 пациентов с ИБС: стабильной стенокардией напряжения I-III ФК, которые находились на лечении в отделении кардиологии №1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа. Пациенты были комплексно обследованы согласно стандарта с применением общеклинических методов верификации диагноза — ЭКГ, эхокардиография, коронароангиография, липидный профиль, общий анализ крови, коагулограмма, почечный, печёночный комплекс и др. Кроме того, проводили оценку психологического профиля личности методом анкетирования по показателям личностной и ситуативной тревожности (Спилбергера Ч.Д., Ханина Ю.Л.); оценивали состояние гуморальных стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем путём исследования концентрации кортизола, инсулина, цАМФ и цГМФ в сыворотке крови; уровней эндотелиальной и индуцибельной синтазы окиси азота в лизате эритроцитов методом иммуноферментного анализа на аппарате BioRad с помощью наборов реактивов фирмы «Биохим-мак». Оценивали метаболический профиль пациентов по концентрации АТФ и АДФ в сыворотке крови и эритроцитах, 2,3-ДФГ в эритроцитах спектрофотометрическими методами.

Для определения индивидуальной реактивности митохондрий пациентов под действием препаратов метаболического ряда в пробах *in vitro* проводили анализ 60 образцов крови обследованных нами больных с ИБС по разработанной и запатентованной нами методике [30], общая схема которой заключается в следующем:

1. лейкоциты крови отбирали в асептических условиях, смешивали с питательной средой RPMI-1640 с глутамином (НПП «ПанЭко», Россия), помещали в лунки для исследования под микроскопом;
2. в лунки помещали различные лекарственные препараты в терапевтических концентрациях — триметазидин, мельдоний, цитофлавин, оставляя контрольные лунки без добавления лекарств;

3. пробы инкубировали в течение 3-х часов в CO₂ инкубаторе с 5%-ым содержанием CO₂ при температуре 37°C;
4. препараты окрашивали флуоресцентным красителем пиреном в темноте в течение 30 минут, который при длине волны 460 нм позволяет оценить структурно-функциональное состояние мембран энергетической системы клетки;
5. результаты оценивали при помощи конфокального лазерного сканирующего микроскопа Nikon Eclipse Ti (Япония). Сканирование осуществляли при длине волны 460 нм. Для визуализации изображения использовали специализированную программу Nikon C1. Анализировали 3000 клеток.

Полученные данные предварительно были разделены на количественные, порядковые и качественные показатели. В дальнейшем, в зависимости от вида показателей применялись следующие статистические методы, принимая во внимание статистическую значимость их результатов. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Для показателей, имеющих распределение близкое к нормальному, в дальнейшем осуществляли расчёт среднего арифметического значения, стандартного (среднеквадратического) отклонения и ошибки среднего, как отношения стандартного отклонения к квадратному корню из количества анализируемых значений. Эти результаты по тексту представляются в форме «среднее $\pm$ ошибка среднего».

Для количественных показателей, имеющих распределение отличное от нормального, а также для порядковых показателей рассчитывали среднее значение, медиану, 25 и 75% квартили. Эти результаты по тексту представляются в форме «среднее / медиана (25% квартиль; 75% квартиль)».

Различие между двумя группами независимых наблюдений по количественному показателю, имеющему распределение близкое к нормальному, оценивали по *t*-критерию Стьюдента.

Характер взаимосвязей между факторами оценивали методом регрессионного анализа и трёхмерного плоттинга.

При проведении расчётов использовали программы Microsoft Excel 2016 и SPSS for Windows 11.0 [31, 32].

Результаты и их обсуждение

Обнаружили два варианта реагирования митохондрий лейкоцитов пациентов с ИБС на введение метаболических корректоров — в виде их активации либо угнетения. У одного и того же пациента



наблюдалась различная реакция митохондрий на введение разных лекарственных препаратов метаболического ряда.

Проводили сравнительный анализ между группами пациентов, у которых введение метаболического корректора вызывало активацию или угнетение функциональной активности митохондрий. Критерием разделения больных на группы явился показатель прироста флюоресценции митохондрий

после введения препаратов (краситель — пирен): для триметазидина (табл. 1 и 2), мельдония (табл. 3 и 4) и цитофлавина (табл. 5 и 6). При значении показателя прироста флюоресценции митохондрий после введения препарата >0 делали вывод об активации митохондрий, а при значении прироста флюоресценции <0 делали вывод об угнетении митохондрий под влиянием лекарственного препарата. Получили следующие результаты:

Таблица 1. Влияние триметазидина на митохондрии человека

Показатель	Активирует митохондрии, n=29	Угнетает митохондрии, n=31
Микроальбуминурия, г/л	0,015±0,006***	0,175±0,015***
АСТ, МЕ	23,38±1,42*	29,78±1,54*
Калий крови, ммоль/л	4,31±0,11*	4,73±0,14*
Суммарный вольтаж зубца R в стандартных отведениях, мм	21,09±1,84**	14,50±1,22**
Соотношение кортизол/инсулин сыворотки крови	0,27±0,07*	0,96±0,23*
Соотношение цАМФ/цГМФ сыворотки крови	2,25±2,25	12,89±5,21
Уровень eNOS в лизате эритроцитов, пг/мл	1481,01±524,65	393,14±107,67
АДФ эритроцитов, мкмоль/л	315,29±4,96*	300,55±4,06*
2,3ДФГ эритроцитов, мкмоль/мл	6,08±0,13**	6,64±0,13**

Примечание. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента * $p<0,05$; ** $p<0,01$; *** $p<0,001$.

Таблица 2. Влияние триметазидина на митохондрии человека

Показатель	Активирует митохондрии, n=29	Угнетает митохондрии, n=31
Флюоресценция митохондрий, окраска пиреном, усл. ед.	267,99/249,20 (181,10; 338,90)***	463,56/437,00 (367,25; 517,65)***

Примечания: Числитель — среднее арифметическое, знаменатель — медиана, 25% и 75% квартиль. Достоверность различий оценивали по U-критерию Манна-Уитни * $p<0,05$; *** $p<0,001$.

Обнаружили следующие условия активации митохондрий под влиянием триметазидина: нормальная функция печени и почек, средний уровень калия в крови, нормальный вольтаж на ЭКГ, низкие значения соотношений кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови, высокий уровень эндотелиальной синтазы окиси азота в лизате эритроцитов, исходно низкая активность митохондрий, наличие признаков гипоксии при достаточном количестве энергетических субстратов (АДФ), небольшая степень тканевой гипоксии по значению 2,3ДФГ эритроцитов в исходном статусе. Введение

триметазидина влечёт за собой угнетение митохондрий при условии: нарушения функции печени и почек, тенденции к повышению уровня калия в крови, наличия признаков миокардиодистрофии на ЭКГ, высоких показателей соотношений кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови, низкого уровня эндотелиальной синтазы окиси азота в лизате эритроцитов, исходно высокой активности митохондрий с отсутствием признаков гипоксии и выраженной тканевой гипоксии по значению 2,3ДФГ эритроцитов в исходном статусе.

Таблица 3. Влияние мельдония на митохондрии человека

Показатель	Активирует митохондрии, n=28	Угнетает митохондрии, n=32
Микроальбуминурия, г/л	0,015±0,006***	0,175±0,015***
Креатинин крови, ммоль/л	85,48±3,06	95,29±4,34
АСТ, МЕ	23,60±1,22**	31,00±1,21**

Показатель	Активирует митохондрии, n=28	Угнетает митохондрии, n=32
Суммарный вольтаж зубца R в стандартных отведениях, мм	19,42±1,51	15,40±1,69
КАГ: ПМЖА, уровень стенозирования, %	35,83±9,49*	70,00±9,89*
Кортизол/инсулин сыворотки крови	0,37±0,11	0,99±0,23
цАМФ/цГМФ сыворотки крови	3,11±1,56	14,91±6,20
Уровень eNOS в лизате эритроцитов, пг/мл	1876,92±726,56	440,01±94,59
АДФ эритроцитов, мкмоль/л	312,83±4,95	302,25±4,44
2,3ДФГ эритроцитов, мкмоль/мл	6,17±0,14*	6,55±0,11*
Примечание. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.		

Таблица 4. Влияние мельдония на митохондрии человека		
Показатель	Активирует митохондрии, n=28	Угнетает митохондрии, n=32
Стадия ХСН	1,52/2,00 (1,00; 2,00)	1,11/1,50 (0,00; 2,00)
ФК ХСН по NYHA	2,12/3,00 (1,50; 3,00)**	1,32/2,00 (0,00; 2,00)**
Флюоресценция митохондрий, окраска пиреном, усл. ед.	286,32/268,85 (180,25; 379,93)***	441,16/435,55 (333,13; 517,18)***
Примечания. Числитель – среднее арифметическое; знаменатель – медиана; 25% и 75% квартиль. Достоверность различий оценивали по U-критерию Манна-Уитни *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.		

Обнаружили следующие условия активации митохондрий под действием мельдония: наличие прогрессирующей хронической сердечной недостаточности, нормальная функция печени и почек, нормальный вольтаж на ЭКГ (отсутствие миокардиодистрофии), небольшая степень стеноза коронарных артерий, низкие значения соотношений кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови, высокий уровень эндотелиальной синтазы окиси азота в лизате эритроцитов, исходно низкая активность митохондрий, наличие признаков гипоксии при достаточном количестве энергетических субстратов (АДФ), небольшая степень тканевой гипоксии по значению 2,3ДФГ эритроцитов

в исходном статусе. Мельдоний способен угнетать митохондрии в тестах *in vitro* при наличии следующих условий: начальные стадии ХСН, тенденция к нарушению функции печени и почек, тенденция к развитию миокардиодистрофии по данным ЭКГ, существенная степень стеноза коронарных артерий, признаки миокардиодистрофии на ЭКГ, высокие показатели соотношений кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови, низкий уровень эндотелиальной синтазы окиси азота в лизате эритроцитов, исходно высокая активность митохондрий с отсутствием признаков гипоксии и выраженная тканевая гипоксия по значению 2,3ДФГ эритроцитов в исходном статусе.

Таблица 5. Влияние цитофлавина на митохондрии человека		
Показатель	Активирует митохондрии, n=20	Угнетает митохондрии, n=40
Суммарный вольтаж зубца R в стандартных отведениях, мм	22,75±2,79**	14,71±1,16
Кортизол/инсулин сыворотки крови	0,25±0,09*	0,96±0,23*
цАМФ/цГМФ сыворотки крови	2,25±2,25	12,89±5,21
Уровень eNOS в лизате эритроцитов, пг/мл	1959,17±773,66	395,72±90,55
АДФ эритроцитов, мкмоль/л	315,77±6,24*	300,39±3,78*
2,3ДФГ эритроцитов, мкмоль/мл	6,16±0,15*	6,61±0,12*
Примечание. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.		

Таблица 6. Влияние цитофлавина на митохондрии человека

Показатель	Активирует митохондрии, n=20	Угнетает митохондрии, n=40
ЭКГ: наличие признаков гипертрофии ЛЖ, баллы	0,32/0,00 (0,00; 0,63)	0,57/0,00 (0,00; 1,00)
Флюоресценция митохондрий, окраска пиреном, усл. ед.	242,15/234,60 (177,70; 319,60)***	430,32/413,80 (330,95; 474,35)***

Примечания. Числитель — среднее арифметическое, знаменатель — медиана, 25% и 75% квартиль. Достоверность различий оценивали по U-критерию Манна-Уитни * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

Условиями активации митохондрий под влиянием цитофлавина в тестах *in vitro* явились: нормальный вольтаж на ЭКГ, низкие значения соотношений кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови, высокий уровень эндотелиальной синтазы окиси азота в лизате эритроцитов, исходно низкая активность митохондрий, наличие признаков гипогергоза при достаточном количестве энергетических субстратов (АДФ) и небольшая степень тканевой гипоксии по значению 2,3ДФГ эритроцитов в исходном статусе. Условиями угнетения митохондрий под влиянием цитофлавина явились: признаки миокардиодистрофии по данным ЭКГ, высокие показатели соотношений кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови, низкий уровень эндотелиальной синтазы окиси азота в лизате эритроцитов, исходно высокая активность митохондрий с отсутствием признаков гипогергоза и выраженная тканевая гипоксия по значению 2,3ДФГ эритроцитов в исходном статусе.

Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии некой общности в характере реагирования митохондрий на введение метаболитических кор-

ректоров *in vitro* в зависимости от ряда параметров исходного состояния пациентов. Последнее послужило основой разработки общей концепции пациентоориентированного подхода к применению лекарственных средств с цитопротекторной активностью у пациентов с ИБС. Данная концепция базируется на понятиях функционирования системы адаптации и общего адаптационного синдрома, подробно описанных во вступлении к данной статье.

В нашей работе были изучены различные звенья многоуровневой системы адаптации и обнаружен нелинейный волнообразный характер их взаимосвязей. Так, показатель напряжённости центральной нервной системы — личностная тревожность — взаимосвязан с показателями эндокринной регуляции — кортизол/инсулин сыворотки крови и активности митохондрий — величина флюоресценции (окраска пиреном) (рис. 2).

Характер взаимосвязей описывается полиномиальным графиком 6 степени. Между величиной личностной тревожности и соотношением кортизол/инсулин сыворотки крови уравнение регрессии имеет следующий вид: $y = -0,0139x^6 + 0,0692x^5 + 1,0865x^4 - 9,0391x^3 + 21,93x^2 - 21,632x + 53,793$, $R^2 = 0,1862$; между личностной тревожностью и величиной флюоресценции митохондрий $y = -1E-05x^6 + 0,0027x^5 - 0,3098x^4 + 17,944x^3 - 553,07x^2 + 8444,7x - 47809$, $R^2 = 0,1776$; между соотношением кортизол/инсулин и величиной флюоресценции митохондрий $y = 10,433x^6 - 238,72x^5 + 1744,3x^4 - 5011,5x^3 + 5858x^2 - 2461,8x + 649,78$, $R^2 = 0,4624$.

Между показателем эндокринной регуляции — соотношением кортизол/инсулин сыворотки крови — существуют нелинейные связи с показателями активности митохондрий и соотношением внутриклеточных мессенджеров цАМФ/цГМФ (рис. 3).

Из рис. 3 видно, что высокие значения соотношения кортизол/инсулин ассоциируются с высокими показателями соотношения цАМФ/цГМФ и высокой активностью митохондрий. И, наоборот, низкие значения кортизол/инсулин соответствуют низким значениям цАМФ/цГМФ и сниженной активности митохондрий. Взаимосвязи описываются полиномиальными графиками 6 степени и имеют следующий вид: между показателями кортизол/инсулин и цАМФ/

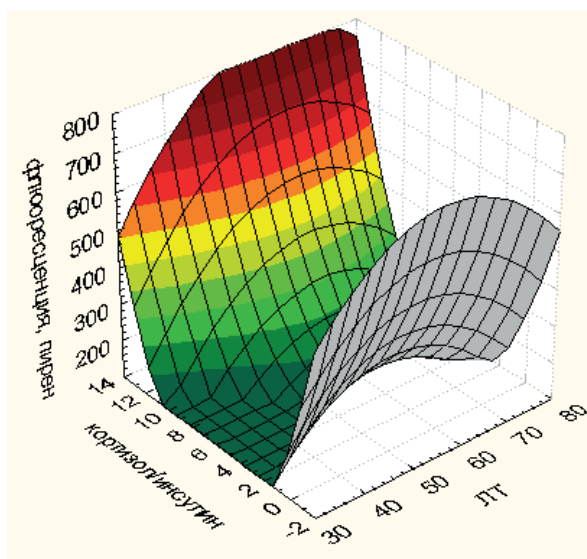


Рис. 2. Взаимосвязь между показателями личностной тревожности, соотношением кортизол/инсулин сыворотки крови и величиной флюоресценции митохондрий

цГМФ сыворотки крови $y = 1E-08x^6 - 2E-05x^5 + 0,0012x^4 - 0,032x^3 + 0,3496x^2 - 1,2096x + 1,4836$, $R^2 = 0,293$; между показателем цАМФ/цГМФ сыворотки крови и величиной флюоресценции митохондрий $y = 1E-13x^6 - 1E-10x^5 - 2E-08x^4 + 7E-05x^3 - 0,0335x^2 + 5,7536x - 311,64$, $R^2 = 0,3234$; между соотношением кортизол/инсулин и величиной флюоресценции митохондрий $y = 10,433x^6 - 238,72x^5 + 1744,3x^4 - 5011,5x^3 + 5858x^2 - 2461,8x + 649,78$, $R^2 = 0,4624$.

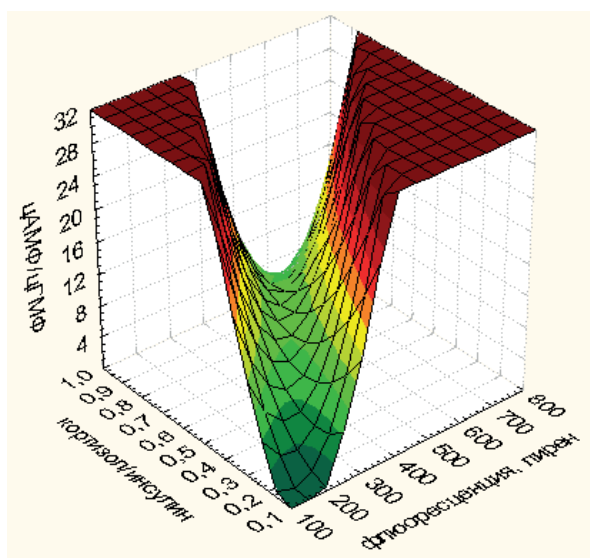


Рис. 3. Взаимосвязь между соотношением кортизол/инсулин сыворотки крови, цАМФ/цГМФ сыворотки крови и величиной флюоресценции митохондрий

Состояние эндокринной регуляции функций имеет своё отражение на показателях поражения органов-мишеней у пациентов с ИБС (см. рис. 4).

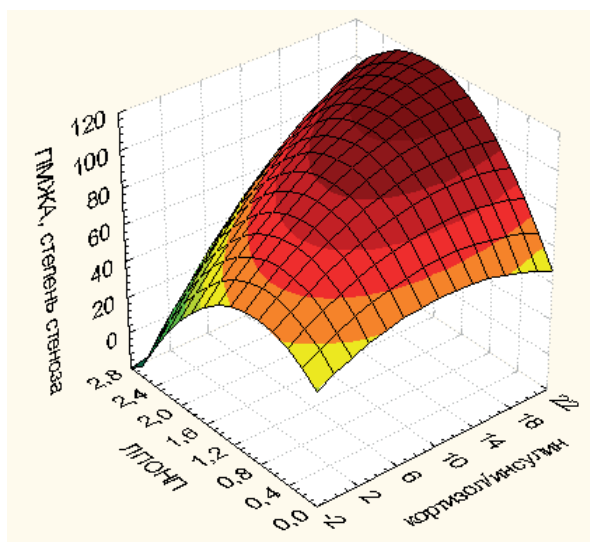


Рис. 4. Взаимосвязь между показателями соотношения кортизол/инсулин сыворотки крови, уровнем ЛПОНП и степенью стеноза ПМЖА

Так, высокие значения соотношения кортизол/инсулин соответствуют высоким уровням липопротеидов очень низкой плотности в крови и максимальным значениям степени стеноза правой межжелудочковой артерии. Характер взаимосвязей нелинейный, между соотношением кортизол/инсулин и степенью стеноза ПМЖА уравнение регрессии имеет вид $y = 0,7192x^6 - 10,859x^5 + 59,204x^4 - 147,16x^3 + 186,72x^2 - 124,68x + 90,57$, $R^2 = 0,1478$.

Соотношение внутриклеточных мессенджеров цАМФ/цГМФ имеет достоверную взаимосвязь с показателями поражения органов-мишеней у пациентов с ИБС (см. рис. 5).

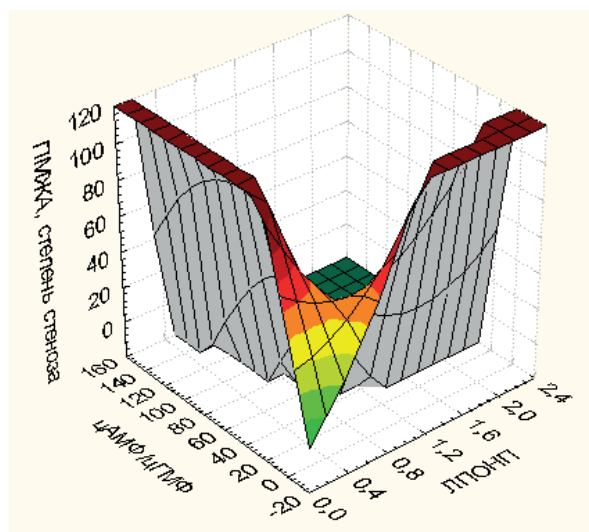


Рис. 5. Взаимосвязь между показателями соотношения цАМФ/цГМФ сыворотки крови, уровнем ЛПОНП и степенью стеноза ПМЖА

Высокая степень стеноза правой межжелудочковой коронарной артерии (которая, по нашим данным раньше всего и чаще всего поражается у пациентов со стабильной стенокардией напряжения) ассоциируется с высокими значениями соотношения цАМФ/цГМФ сыворотки крови и с высоким уровнем атерогенных липопротеидов очень низкой плотности. И, напротив, низкие значения цАМФ/цГМФ и ЛПОНП ассоциируются с отсутствием стеноза ПМЖА.

Между показателями эндокринной регуляции функций, степенью тканевой гипоксии и активностью митохондрий существуют достоверные нелинейные взаимосвязи, что показано на рис. 6.

Высокие значения соотношения кортизол/инсулин сыворотки крови ассоциируются с высоким уровнем флюоресценции митохондрий и с высоким содержанием 2,3ДФГ в эритроцитах, что отражает состояние перерактивации митохондрий при высокой степени тканевой гипоксии и преобладающей активности стресс-реализующих систем. Второй

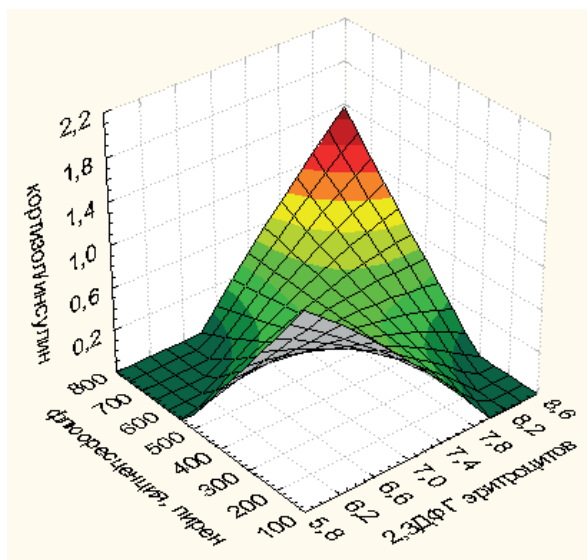


Рис. 6. Взаимосвязь между показателями соотношения кортизол/инсулин сыворотки крови, содержанием 2,3ДФГ в эритроцитах и величиной флуоресценции митохондрий

пик соотношения кортизол/инсулин приходится на средние значения флуоресценции митохондрий и низкие — 2,3ДФГ, т. е. сбалансированное состояние стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем ассоциируется со средней активностью митохондрий и низкой степенью тканевой гипоксии. Взаимосвязи описываются следующими уравнениями регрессии: между показателями соотношения кортизол/инсулин и 2,3ДФГ эритроцитов $y = 10,876x^6 - 466,86x^5 + 8332,1x^4 - 79137x^3 + 421870x^2 - 1E+06x + 1E+06$, $R^2 = 0,4983$; между соотношением кортизол/инсулин и величиной флуоресценции митохондрий $y = 10,433x^6 - 238,72x^5 + 1744,3x^4 - 5011,5x^3 + 5858x^2 - 2461,8x + 649,78$, $R^2 = 0,4624$; между флуоресценцией митохондрий и 2,3ДФГ эритроцитов $y = -1E-14x^6 + 3E-11x^5 - 3E-08x^4 + 1E-05x^3 - 0,0035x^2 + 0,4379x - 14,751$, $R^2 = 0,2602$.

Функциональное состояние стресс-лимитирующей системы оксида азота отражается на функциональной активности митохондрий (см. рис. 7).

Наиболее высокое напряжение стресс-лимитирующей системы оксида азота в виде высоких концентраций эндотелиальной синтазы NO обеспечивает эффективное функционирование митохондрий. Снижение концентрации эндотелиальной синтазы NO и повышение концентрации индуцибельной синтазы NO сопровождается нарушением функции митохондрий либо в сторону снижения их активности, либо в сторону их избыточной активации. Характер взаимосвязей нелинейный периодический, описывается полиномом 6 степени: между iNOS и eNOS уравнение регрессии $y = 4E-16x^6 - 3E-12x^5 + 6E-09x^4 - 6E-06x^3$

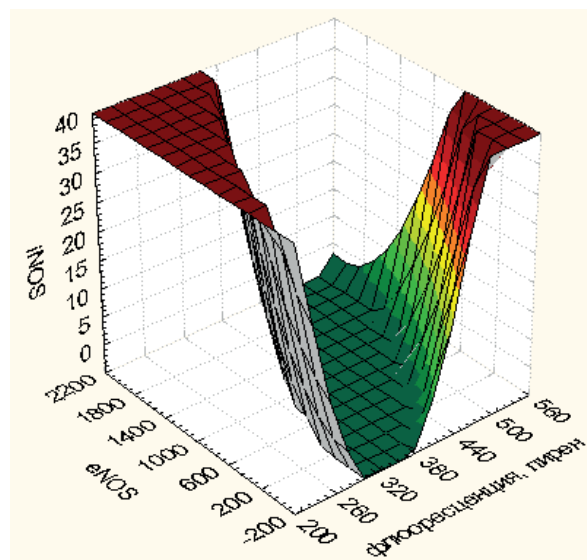


Рис. 7. Взаимосвязь между показателями концентраций индуцибельной синтазы оксида азота, эндотелиальной синтазы оксида азота в лизате эритроцитов и величиной флуоресценции митохондрий

$+ 0,0026x^2 - 0,2811x + 9,4157$, $R^2 = 0,8869$; между eNOS и величиной флуоресценции митохондрий $y = 1E-11x^6 - 3E-08x^5 + 3E-05x^4 - 0,0146x^3 + 3,2412x^2 - 300,74x + 7576$, $R^2 = 0,1016$; между iNOS и флуоресценцией митохондрий $y = 3E-11x^6 - 8E-08x^5 + 9E-05x^4 - 0,0477x^3 + 14,495x^2 - 2303,7x + 149493$, $R^2 = 0,787$. Степень достоверности взаимосвязей очень высокая, о чём свидетельствуют приведенные коэффициенты детерминации.

Волнообразный характер функционирования системы адаптации свидетельствует о протекании общего адаптационного синдрома в соответствии с фазами активации (тревоги), резистентности и истощения, описанных Селье Г. (см. рис. 8) [33].

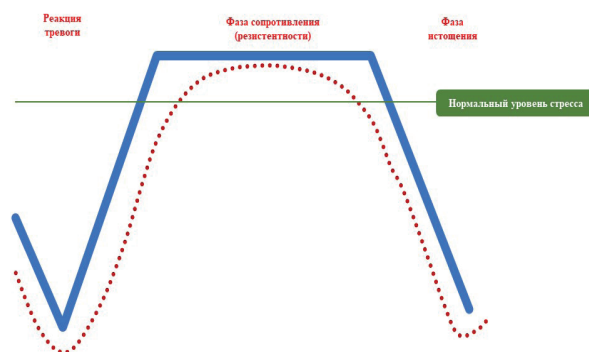


Рис. 8. Стадии общего адаптационного синдрома (по Селье Г.) [33]

Если аппроксимировать известную схему Селье Г., изображённую на рис. 8, то получится волнистая линия (обозначенная пунктиром), характер-

ная для описания взаимосвязей между различными звеньями функциональной системы адаптации, обобщенная в нашем исследовании (см. рис. 2-7).

Описанные механизмы регуляции энергетического обмена можно схематично изобразить на фоне классической схемы общего адаптационного синдрома Селье Г., обозначив изученные нами параметры стресс-системы (рис. 9).

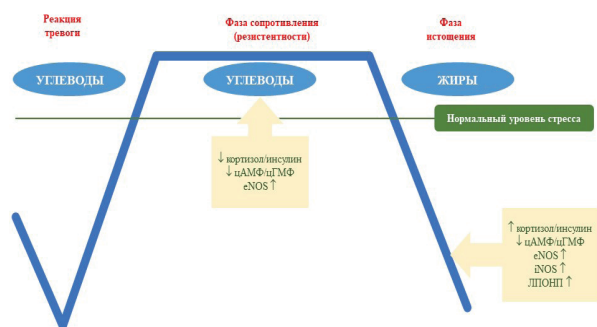


Рис. 9. Стадии общего адаптационного синдрома и их регуляторные факторы

В нашем исследовании показано, что метаболические корректоры активируют митохондрии при условии сбалансированного состояния стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем с повышением активности последних на уровне гуморальной регуляции и внутриклеточных мессенджеров (в виде низкого соотношения кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови), высоком уровне эндотелиальной синтазы окиси азота (признаке высокой напряженности стресс-лимитирующей системы окиси азота), низкой активности митохондрий, наличии признаков гипозергоза при достаточном количестве энергетических субстратов (АДФ) и небольшой степени тканевой гипоксии (невысоком значении 2,3ДФГ эритроцитов) в исходном статусе. Препараты метаболического ряда угнетают митохондрии при условии повышения активности стресс-реализующих систем при уменьшении активности стресс-лимитирующих на уровне гуморальной регуляции и внутриклеточных мессенджеров (в виде высокого соотношения кортизол/инсулин и цАМФ/цГМФ в сыворотке крови), низком уровне эндотелиальной синтазы окиси азота (признаке истощения мощности стресс-лимитирующей системы окиси азота), исходно высокой активности митохондрий при отсутствии признаков гипозергоза с истощением запасов энергетических субстратов (АДФ) и выраженной тканевой гипоксии (высоком значении 2,3ДФГ эритроцитов) в исходном статусе. Другими словами, метаболические корректоры активируют митохондрии в случае их назначения в фазу резистентности общего адаптационного

синдрома и угнетают — при их назначении в фазу истощения.

Наши результаты соответствуют положениям энергетической фармакологии Хазанова В.А. [28], который считает возможным эффект прекондicionирования под действием лекарственных средств только при условии наличия адаптационных резервов пациентов и на более обширной доказательной базе подтверждают выдвинутое нами ранее предположение о возможности реализации метаболических эффектов препаратов, корректирующих обмен веществ, только при условии сохранения резервов к адаптации [34].

Совершенно очевидно, что «переключатели» энергетического обмена с жирового типа на углеводный (триметазидин, мельдоний) целесообразно назначать только в «углеводные» фазы активации и резистентности общего адаптационного синдрома, в этом случае они проявляют адаптагенный эффект, который применительно к ишемии миокарда трактуется как эффект прекондicionирования [35-37]. Но в тоже время парциальные ингибиторы окисления жирных кислот (p-FOX inhibitors) нельзя назначать в фазу липидного обмена, т. к. они приводят к истощению энергетических ресурсов клетки, к деадаптации. Активатор аэробного гликолиза цитофлавин способен активировать митохондрии на начальных этапах развития заболевания, в фазу активации общего адаптационного синдрома, при наличии высоких резервов к адаптации.

Периодический характер взаимосвязей внутри функциональной системы адаптации свидетельствует о смене фаз общего адаптационного синдрома, растянутой во времени. Другие исследователи также наблюдали фазность развития заболевания [13, 20, 25], приводя доказательства того, что в процессе прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний реализуется общий адаптационный синдром соответственно фазам тревоги, резистентности и истощения, которые имеет смысл определять в клинической практике для оценки лечебных мероприятий [18, 19, 27]. Применительно к нашему исследованию можно сказать, что назначать метаболические корректоры можно только временно, курсово, но не постоянно, т. к. «попадание» метаболического корректора в противопоказанную фазу общего адаптационного синдрома влечёт за собой разрушительные последствия для клетки и вместо ожидаемого цитопротекторного эффекта возможно формирование цитотоксического действия.

Основные выводы

Можно выдвинуть следующие основные положения общей концепции пациентоориентированного подхода к применению лекарственных средств с цитопротекторной активностью у пациентов с ИБС:



1. Препараты метаболического ряда у пациентов с ИБС могут оказывать двойное действие: активировать либо угнетать митохондрии.
2. Индивидуальная реактивность организма пациента с ИБС на введение препарата метаболического ряда зависит от исходного состояния функциональной системы адаптации, которое можно определить по показателям активности стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем (соотношение кортизол/инсулин, цАМФ/цГМФ сыворотки крови, eNOS, iNOS лизата эритроцитов) и по степени сохранности структуры и функции эффекторных органов.
3. «Переключатели» энергетического обмена с жирового типа на углеводный (триметазидин, мельдоний) можно назначать только в «углеводные» фазы активации и резистентности, и нельзя — в «липидную» фазу истощения общего адаптационного синдрома.
4. Активатор аэробного гликолиза цитофлавин способен активировать митохондрии на начальных этапах развития заболевания, в фазу активации общего адаптационного синдрома, при наличии высоких резервов к адаптации.
5. Препараты, стимулирующие энергетический обмен в клетках, целесообразно назначать только при наличии исходного гипоксического и сниженной активности митохондрий, в противном случае

метаболические корректоры могут переактивировать митохондрии и сместить равновесность функциональной системы адаптации в сторону перехода от достигнутой фазы резистентности в фазу истощения общего адаптационного синдрома, что клинически проявится побочными эффектами, ухудшением состояния и иными признаками цитотоксичности.

6. Лекарственные препараты метаболического ряда следует назначать только короткими курсами, их постоянный приём может способствовать переактивации митохондрий, попаданию в противопоказанную фазу общего адаптационного синдрома с соответствующими проявлениями цитотоксичности в виде истощения адаптационных резервов и стимуляции прогрессирования заболевания.

Заключение

Таким образом, нами разработана общая концепция пациентоориентированного подхода к применению лекарственных средств с цитопротекторной активностью у пациентов с ИБС, согласно которой метаболические корректоры следует назначать короткими курсами при условии сохранения индивидуальных резервов к энергетической адаптации у пациентов с исходным гипоксическим митохондриальным синдромом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Хохлов А.Л. — общая концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование текста; Ромашенко О.В. — разработка дизайна исследования, набор материала, статистическая обработка данных, написание текста статьи; Румбешт В.В. — статистическая обработка материала, построение регрессионных моделей, рисунков трёхмерного плоттинга; Алферов П.К., Грищенко Н.Д. — набор клинического материала, обследование пациентов; Горбач Т.В. — выполнение исследований крови методами иммуноферментного анализа и другими биохимическими методами; Кукес В.Г. — разработка общей идеи пациентоориентированного подхода к использованию лекарственных препаратов метаболического ряда.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read, and approved the final version of the article before publication. Khokhlov AL — general concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, text editing; Romashchenko OV — development of research design, collection of material, statistical data processing, writing the text of the article; Rumbesht VV — statistical processing of the material, construction of regression models, 3D plotting drawings; Alferov PK, Grishchenko ND — a set of clinical material, examination of patients; Gorbach TV — performing blood tests using enzyme immunoassay and other biochemical methods; Kukes VG — development of the general idea of a patient-oriented approach to the use of metabolic drugs.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Председатель Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: al460935@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

РИНЦ AuthorID: 467731

Ромашенко Олеся Викторовна — к. м. н., доцент, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета Министерства образования Российской Федерации, Ярославль, Белгород, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: RomashenkoOV@gmail.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2496-5870>

РИНЦ AuthorID: 561440

Румбешт Вадим Валерьевич — к. тех. н., доцент, доцент кафедры математического и программного обеспечения информационных систем Института инженерных и цифровых технологий Белгородского государственного национального исследовательского университета Министерства образования Российской Федерации, Белгород, Российская Федерация

e-mail: Rumbesht@bsu.edu.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-5622-6525>

РИНЦ AuthorID: 423743

Алфёров Пётр Константинович — к. м. н., доцент, заслуженный врач РФ, заведующий отделением кардиологии №1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа Министрства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры госпитальной терапии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета Министерства образования Российской Федерации, Белгород, Российская Федерация

e-mail: Alferov@bsu.edu.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-4336-0017>

ABOUT THE AUTHORS

Alexander L. Khokhlov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Rector and Head of the Pharmacology and Clinical Pharmacology Department of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chairman of the Ethics Council under the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: al460935@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

RSCI AuthorID: 467731

Olesya V. Romashchenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Pharmacology and Clinical Pharmacology Department of Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; Associate Professor of the Internal Diseases Propaedeutics Department of Medical Institute in Belgorod State National Research University of the Ministry of Education of the Russian Federation, Yaroslavl, Belgorod, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: RomashenkoOV@gmail.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-2496-5870>

RSCI AuthorID: 561440

Vadim V. Rumbesht — Candidate of Technical Sciences, Associate Professor of the Mathematical and Software Information Systems Department of the Institute of Engineering and Digital Technologies in Belgorod State National Research University of the Ministry of Education of the Russian Federation, Belgorod, Russian Federation

e-mail: Rumbesht@bsu.edu.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-5622-6525>

RSCI AuthorID: 423743

Petr K. Alferov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Head of the Cardiology Department No. 1 of the Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph of the Ministry of Health of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute in Belgorod State National Research University of the Ministry of Education of the Russian Federation, Belgorod, Russian Federation

e-mail: Alferov@bsu.edu.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-4336-0017>

Грищенко Наталья Дмитриевна — к. м. н., доцент, врач-ординатор отделения кардиологии №1 Белгородской областной клинической больницы Святителя Иоасафа Министерства здравоохранения Российской Федерации, доцент кафедры госпитальной терапии Медицинского института Белгородского государственного национального исследовательского университета Министерства образования Российской Федерации, Белгород, Российская Федерация

e-mail: Grishchenko@bsu.edu.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-7267-1773>

Горбач Татьяна Викторовна — к. биол. н., доцент кафедры биохимии Харьковского национального медицинского университета Министерства здравоохранения Украины, Харьков, Украина

e-mail: tv.horbach@knmu.edu.ua

 <https://orcid.org/0000-0003-4819-7220>

Кукес Владимир Григорьевич — д. м. н., профессор, академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, почётный зав. кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.И. Сеченова, Москва, Российская Федерация

 <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>

РИНЦ AuthorID: 85590

Natalya D. Grishchenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Resident Physician of the Department of Cardiology No. 1 of the Belgorod Regional Clinical Hospital of St. Joasaph of the Ministry of Health of the Russian Federation, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy of the Medical Institute in Belgorod State National Research University of the Ministry of Education of the Russian Federation, Belgorod, Russian Federation

e-mail: Grishchenko@bsu.edu.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-7267-1773>

Tatyana V. Gorbach — Ph.D. in Biology, Associate Professor of the Department of Biochemistry in Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine;

e-mail: tv.horbach@knmu.edu.ua

 <https://orcid.org/0000-0003-4819-7220>

Vladimir G. Kukes — Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Worker of Science of the Russian Federation, Honorary Head of the Department of Clinical Pharmacology and Internal Diseases Propaedeutics of the First Moscow State Medical University named by I.I. Sechenov, Moscow, Russian Federation

 <https://orcid.org/0000-0002-5112-6928>

RSCI AuthorID: 85590

Литература/References

1. Лупанов В. П. антиишемический метаболический модулятор триметазидин в лечении ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2017;(2):119-124. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-119-124> [Lupanov V.P. antiischemic metabolic modulator trimetazidine in treatment of coronary heart disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2017;(2):119-124. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-2-119-124>]
2. Российское кардиологическое общество (РКО). Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. <https://doi.org/10.15829/29/1560-4071-2020-4076>
3. Прокофьева А. А., Савельева В. В. Кардиоцитопротекторы как перспективное направление улучшения энергообеспеченности миокарда. *Молодежь и наука: шаг к успеху*. 2020;220-223.
4. Прокофьева А. А. Принципы включения кардиоцитопротекторов в стандартные схемы лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Студенческий форум*. 2021;32-1:33-34.
5. Филиппова А. В., Переверзев А. П., Эбзеева Е. Ю., Остроумова О. Д., Милдронат. Синдром хронической усталости. *Медицинский алфавит*. 2020;(7):15-20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-15-20> [Filippova A.V., Pereverzev A.P., Ebzeeva E.Yu., Ostroumova O.D. Mildronate. Chronic
6. Ромашенко О. В. Персонализированные подходы к назначению триметазидина в качестве цитопротектора у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4532. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4532> [Romashchenko O.V. Personalized trimetazidine prescription as a cytoprotective agent in patients with coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4532. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4532>]
7. Ромашенко О. В. Возможность персонализированного использования цитофлавина в качестве цитопротектора при ишемической болезни сердца // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. — 2021. — 84(10):19-24. <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2021-84-10-19-24>
8. Romaschenko OV, Pokrovsky MV, Nadezhdin SV, et al. Personalized Approaches to the Use of the Antioxidant Ethoxidol in Patients with Coronary Heart Disease. *J Nanostruct*. 2022; 12(2):343-352. DOI: 10.22052/JNS.2022.02.011.
9. Romaschenko OV, Pokrovsky MV, Nadezhdin SV, et al. Personalized Approaches to the Use of the Antioxidant Ethoxidol in Patients with Coronary Heart Disease. *J Nanostruct*. 2022; 12(2):343-352. DOI: 10.22052/JNS.2022.02.011.



10. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, Manolis AJ, Marzilli M, Rosano GMC, Lopez-Sendon JL. Expert consensus document: A 'diamond' approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Feb;15(2):120-132. doi: 10.1038/nrcardio.2017.131. Epub 2017 Sep 7. PMID: 28880025.
11. Судаков К. В., Кукес В. Г., Хоманов К. Э., Жестовская А. С. Возможность восстановления функционального состояния адаптационных систем организма с применением методологии персонализированной медицины. *Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия*. 2013;2:3-5.
12. Виноградов В. В. Гормоны, адаптация и системные реакции организма. — Минск: Наука и техника, 1989. — 223с.
13. Гаркави Л. Х., Квакина Е. Б., Уколова М. А. Адаптационные реакции и резистентность организма. — Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовского ун-та, 1977. — 120с.
14. Коркушко О. В. Сердечно-сосудистая система и возраст: (клинико-физиологические аспекты). — М.: Медицина, 1983. — 176с.
15. Малышев И. Ю., Манухина Е. Б. Стресс, адаптация и оксид азота. *Биохимия*. 1998;63(7):992-1006.
16. Манухина Е. Б., Малышев И. Ю. Стресс-лимитирующая система оксида азота. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2000;(86)10:1283-1292.
17. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. — М.: Наука, 1981. — 280с.
18. Меерсон Ф.З. Адаптация, деадаптация и недостаточность сердца. — М.: Медицина, 1978. — 344с.
19. Никонов В. В. Стресс: современный патофизиологический подход к лечению. — Харьков: Консум, 2002. — 240с.
20. Панин Л. Е. Энергетические аспекты адаптации. — Л.: Медицина, 1978. — 189с.
21. Пшенинникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2000;4:21-31.
22. Пшенинникова М. Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии (продолжение). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2001;1:26-31.
23. Радченко О. М. Адаптаційні реакції, їх значення у клініці внутрішніх хвороб: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Киев, 2004. — 30с.
24. Фролькис В. В. Стресс-возраст-синдром. *Физиологический журнал*. 1991;37(3):3-11.
25. Фурдуй Ф. И. Физиологические механизмы стресса и адаптации при остром действии стресс-факторов. Кишинев: Штиинца, 1986. — 240с.
26. Хайдарлиу С. Х. Нейромедиаторные механизмы адаптации. Кишинев: Штиинца, 1989. — 180с.
27. Swynghedauw B., Rappaport L., Schwartz K. Heart failure as a disease of adaptation. Cardiac hypertrophy and failure / ed. by B. Swynghedauw. — London ; Paris, 1990. — P. 679-686.
28. Хазанов В. А. Фармакологическая регуляция энергетического обмена. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2009;72(4):61-64.
29. Лукьянова Л. Д., Дудченко А. М., Цыбина Т. А., Германова Э. Л. Регуляторная роль митохондриальной дисфункции при гипоксии и её взаимодействие с транскрипционной активностью. *Вестник Российской АМН*. 2007;2:3-13.
30. Ромашенко О. В. Патент РФ на изобретение №2578436 «Способ определения индивидуальной реактивности митохондрий человека под действием препаратов метаболического ряда в пробах in vitro» 25.02.2016.
31. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. — 2-е изд., перераб. и доп. — Киев: Морион, 2001. — 408с.
32. Петри А., Сэбин К. Наглядная медицинская статистика. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 168с.
33. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. — М.: Медгиз, 1960. — 254с.
34. Гейченко В. П., Курята А. В., Мужчиль (Ромашенко) О. В. Сердечная недостаточность. Механизмы развития, роль нарушений метаболизма и адаптации, стратегии лечения. — Днепрпетровск: ЧП «Лири ЛТД», 2007. — 216с.
35. Ларина В. Н. Мультисистемный эффект цитопротекции. *Consilium Medicum*. 2021;23(1): 93–98. DOI: 10.26442/20751753.2021.1.200732
36. Tsibulnikov SY, Maslov LN, Gorbunov AS, Voronkov NS, Boshchenko AA, Popov SV, Prokudina ES, Singh N, Downey JM. A Review of Humoral Factors in Remote Preconditioning of the Heart. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2019 Sep;24(5):403-421. doi: 10.1177/1074248419841632. Epub 2019 Apr 29. PMID: 31035796.
37. de Paula LJC, Uchida AH, Rezende PC, Soares P, Scudeler TL. Protective or Inhibitory Effect of Pharmacological Therapy on Cardiac Ischemic Preconditioning: A Literature Review. *Curr Vasc Pharmacol*. 2022;20(5):409-428. doi: 10.2174/1570161120666220819163025. PMID: 35986546.

Прогнозирование риска тромбоза постоянного сосудистого доступа

Староверов И. Н.^{1,2} , Нощенко Н. С.^{1,2} , Шубин Л. Б.² , Лончакова О. М.^{1,2} 

¹ - ГБУ здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница», Ярославль, Российская Федерация

² - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Цель: улучшить результаты хирургического лечения пациентов со сформированными первичными артериовенозными фистулами. **Материалы и методы:** проанализированы результаты лечения 168 пациентов с нативной артериовенозной радиоцефальной фистулой. Прослежены результаты лечения в сроки до 1 года. Пациенты разделены на 2 группы: 1 группа — пациенты, у которых в течение 1 года гемодиализа не возникло тромбоза артериовенозной фистулы, 2 группа — пациенты, у которых в течение первого года произошла дисфункция постоянного сосудистого доступа вследствие тромбоза. **Результаты:** в рамках, сформулированной цели, определены факторы с наибольшей степенью влияния на риск возникновения тромбоза во временные промежутки до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года. Однако не все они по своим характеристикам удовлетворяли условиям построения многомерной логистической регрессии и основанной на ней предсказательной модели. На основании выявленных факторов созданы прогностические модели, оценивающие риск возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа во временные промежутки до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года. **Заключение:** Формирование предсказательной модели с учётом множества факторов способно дать ответ на риск формирования тромбоза и определить пути его уменьшения.

Ключевые слова: постоянный сосудистый доступ; факторы риска тромбоза; гемодиализ; хроническая почечная недостаточность; артериовенозная фистула

Для цитирования: Староверов И. Н., Нощенко Н. С., Шубин Л. Б., Лончакова О. М. Прогнозирование риска тромбоза постоянного сосудистого доступа. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(3):15–24. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0020>

Поступила: 28.06.2023 г. Принята: 10.07.2023 г. Опубликовано: 10.09.2023 г.

Risk prediction for the thrombosis of permanent vascular access

I. N. Staroverov^{1,2} , N. S. Noshchenko^{1,2} , L. B. Shubin² , O. M. Lonchakova^{1,2} 

¹ - State healthcare institution of Yaroslavl region «Regional clinical hospital», Yaroslavl, Russian Federation

² - Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Aim: to improve surgical treatment results in patients with primary permanent vascular access. **Materials and methods:** the results of the treatment of 168 patients with native arteriovenous radiocephalic fistula were analyzed. The results of treatment within 1 year were tracked. According to the observation results, patients were divided into 2 groups: the 1st group — patients who did not develop thrombosis of an arteriovenous fistula for 1 year of hemodialysis, and the 2nd group — patients who had vascular access due to thrombosis during the first year. **Results:** the factors with the greatest degree of influence on the risk of thrombosis during time periods up to 6 months and from 6 months to 1 year were identified. However, not all of them by their characteristics, satisfied the conditions for constructing a multidimensional logistic regression and a predictive model based on it. On the basis of the identified factors, prognostic models have been established that assess the risk of thrombosis of permanent vascular access at time intervals of up to 6 months and from 6 months to 1 year. **Conclusion:** the formation of a predictive model considering a variety of factors can give an answer to the risk of thrombosis formation and determine ways to reduce it.

Keywords: permanent vascular access; thrombosis risk factors; hemodialysis; chronic renal failure; arteriovenous fistula

For citation: Staroverov IN, Noshchenko NS, Shubin LB, Lonchakova OM. Risk prediction for the thrombosis of permanent vascular access. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(3):15–24. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0020>

Received: 28.06.2023. Accepted: 10.07.2023. Published: 10.09.2023.

Введение



В Российской Федерации ежегодный прирост числа больных, страдающих хронической почечной недостаточностью, соответствует общемировым тенденциям. В 2015 году в России заместительную почечную терапию получали свыше 44 тысяч больных с терминальной хронической почечной недостаточностью. Темп прироста больных в 2015 г. по отношению к предыдущему году составил 11,6%, что было выше среднего показателя за предыдущие 4 года (10,8%).

Показатель обеспеченности заместительной почечной терапией больных в пересчёте на 1 млн. населения, на 2015 год в среднем по России возрос до 301,2 больных на 1 млн.

Число больных, начавших заместительную почечную терапию в 2015 году, тоже увеличилось, по сравнению с предыдущими годами, и составило более 8,5 тысяч человек. Из них более 92% начали лечение программным гемодиализом [1]. Тенденция роста количества пациентов данной категории, увеличение продолжительности нахождения на гемодиализе повышает внимание к адекватному функционированию артериовенозной фистулы.

Остаётся до конца неразрешённым вопрос о причинах осложнений постоянного сосудистого доступа у пациентов с технически верным исполнением оперативного вмешательства. При формировании нативной артериовенозной фистулы продолжительность её работы составляет в среднем 3-5 лет и уменьшается в связи с развитием осложнений (тромбоз, стеноз, аневризма фистульной вены). Самым частым осложнением со стороны постоянного сосудистого доступа, от 60 до 90% случаев, является тромбоз артериовенозной фистулы [2]. В настоящее время разработан ряд правил использования постоянного сосудистого доступа, направленных на предотвращение таких осложнений, как тромбоз, кровотечение, инфекция постоянного сосудистого доступа, развитие аневризм фистульной вены. Проведено множество исследований по изучению факторов, влияющих на риск возникновения тромбоза. Таких как низкое сопротивление сосудистой стенки [3], продление антиагрегантной и антикоагулянтной терапии у пациентов на диализе [4, 5], стенозов фистульной вены [6] и даже оценки влияния циркулирующих комплексов [7]. Остаётся множество не до конца изученных причин и механизмов возникновения осложнений постоянного сосудистого доступа, факторов, влияющих на частоту осложнений.

Цель: улучшить результаты хирургического лечения пациентов со сформированными первичными артериовенозными фистулами.

Задачи:

Выявить предикторы тромбоза постоянного сосудистого доступа на дооперационном этапе.

Оценить степень влияния выявленных предик-

торов на риск возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа.

Создать прогностическую модель, позволяющую скорректировать риски тромбоза постоянного сосудистого доступа на дооперационном этапе.

Материалы и методы

Прослежены результаты лечения 168 пациентов с хронической болезнью почек в терминальной стадии. Из них 73 (43%) женщин и 95 (57%) мужчин. Средний возраст составил 56 ± 14 лет. Прослежены результаты лечения пациентов до 1 года.

Каждому пациенту проводилось предоперационное обследование для определения локализации доступа в зависимости от состояния артериального и венозного русла в объёме ультразвукового исследования до и после проведения жгутовой пробы. Всем пациентам, включённым в исследование, формирование постоянного сосудистого доступа было произведено в нижней трети предплечья не доминантой верхней конечности. У всех пациентов в послеоперационном периоде отмечалось отчётливое систолическое дрожание анастомозированной вены.

В периоперационном периоде учитывались следующие параметры: диаметры артерии и вены, диаметр анастомоза, скорость кровотока в области анастомоза, стенозы фистульной вены экстравазального и интравазального типа, длительность антикоагулянтной терапии, применение антиагрегантов, коррекция и причины коррекции дозировки антикоагулянта, применение антибиотиков в послеоперационном периоде.

В дальнейшем, после «созревания» фистулы, всем пациентам проводилась заместительная почечная терапия. Всем пациентам проводился контроль лабораторных показателей согласно протоколу диализного центра клиники. В протокол исследования включены данные о показателях: степени снижения мочевины до и после диализа, гемоглобина, гематокрита, ферритина, использовании и дозировке эритропоэтина, железосодержащих препаратов и холекальциферола, уровнях натрия, калия, альбумина, паратиреоидного гормона, щелочной фосфатазы, кальция, фосфора, глюкозы, сухого веса пациента после сеанса гемодиализа, индекса массы тела, объёма ультрафильтрата, артериального давления до, во время и после сеанса гемодиализа.

Так же при дисфункции функционирующего постоянного сосудистого доступа пациентам проводился ультразвуковой контроль функционирования артериовенозной фистулы, на основе которого в исследование включены данные об аневризматическом расширении фистульной вены и наличии пристеночного тромбоза.

1. Определение факторов с наибольшей степенью влияния на риск возникновения тром-



боза во временные промежутки до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года

Первым этапом исследования выявлены особенности лабораторных показателей пациентов, находящихся на гемодиализе, которые могут быть прогностически значимыми факторами риска тромбоза постоянного сосудистого доступа. Об этом свидетельствуют следующие результаты, полученные в ходе исследования:

- выборка пациентов в начале исследования была однородна ($p < 0,05$);
- в конце исследования группы различались по степени снижения мочевины, показателям кальция, фосфора, глюкозы крови и сухого веса пациента ($p < 0,05$). Данные показатели являются основными моделируемыми факторами риска тромбоза постоянного сосудистого доступа;
- при сравнении показателей пациентов в двух группах получены статистически достоверно значимые различия групп с тромбозом и без по показателям: мочевины до диализа, после диализа, эритропоэтина, препаратов железа, щелочной фосфатазы, фосфора, глюкозы крови, сухого веса, индекса массы тела ($p < 0,05$);
- при анализе корреляций показателей с фактом возникновения тромбоза выявлена зависимость с дополнительным фактором — уровень альбумина ($p < 0,05$);
- при контролируемом снижении показателей мочевины до диализа, после диализа, альбумина, щелочной фосфатазы, фосфора, глюкозы крови, сухого веса пациента достигается благоприятный прогноз длительности функционирования постоянного сосудистого доступа ($p < 0,05$);
- при контролируемом повышении дозировки препаратов эритропоэтина и железа достигается благоприятный прогноз длительности функционирования постоянного сосудистого доступа ($p < 0,05$).

Таким образом, систематический контроль данных показателей у пациентов, получающих заместительную почечную терапию посредством программной гемодиализа, может снизить процент тромбоза постоянного сосудистого доступа.

На втором этапе исследования учитывались факторы предоперационного, операционного и послеоперационного (до 1 года) состояния сосудистого русла, задействованного в постоянном сосудистом доступе и медикаментозного лечения. В рамках второго этапа определены критические промежутки функционирования постоянного сосудистого доступа. Ими явились промежутки функционирования фистулы до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года, именно в эти периоды зафиксировано возрастающее количество тромбозов. Основными исход-за-

висимыми факторами риска, способствующими возникновению тромбоза постоянного сосудистого доступа вне зависимости критического периода, являются: атеросклероз; длительность антикоагулянтной терапии; коррекция антикоагулянтной терапии; антибиотикотерапия; диаметр фистульной вены; повторные операции; количество повторных операций; причина повторной операции.

Опираясь на выше сказанное, можно утверждать, что причины, приводящие к возникновению тромбоза постоянного сосудистого доступа до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года, принципиально различны, это позволяет предположить, что реализация выделенных факторов риска, не является единственной причиной возникновения осложнений. Какие-то из процессов явно, либо не явно учитываемые при проведении данного исследования оказались вне зоны нашего влияния. Для более детального рассмотрения вероятности возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа в разные временные промежутки, видится целесообразным применение многомерного математического моделирования с просчетом и оценкой кумулятивного влияния предполагаемых предикторов на параметр отклик — факт возникновения осложнения (тромбоза).

2. Создание прогностической модели для расчёта риска тромбозов постоянного сосудистого доступа во временном промежутке до 6 месяцев

На основании выявленных факторов риска тромбоза постоянного сосудистого доступа решено построить многомерную математическую модель для уменьшения количества тромбозов постоянного сосудистого доступа, функционирующего в течение 6 месяцев [8]. Однако, при первичной попытке построения логистической регрессии устойчивой модели не было получено, ввиду выпадения единичных данных при формировании первичной базы данных, не зависящих от исследователей. В связи с чем произведена первичная редукция данных по строкам. В результате первичной редукции в построении логистической регрессии использованы данные 156 наблюдений.

Для построения модели использовался метод прямого пошагового исключения. В начале в модель включались исследуемые факторы. Оценивалось их совокупное влияние на исследуемое явление. Приемлемой считалась модель, отвечающая следующим параметрам:

1. уровень значимости (p) самой модели $\leq 0,05$;
2. отношение шансов предикторов близкое к 1,0;
3. коэффициент детерминации модели не ниже 0,63.

При выявлении фактора, не оказывающего достаточную степень влияния на исход, он исключал-

ся из модели. Процедура повторялась до выявления окончательной совокупности факторов, входящих в модель.

На основании множественного анализа в конечную модель логистической регрессии для снижения частоты тромбоза в промежутке функционирования постоянного сосудистого доступа до 6 месяцев вошли 8 параметров: длительность антикоагулянтной терапии, коррекция антикоагулянтной терапии, применение антибиотиков в послеоперационном периоде, уровень щелочной фосфатазы, калия, фосфора и альбумина в крови. Коэффициент детерминации модели составил: Cox & Snell — 0,66; Nagelkerke — 0,88.

Направленность влияния каждого из предикторов на изучаемое явление оценивалось по знаку коэффициента (плюс или минус): «+» отражал прямую направленность изменений между предиктором и прогнозируемым явлением; «-» обозначал обратную зависимость влияния фактора на исход прогнозируемого явления (т. е. уменьшение значения фактора увеличивало частоту прогнозируемого исхода). Результаты вычислений представлены в табл. 1.

Таблица 1. Коэффициенты влияния изучаемых факторов в период до 6 месяцев		
Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка
Длительность терапии	1,05804	1,61222
Глюкоза	1,35097	0,48133
Коррекция антикоагулянтной терапии	2,06490	1,27422
Щелочная фосфатаза	0,062998	0,012305
Калий	1,52243	0,83416
Фосфор	-1,37676	1,34379
Антибиотикотерапия	1,69713	0,96287
Альбумин	0,034891	0,19468

При анализе полученных данных выявлено: показатель фосфора крови имеет обратную степень влияния на риск возникновения тромбоза, что объясняет повышение уровня фосфора в крови до $2,2 \pm 0,9$ ммоль/л (в группе тромбоза) как увеличение риска возникновения тромбоза, а при нахождении данного показателя на уровне $1,7 \pm 0,4$ ммоль/л (в группе без тромбоза) риск возникновения уменьшается. Оба этих параметра являются повышенными по отношению к норме $1,13 \pm 0,3$ ммоль/л. Таким образом можно считать, что повышение уровня

фосфора в крови выше $1,7 \pm 0,4$ ммоль/л является прогностически неблагоприятным фактором в отношении тромбоза постоянного сосудистого доступа и требуется его коррекция в сторону уменьшения. Коэффициент влияния данного фактора равный -1,37676 определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокое.

Показатели глюкозы имеют прямую зависимость с риском тромбоза. Таким образом повышение уровня глюкозы в группе с тромбозом до $5,78 \pm 2,6$ ммоль/л, превышающую границы нормы, можно считать прогностически неблагоприятным фактором, увеличивающим риск тромбоза; а показатели, находящиеся в пределах нормы, в группе без тромбоза $3,6 \pm 0,8$ ммоль/л, можно рассматривать как минимальный риск тромбоза. Коэффициент влияния данного фактора равный 1,35097 определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокое.

Показатели щелочной фосфатазы имеют прямую зависимость с риском тромбоза. В группе без тромбоза они составляли $94 \pm 14,1$ МЕ/л и находились в пределах нормы, а в группе с тромбозом $172 \pm 42,8$ МЕ/л — превышали норму до 2 раз. Учитывая это, можно предполагать, что превышение верхней границы нормы показателей щелочной фосфатазы является прогностически неблагоприятным фактором возникновения тромбоза постоянного сосудистого доступа. Коэффициент влияния данного фактора равный 0,062998 определяет степень воздействия на факт тромбоза как низкое.

Показатели калия так же имеют прямую зависимость с риском тромбоза. В группе без тромбоза они составляли $5,5 \pm 0,6$ ммоль/л, что является верхней границей нормы; а в группе с тромбозом — $5,92 \pm 0,8$ ммоль/л. Исходя из этих показателей так же можно предполагать, что повышения уровня калия в крови, а особенно превышение верхней границы его нормы является фактором, увеличивающим риск наступления тромбоза артериовенозной фистулы. Коэффициент влияния данного фактора равный 0,034891 определяет степень воздействия на факт тромбоза как низкое.

Показатель альбумина крови имеет прямую зависимость с риском тромбоза. В группе без тромбоза он составлял $38 \pm 3,6$ г/л, с тромбозом — $40 \pm 2,7$ г/л. Оба эти параметра находятся в пределах нормальных значений. Коэффициент влияния данного фактора равный 1,35097 определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокое.

Увеличение длительности антикоагулянтной терапии имело прямую зависимость с риском тромбоза. Применение антикоагулянтов в профилактической дозе после оперативного вмешательства более 10 дней не только не приводило к снижению риска тромбоза, а наоборот его повышало. Коэф-

фициент влияния данного фактора равный 1,05804 определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокое.

Коррекция антикоагулянтной терапии в послеоперационном периоде также имела прямую зависимость с фактом тромбоза. Следовательно, изменение дозировки антикоагулянта отличной от профилактической повышает риск тромбоза. Коэффициент влияния данного фактора равный 2,06490 определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокое.

Применение профилактической антибиотикотерапии в послеоперационном периоде находится в прямой зависимости от риска тромбоза и, сле-

довательно, отсутствие антибиотикопрофилактики повышает риск возникновения тромбоза. Коэффициент влияния данного фактора равный 1,69713 определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокое.

Что бы понять на сколько часто исследуемые параметры в своей совокупности оказывают влияние на факт возникновения тромбоза, были рассчитаны отношения шансов реализации используемых в модели факторов. Сводная таблица и сводная Форест-диаграмма вычисленного отношения шансов реализации факторов в прогностической модели для критического промежутка 6 месяцев представлены ниже (см. табл. 2 и рис. 1).

Таблица 2. Отношение шансов реализации факторов в прогностической модели для критического периода 6 месяцев

Фактор	Отношение шансов	ДИ -95%	ДИ +95%
Длительность терапии	2,8807	0,1222	67,8976
Глюкоза	3,8612	1,5032	9,9182
Щелочная фосфатаза	1,0650	1,0396	1,0910
Коррекция антикоагулянтной терапии	7,8845	0,6488	95,8102
Антибиотикотерапия	5,4583	0,8269	36,0299
Калий	4,5834	0,8936	23,5088
Фосфор	0,2524	0,0181	3,5151
Альбумин	1,0355	0,7070	1,5166

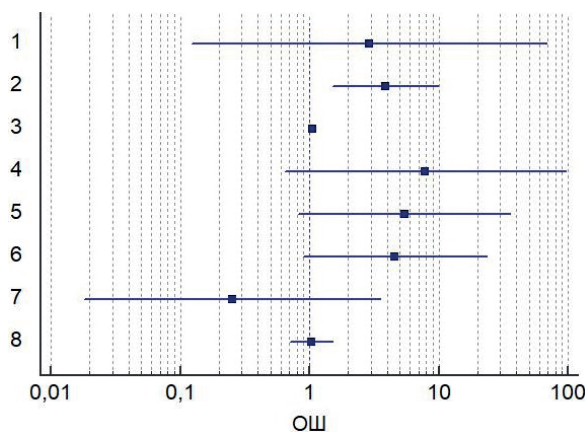


Рис. 1. Отношение шансов реализации факторов в прогностической модели для критического периода 6 месяцев

Примечания: 1 – длительность терапии; 2 – глюкоза; 3 – щелочная фосфатаза; 4 – коррекция антикоагулянтной терапии; 5 – антибиотикотерапия; 6 – калий; 7 – фосфор; 8 – альбумин.

Результатом уравнения множественной логистической регрессии являлось числовое значение ассоциированного критерия. Числовое значение

ассоциированного критерия анализировалось в ROC-анализе для определения прогноза по оцениваемой многомерной модели.

Модель прогноза изучаемого явления (тромбоза постоянного сосудистого доступа в течение 6 месяцев) по значениям исследуемых параметров формировали с помощью ROC-анализа. Он отражал взаимоотношение чувствительности и специфичности при различных значениях исследуемых факторов в виде характеристической кривой [9, 10].

Чувствительность определяли, как долю истинно положительных случаев определения тромбоза в общем объеме положительных результатов. Специфичность определяли, как долю истинно отрицательных результатов (отсутствие тромбоза) в общем объеме отрицательных показателей.

Значимость прогноза определяли по площади под характеристической кривой AUC (Area Under Curve). Эту площадь оценивали в пределах от 0,5 («бесполезный» тест) до 1,0 («идеальный» тест). Качество полученного прогноза характеризовали по экспертной шкале значений AUC [11] представленной в табл. 3.

Таблица 3. Интерпретация значений AUC	
Интервал AUC	Качество модели
1,0 – 0,9	отличное качество
0,9 – 0,8	высокое качество
0,8 – 0,7	хорошее качество
0,7 – 0,6	среднее качество
0,6 – 0,5	удовлетворительное качество

Полученные результаты характеризовались высокой чувствительностью и специфичностью. Качество модели расценивалось как «отличное». Результат оценки представлен на рис. 2.

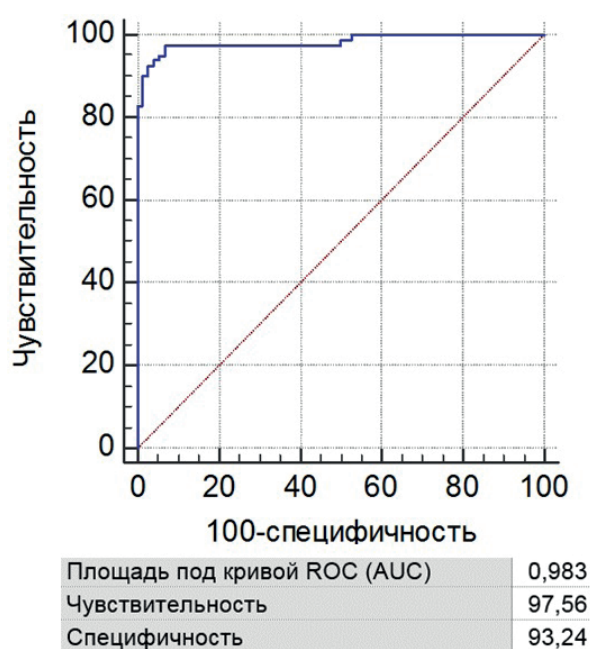


Рис. 2. ROC-анализ прогностической модели для расчёта риска тромбозов постоянного сосудистого доступа во временном промежутке до 6 месяцев

Полученный результат свидетельствует о высокой эффективности разработанной модели для прогнозирования риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в промежутке функционирования до 6 месяцев, что позволяет с большой долей уверенности спрогнозировать наличие или отсутствие тромбоза в данный критический период.

3. Создание прогностической модели для расчёта риска тромбозов постоянного сосудистого доступа во временном промежутке от 6 месяцев до 1 года

С учётом малого периода прогноза при формировании предыдущей модели, нарастания количества тромбозов постоянного сосудистого доступа во временном промежутке свыше 6 месяцев, при

низком риске тромбоза рассчитанном на период до 6 месяцев, принято решение построить модель на основании исходных данных для прогнозирования риска тромбоза во временном промежутке от 6 месяцев до 1 года.

Однако при первичной попытке построения логистической регрессии устойчивой модели не было получено, ввиду низкой специфичности и чувствительности полученной модели. В связи с чем произведена вторичная редукция данных, обусловленных ошибками классификации. В результате вторичной редукции в построении логистической регрессии использованы данные 135 наблюдений.

Для построения модели так же, как и в предыдущем случае использовался метод прямого пошагового исключения. С теми же требованиями к конечной модели. Процедура повторялась до выявления окончательной совокупности факторов, входящих в модель.

На основании множественного анализа в конечную модель логистической регрессии для снижения частоты тромбоза в промежутке функционирования постоянного сосудистого доступа от 6 месяцев до 1 года вошли 8 параметров: диаметр фистульной вены при формировании анастомоза, применение антибиотикотерапии, мочевины крови до и после сеанса диализа, уровень фосфора крови, наличие в анамнезе повторных операций на фистульной вене и причины этих операций, а также применение эритропоэтина. Коэффициент детерминации модели составил: Cox & Snell — 0,51; Nagelkerke — 0,69.

Направленность влияния каждого из предикторов на изучаемое явление оценивалось по знаку коэффициента, так же, как и в предыдущей модели. Результаты вычислений представлены в табл. 4.

Таблица 4. Коэффициенты влияния изучаемых факторов в период от 6 месяцев до 1 года		
Переменная	Коэффициент	Стандартная ошибка
Фосфор	2,31615	0,71472
Антибиотикотерапия	4,18636	1,03348
Диаметр вены	-0,27359	0,60262
Мочевина до диализа	0,098263	0,092679
Мочевина после диализа	0,053415	0,20179
Повторные операции	4,63464	1,32669
Причина повторных операций	-8,06961	1,88875
Применение эритропоэтина	-0,00023359	0,00012666



При анализе полученных данных выявлено, что диаметр фистульной вены находится в обратной зависимости от риска тромбоза, следовательно, чем больше диаметр фистульной вены при формировании анастомоза, тем ниже риск тромбоза; а коэффициент влияния данного параметра равный $-0,27359$ определяет степень воздействия на факт тромбоза как среднюю (низкую).

Применение профилактической антибиотикотерапии в послеоперационном периоде находится в прямой зависимости от риска тромбоза и, следовательно, отсутствие антибиотикопрофилактики повышает риск возникновения тромбоза; а коэффициент влияния данного параметра равный $4,18636$ определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокую.

Уровень мочевины крови до диализа имеет прямую зависимость с риском тромбоза. В группе без тромбоза этот показатель был равен $22 \pm 6,1$ ммоль/л, а в группе с тромбозом — $27 \pm 6,7$ ммоль/л. В обеих группах данный показатель значительно превышал возрастные нормы. Хотя различие уровня мочевины составляло всего 5 ммоль/л в сравниваемых группах, данный интервал коррелируется с допустимым диапазоном значений при нормальном значении мочевины крови. Следовательно, можно считать данное различие значимым. Однако коэффициент влияния данного параметра равный $0,098263$ определяют степень воздействия на факт тромбоза как низкую.

Уровень мочевины после сеанса диализа так же имеет прямую зависимость с фактом тромбоза. В группе без тромбоза уровень мочевины был $7,8 \pm 2,4$ ммоль/л, а в группе с тромбозом — $9,2 \pm 2,9$ ммоль/л. В первой группе уровень мочевины характеризовался как норма, а вот во второй группе превышал верхнее пороговое значение. Следовательно, достижение нормальных значений уровня мочевины после диализа является благоприятным прогностическим фактором тромбоза фистулы. Хотя коэффициент влияния данного параметра равный $0,053415$ и определяет степень воздействия на факт тромбоза как низкую.

Уровень фосфора крови в отличие от модели для периода до 6 месяцев имеет прямую зависимость с фактом тромбоза. В группе без тромбоза он составлял $1,69 \pm 0,3$ ммоль/л, а в группе с тромбозом — $2,21 \pm 0,9$ ммоль/л. В обоих случаях уровень фосфора был выше нормы, но в группе с тромбозом превышал верхнюю границу в 2-3 раза. Из чего можно сделать заключение, что на фоне диализа высокие показатели фосфора крови являются неблагоприятными и способствуют увеличению риска тромбоза. Коэффициент влияния данного параметра равный $2,31615$ определяет степень воздействия на факт тромбоза как высокую.

Наличие в анамнезе повторных операций на фистульной вене также имело прямую зависимость с фактом тромбоза и повышало риск тромбоза.

Однако операции, не сопровождавшиеся первоначальным тромбозом, например, из-за высокого сброса по притокам или аневризматического расширения, снижали уровень риска прогнозируемого тромбоза. Коэффициенты влияния этих параметров равные $4,63464$ и $-8,06961$, соответственно, определяют степень их воздействия на факт тромбоза как высокую.

Доза эритропэтина имела обратную зависимость с фактом тромбоза. В группе без тромбоза средний показатель недельной дозировки эритропэтина для пациентов с анемией составил 5488 ± 2579 МЕ/кг, а в группе с тромбозом — 4554 ± 2164 МЕ/кг. Таким образом у пациентов, получающих более высокую дозировку эритропэтина, при наличии показаний, риск возникновения тромбоза снижался. Коэффициент влияния этого параметра равный $-0,00023359$ определяет степень воздействия на факт тромбоза как очень низкую. По-видимому, это обусловлено малым количеством наблюдений и узким спектром показаний к назначению данного препарата.

Что бы понять на сколько часто исследуемые параметры в своей совокупности оказывают влияние на факт возникновения тромбоза, так же были рассчитаны отношения шансов реализации используемых в модели факторов. Сводная таблица и сводная Форест-диаграмма вычисленного отношения шансов реализации факторов в прогностической модели для критического промежутка от 6 месяцев до 1 года представлены ниже (см. табл. 5 и рис. 3).

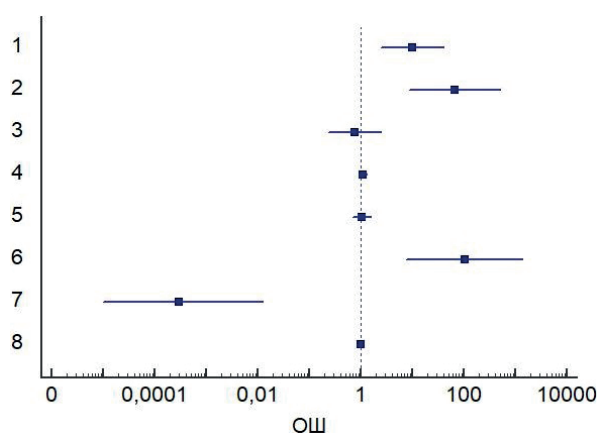


Рис. 3. Отношение шансов реализации факторов в прогностической модели для критического периода от 6 месяцев до 1 года

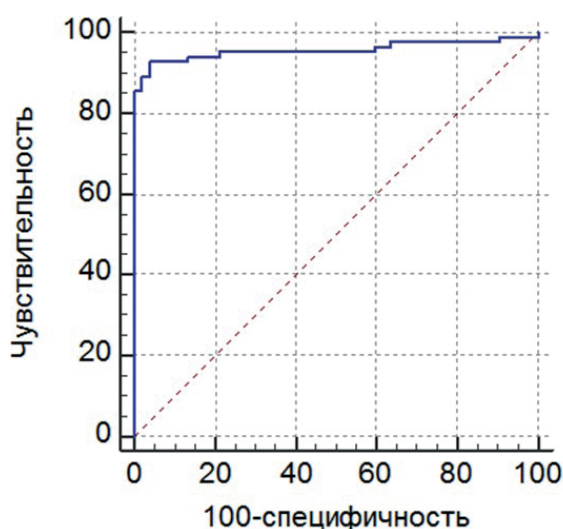
Примечания: 1 — фосфор; 2 — антибиотикотерапия; 3 — диаметр вены; 4 — мочевина до диализа; 5 — мочевина после диализа; 6 — повторные операции; 7 — причина повторных операций; 8 — применение эритропэтина.

Таблица 5. Отношение шансов реализации факторов в прогностической модели для критического периода от 6 месяцев до 1 года

Фактор	Отношение шансов	ДИ -95%	ДИ +95%
Фосфор	10,1365	2,4975	41,1407
Антибиотикотерапия	65,7829	8,6775	498,6904
Диаметр вены	0,7606	0,2335	2,4782
Мочевина до диализа	1,1033	0,9200	1,3230
Мочевина после диализа	1,0549	0,7103	1,5666
Повторные операции	102,9913	7,6472	1387,0680
Причина повторных операций	0,0003	0,0000	0,0127
Применение эритропоэтина	0,9998	0,9995	1,0000

Результатом уравнения множественной логистической регрессии являлось числовое значение ассоциированного критерия. Числовое значение ассоциированного критерия анализировалось в ROC-анализе для определения прогноза по оцениваемой многомерной модели.

Модель прогноза изучаемого явления (тромбоз постоянного сосудистого доступа в промежутке времени от 6 месяцев до 1 года) по значениям исследуемых параметров формировали с помощью ROC-анализа. По тем же критериям, что использовались для модели критического промежутка времени до 6 месяцев.



Площадь под кривой ROC (AUC)	0,956
Чувствительность	92,77
Специфичность	96,15

Рис. 4. ROC-анализ прогностической модели для расчёта риска тромбозов постоянного сосудистого доступа во временном промежутке от 6 месяцев до 1 года

На основании данных, полученных в результате построения логистической регрессии, был проведен ROC-анализ. Полученные результаты характеризовались высокой чувствительностью и специфичностью. Качество модели расценивалось как «высокое». Результат оценки представлен на рис. 4.

Полученный результат свидетельствует о высокой эффективности разработанной модели для прогнозирования риска тромбоза постоянного сосудистого доступа в промежутке функционирования от 6 месяцев до 1 года. Однако с учётом низкого коэффициента детерминации модели прогнозирование вероятности тромбоза на столь долгий срок при получении лишь периоперационных данных без детальной оценки состояния сосудистого русла в динамике требует более углубленного изучения.

Обсуждения и выводы

В рамках сформулированной цели, определены факторы с наибольшей степенью влияния на риск возникновения тромбоза во временные промежутки до 6 месяцев и от 6 месяцев до 1 года. Однако не все они по своим характеристикам удовлетворяли условиям построения многомерной логистической регрессии и основанной на ней предсказательной модели.

Учитывая вышеизложенное, можно с уверенностью сказать, что формирование предсказательной модели с учётом множества, по отдельности малозначимых предикторов, в своей совокупности факторов способно дать ответ на риск формирования искомого результата.

В условиях данного исследования можно с определённой высокой долей вероятности утверждать, что полученная нами прогностическая модель для расчёта риска тромбоза постоянного сосудистого доступа во временной промежуток до 6 месяцев показала себя устойчивой и может применяться в расчётах в реальной клинической практике. С другой



стороны, модель для расчёта риска тромбозов во временной промежуток времени от 6 месяцев до 1 года обладает меньшей степенью достоверности и при расчётах может выдавать достаточно высокий процент неверных заключений. Однако, попытка прогнозирования тромбоза постоянного сосудистого доступа на такой долгий срок, зависящая от большого количества переменных, достаточно успешна.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Староверов И.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи, написание текста; Нощенко Н.С., Шубин Л.Б. — статистическая обработка данных, редактирование; Лончакова О.М. — сбор и обработка материала, редактирование.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Для построения более устойчивой модели долгосрочного прогнозирования тромбоза требуется накопление информации о функционировании постоянного сосудистого доступа на всём протяжении наблюдения вне зависимости от наступления каких-либо неблагоприятных условий. Этот факт даёт множество вариантов для проведения более углублённого изучения данной проблемы.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read, and approved the final version of the article before publication. Staroverov IN — study concept and design, collection and processing of data, responsibility for the integrity of all parts of the article, writing the text; Noshchenko NS, Shubin LB — statistical data processing, editing; Lonchakova OM — collection and processing of data, editing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Староверов Илья Николаевич — д. м. н., зав. отделением сосудистой хирургии ГБУЗ ЯО областная клиническая больница, проректор по научно-исследовательской работе, зав. кафедрой хирургии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0001-9855-9467>

РИНЦ Author ID: 717973

Нощенко Никита Сергеевич — к. м. н., ассистент кафедры хирургии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: noschenko.ns@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7770-4370>

РИНЦ Author ID: 1015260

Шубин Леонид Борисович — к. м. н., доцент, кафедра патологической анатомии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

<https://orcid.org/0000-0003-4562-7731>

РИНЦ Author ID: 484053

ABOUT THE AUTHORS

Iliia N. Staroverov — MD, D.Sc. (Medicine), head of the vascular surgery department in Regional Clinical Hospital, head of the department of surgery of the institute of postgraduate education, Yaroslavl State Medical University, vice-rector for research work, Yaroslavl, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0001-9855-9467>

RSCI Author ID: 717973

Nikita S. Noshchenko — MD, PhD, Assistant of the department of surgery of the institute of postgraduate education, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: noschenko.ns@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7770-4370>

RSCI Author ID: 1015260

Leonid B. Shubin — PhD, Associate Professor of the department of pathological anatomy of the Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

<https://orcid.org/0000-0003-4562-7731>

RSCI Author ID: 484053

Лончакова Оксана Михайловна — к. м. н., доцент кафедры хирургии ИНПО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

 <https://orcid.org/0000-0003-4507-6693>

РИНЦ Author ID: 915633

Oksana M. Lonchakova — MD, PhD, Associate Professor of the department of surgery of the institute of postgraduate education, Yaroslavl State Medical University, cardiovascular surgery in Regional Clinical Hospital, Yaroslavl, Russian Federation

 <https://orcid.org/0000-0003-4507-6693>

RSCI Author ID: 915633

Литература/References

1. Томилина Н.А., Андрусов А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010-2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. *Нефрология и диализ*. 2017. 19(4):1-95. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95 [Tomilina N.A., Andrushev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. 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. 19(4):1-95. doi: 10.28996/1680-4422-2017-4suppl-1-95]
2. Стецюк Е.А. Основы гемодиализа. ГЭОТАР-МЕД. — М.: Изд-во ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 392с. [Stecyuk E.A. Osnovy gemodializa. GEHOTAR-MED. — M.: Izd-vo GEHOTAR-MED, 2001. — 392s.]
3. Smith GE, Barnes R, Fagan M, Chetter IC. The Impact of Vein Mechanical Compliance on Arteriovenous Fistula Outcomes. *Ann Vasc Surg*. 2016 Apr;32:9-14. doi: 10.1016/j.avsg.2015.11.002. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26820359.
4. Yeh CH, Huang TS, Wang YC, Huang PF, Huang TY, Chen TP, Yin SY, Yu YW. Effects of Antiplatelet Medication on Arteriovenous Fistula Patency After Surgical Thrombectomy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(4):353-9. doi: 10.2174/1570161114666160229115844. PMID: 26924326.
5. Tanner NC, Da Silva A. Medical adjuvant treatment to increase patency of arteriovenous fistulae and grafts. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, Issue 7. Art. No.: CD002786. DOI: 10.1002/14651858.CD002786.pub3. Accessed 22 August 2023.
6. King DH, Paulson WD, Al-Qaisi M, Taylor MG, Panayiotopoulos Y, Abeygunarsekara S, Chan A, Ali G, Chemla ES. Volume blood flow, static pressure ratio and venous conductance in native arterio-venous fistulae: three surveillance methods compared. *J Vasc Access*. 2015 May-Jun;16(3):211-7. doi: 10.5301/jva.5000324. Epub 2015 Jan 30. PMID: 25656259.
7. Morton SK, Rodríguez AJ, Morris DR, Bhandari AP, Moxon JV, Golledge J. A Systematic Review and Meta-Analysis of Circulating Biomarkers Associated with Failure of Arteriovenous Fistulae for Haemodialysis. *PLoS One*. 2016 Jul 26;11(7):e0159963. doi: 10.1371/journal.pone.0159963. PMID: 27458819; PMCID: PMC4961283.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA — М.: МедиаСфера, — 2002, — 312 с. [Rebrova O.Yu. Statisticheskij analiz meditsinskikh dannyx. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA — Moscow: Mediasfera, — 2002, — 312 s. (In Russ).]
9. Robert H. Fletcher, Suzanne W. Fletcher, Edward Harris Wagner. Clinical Epidemiology: The Essentials. Williams & Wilkins, 1996. — 352s
10. Плещёв И. Е., Николенко В. Н., Ачкасов Е. Е., Шкрёбко А. Н. Алгоритм применения индивидуально — группового протокола при комплексной реабилитации пациентов с саркопенией. *Вестник «Биомедицина и Социология»*. 2022;24(5):44-53. doi:10.26787/nydha-2618-8783-2022-7-2-44-53.
11. Румянцев П.О., Саенко В.А., Румянцева У.В., Чекин С.Ю. Статистические методы анализа в клинической практике. ГУ-Медицинский радиологический научный центр РАМН, г. Обнинск. 2009. — 44 с. [Rumyancev P.O., Saenko V.A., Rumyancheva U.V., Chekin S.Yu. Statisticheskie metody analiza v klinicheskoy praktike. GU-Medicinskiy radiologicheskij nauchnyy centr RAMN, g. Obninsk. 2009. — 44 s.]

Особенности поражения нервной системы при герпесвирусных инфекциях

Ешмолов С. Н. , Климовицкая Е. Г. , Кузьмина М. Н. , Ситников И. Г. 

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Герпесвирусные заболевания характеризуются широким распространением, полиморфизмом клинических проявлений и тяжестью течения вплоть до развития летальных исходов. **Цель исследования:** выявить особенности поражения нервной системы при герпесвирусных инфекциях в современных условиях. **Материалы и методы.** Под наблюдением находилось 60 больных с поражениями нервной системы при герпесвирусных инфекциях, госпитализированных в ГБУЗ ЯО «Инфекционная клиническая больница» в 2015-2021 гг. **Результаты и обсуждение.** Проведён анализ основных клинико-лабораторных показателей и установлены особенности поражения нервной системы при герпесвирусных инфекциях. **Заключение.** Результаты проведённого исследования показали, что среди всех больных преобладали пациенты с VZV-инфекцией — 78,3%. Спектр поражений нервной системы был представлен в виде серозного менингита (48,3%), менингоэнцефалита (43,3%), энцефалита (8,4%).

Ключевые слова: герпесвирусные инфекции; нервная система; дети; взрослые

Для цитирования: Ешмолов С. Н., Климовицкая Е. Г., Кузьмина М. Н., Ситников И. Г. Особенности поражения нервной системы при герпесвирусных инфекциях. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(3):25–31. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0021>

Поступила: 26.06.2023 г. Принята: 14.07.2023 г. Опубликовано: 10.09.2023 г.

Features of damage to the nervous system in herpesvirus infections

S. N. Eshmolov , E. G. Klimovitskaya , M. N. Kuzmina , I. G. Sitnikov 

Abstract

Actuality. Herpesvirus diseases are characterized by a wide distribution, polymorphism of clinical manifestations and severity of the course up to the development of lethal outcomes. **The purpose of the study:** to identify the features of the damage to the nervous system in herpes infections in modern conditions. **Materials and methods.** Under observation there were 60 patients with lesions of the nervous system due to herpesvirus infections, hospitalized in the Infectious Clinical Hospital in 2015-2021. **Results and discussion.** The analysis of the main clinical and laboratory parameters was carried out and the features of the damage to the nervous system in herpesvirus infections were established. **Conclusion.** The results of the study showed that patients with VZV infection prevailed among all patients — 78.3%. The range of lesions of the nervous system was presented in the form of serous meningitis (48.3%), meningoencephalitis (43.3%), encephalitis (8.4%).

Keywords: herpesvirus infections; nervous system; children; adults

For citation: Eshmolov SN, Klimovitskaya EG, Kuzmina MN, Sitnikov IG. Features of damage to the nervous system in herpesvirus infections. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(3):25–31. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0021>

Received: 26.06.2023. Accepted: 14.07.2023. Published: 10.09.2023.

Введение

Актуальность герпесвирусных заболеваний определяется широким их распространением, полиморфизмом клинических проявлений и тяжестью течения вплоть до развития летальных исходов [1-3].

Из представителей этого семейства наиболее распространены вирусы простого герпеса 1 и 2 типов (ВПГ-1,2), Варицелла-Зостер вирус (VZV), вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), цитомегаловирус

(ЦМВ), вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6). Герпесвирусы вызывают самые разнообразные заболевания, среди которых поражения нервной системы занимают ведущее место. Они проявляются чаще в виде менингоэнцефалитов, энцефалитов, менингитов [1, 2, 4, 5].

Герпетические менингоэнцефалиты, вызываемые ВПГ-1,2, являются наиболее тяжёлыми среди

всех вирусных поражений нервной системы у детей. Это объясняется прямым цитопатическим действием вируса с формированием очагов некроза в коре головного мозга, что приводит к высокой летальности (до 50-70%) и инвалидизации (50-65%) [1, 2, 6]. Менингиты, вызываемые ВПГ-1,2, встречаются в основном у взрослых и протекают благоприятно.

Поражения нервной системы при ветряной оспе развиваются редко (от 0,1 до 7,5% случаев) и наблюдаются чаще у детей с 4 до 6 лет. Генез неврологических расстройств обусловлен непосредственным размножением вируса в нервной ткани, а также инфекционно-аллергическим поражением ЦНС. Они проявляются чаще в виде энцефалитов и менингоэнцефалитов (83,6%), реже — в виде серозных менингитов (5,5%), полирадикулоневритов (4,1%) и не зависят от тяжести ветряной оспы [3, 7, 8]. Наиболее типичными симптомами являются мозжечковые и вестибулярные нарушения (около 50%). Менингоэнцефалиты встречаются реже, но протекают значительно тяжелее с нарушением сознания и появлением тонико-клонических судорог. Течение и исход в большинстве случаев благоприятные [2, 7, 8].

В структуре неврологических нарушений при опоясывающем герпесе ведущее место занимают поражения периферической нервной системы. Серозный менингит наблюдается у 2% больных и, как правило, протекает на фоне корешковых болей, расстройств чувствительности, невралгий. Менингоэнцефалит при опоясывающем герпесе характеризуется угнетением сознания, судорогами, развитием менингеальных, очаговых симптомов, атаксии [3, 9].

При инфекции, вызванной ВЭБ, нервная система поражается редко (до 5%). Наблюдаются энцефалиты, менингиты, полинейропатии (синдром Гийена-Барре), поперечные миелиты, невриты лицевого и зрительного нервов, множественные невропатии, плексопатии [1, 2, 4]. Прогноз в большинстве случаев благоприятный, при стволовой локализации процесса возможен летальный исход [6].

При цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) одной из наиболее тяжелых форм является энцефалит, развивающийся у детей раннего возраста и пациентов с иммунодефицитами [6, 10]. Для врожденной ЦМВИ характерно формирование очагов некроза в стенках желудочков и прилежащем белом веществе — вентрикулоэнцефалиты [1, 5, 6, 10].

ВГЧ-6 у детей первого года жизни вызывает чаще энцефалические реакции или энцефалиты; у детей в возрасте до трех лет — фебрильные судороги или субфебрилитет с кишечными расстройствами [1, 6, 11, 12].

Таким образом, актуальность поражений нервной системы при герпесвирусных инфекциях определяется полиморфизмом клинических проявлений, тяжестью течения и неблагоприятными исходами.

Цель исследования — выявить особенности поражения нервной системы при герпесвирусных инфекциях в современных условиях.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 60 больных с поражениями нервной системы при герпесвирусных инфекциях, госпитализированных в ГБУЗ ЯО «Инфекционная клиническая больница» в 2015-2021 гг.

Результаты и их обсуждение

Распределение больных с поражением центральной нервной системы при герпесвирусных инфекциях по годам наблюдений представлено на рис. 1. Наибольшее количество пациентов отмечалось в 2017 году, с 2018 года наблюдалось снижение заболеваемости.

Заболевания, вызванные ВПГ-1,2, регистрировались у 10 (16,7%), VZV-инфекции — у 47 (78,3%), ВЭБ-инфекция — у 3 (5,0%) человек. В группе больных VZV-инфекцией преобладали пациенты с опоясывающим герпесом — 27 (57,4%). Структура поражений нервной системы при герпесвирусных инфекциях по годам наблюдений представлена в табл. 1.

Таблица 1. Структура поражений центральной нервной системы при герпесвирусных инфекциях по годам наблюдений

Годы	Структура поражений центральной нервной системы		
	Серозный менингит (abs)	Энцефалит (abs)	Менингоэнцефалит (abs)
2015	4	-	5
2016	7	-	4
2017	12	3	5
2018	2	1	1
2019	2	1	5
2020	1	-	3
2021	1	-	3

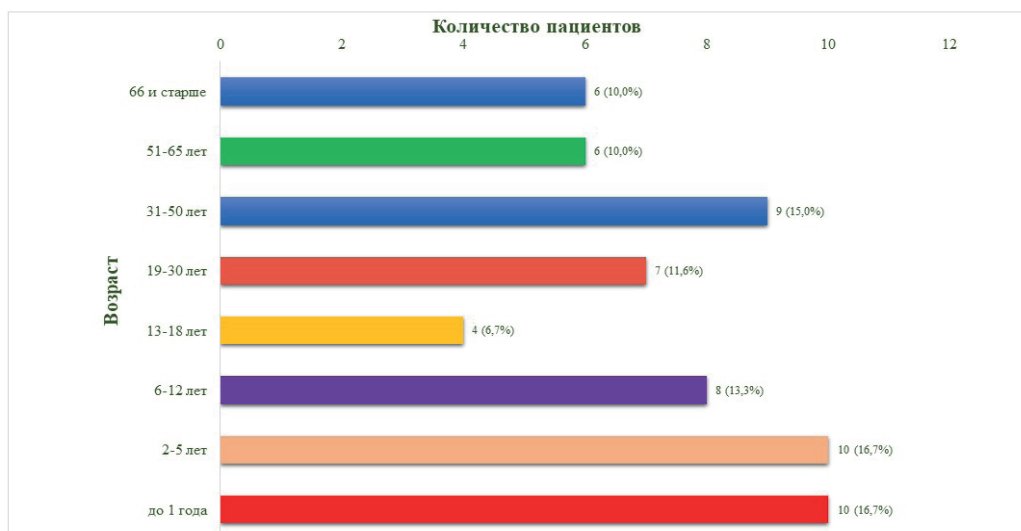


Рис. 1. Распределение больных с поражением центральной нервной системы при герпесвирусных инфекциях по годам наблюдений

В возрастной структуре больных незначительно преобладали дети — 32 (53,3%) человека (рис. 2).

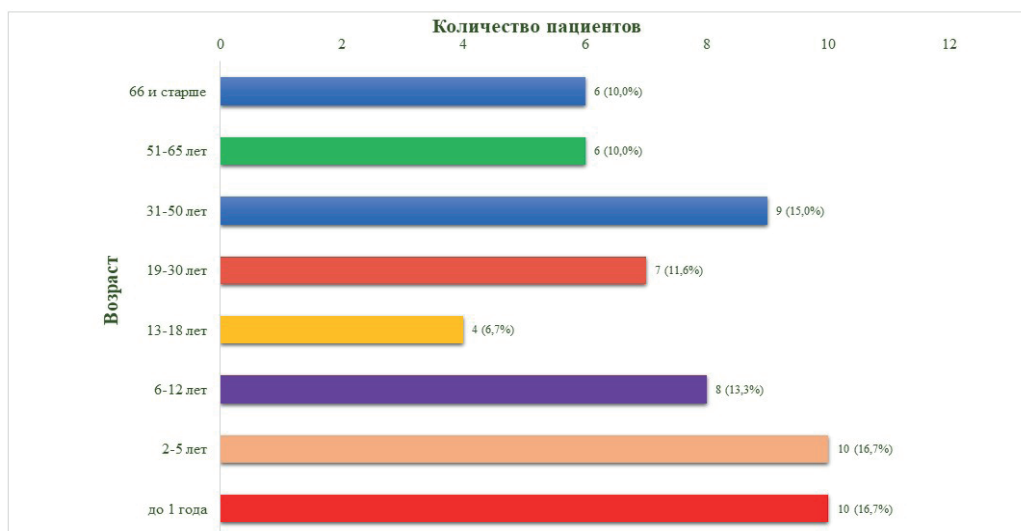


Рис. 2. Возрастная структура больных

Характер поражений нервной системы (рис. 3) был представлен в виде серозного менингита — у 29 (48,3%), менингоэнцефалита — у 26 (43,3%), энцефалита — у 5 (8,4%) пациентов. Серозные ме-

нингиты диагностировались преимущественно при VZV-инфекции — у 24 (82,8%) больных, чаще при опоясывающем герпесе — у 15 (62,5%), чем при ветряной оспе — у 9 (37,5%) (табл. 2).

Таблица 2. Спектр поражений ЦНС при герпесвирусных инфекциях в зависимости от нозологии

Форма поражения ЦНС	ВПГ-1,2 (abs)	Варицелла-Зостер вирусная инфекция		ВЭБ-инфекция (abs)
		Ветряная оспа (abs)	Опоясывающий герпес (abs)	
Серозный менингит	5	9	15	-
Энцефалит	-	5	-	-
Менингоэнцефалит	5	6	12	3

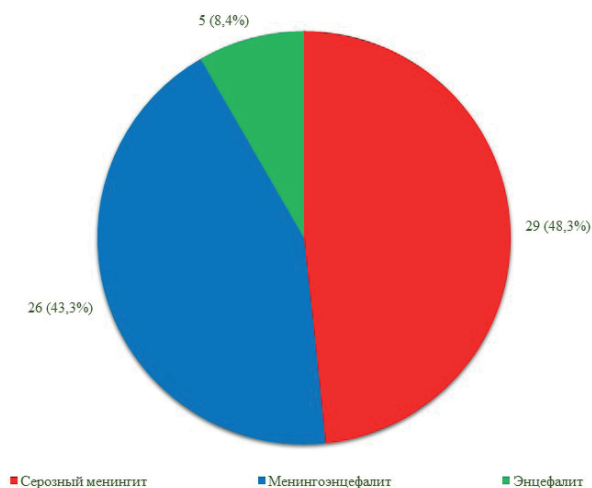


Рис. 3. Характер поражений нервной системы при герпесвирусных инфекциях

Менингоэнцефалиты регистрировались при всех инфекциях: при ВПГ-1,2 — у 5 (19,2%), при VZV — у 18 (69,2%), при ВЭБ — у 3 (11,6%) больных. Поражение нервной системы при ВЭБ-инфекции протекало всегда в виде менингоэнцефалита. Энцефалиты наблюдались только у больных с ветряной оспой — 5 человек.

Заболевания, вызванные ВПГ-1,2, отмечались у 10 больных (7 взрослых и 3 детей в возрасте до одного года) и протекали у всех детей с менингоэнцефалитами, а у взрослых — преимущественно с менингитами (71,4%). Поражения нервной системы при ветряной оспе диагностировались у 20 детей, из них у 6 (30,0%) детей в виде менингоэнцефалита, у 5 (25,0%) — энцефалита и у 9 (45,0%) — менингита. У взрослых нервная система при ветряной оспе оставалась интактной. Больных с опоясывающим герпесом было 27, из них 7 детей и 20 взрослых. У детей преобладали менингоэнцефалиты (у 5 — 71,4%), тогда как у взрослых — менингиты (у 13 — 65,0%). В данной группе случаев энцефалита не было. Менингоэнцефалит при ВЭБ-инфекции регистрировался у одного ребёнка и двух взрослых.

Поражения нервной системы при герпесвирусных инфекциях наблюдались преимущественно в среднетяжёлой форме — у 40 (66,7%); в тяжёлой степени — у 20 (33,3%) больных. У 13 (21,7%) пациентов заболевания протекали с осложнениями: отёком головного мозга и гидроцефалией при менингоэнцефалитах, вызванных ВПГ-1,2; невритом тройничного и лицевого нервов при VZV-инфекциях.

Больные поступали в стационар на $6,15 \pm 0,45$ день болезни. Подъём температуры тела до $38,5^\circ\text{C}$ отмечался у 36 (60,0%), от $38,6^\circ\text{C}$ до $39,5^\circ\text{C}$ — у 19 (31,7%) и выше $39,6^\circ\text{C}$ — у 3 (5,0%) человек. Нормализация температуры тела наступала на $9,0 \pm 0,58$

день болезни. Неврологическая симптоматика появлялась на $4,10 \pm 0,52$ день от начала высыпаний. Головная боль отмечалась у 47 (78,3%) пациентов; рвота — у 36 (60,0%) человек кратностью $3,02 \pm 0,62$ раз и длительностью $1,86 \pm 0,41$ дня. Катаральный синдром выявлялся у 57 (95,0%) больных: в виде гиперемии и зернистости задней стенки глотки у 52 (91,2%), ринита и кашля у 5 (8,8%). При VZV-инфекции у 46 (97,9%) пациентов отмечалась пятнисто-папулёзно-везикулёзная сыпь на коже и видимых слизистых оболочках с длительностью периода высыпаний — $3,58 \pm 0,39$ дня. У больных с инфекциями, вызванными ВПГ-1,2 и ВЭБ, высыпаний не было. Офтальмогерпес регистрировался у 5 (18,5%) пациентов с опоясывающим герпесом.

Менингеальный симптомокомплекс был неполным, неярко выраженным и выявлялся у 46 (76,7%) больных. Наиболее часто определялись ригидность затылочных мышц ($1,89 \pm 0,32$ см) — у 37 (80,4%) и симптом Кернига — у 22 (47,8%), а также симптомы Бехтерева — у 13 (28,3%) и Брудзинского — у 8 (17,4%) человек. У 10 пациентов (16,7%) наблюдались боли при движении и давлении на глазные яблоки, светобоязнь. Только у 2 (20,0%) детей в возрасте до одного года определялись менингеальные знаки в виде умеренно выбухающего большого родничка и симптома Лесажа.

Очаговая симптоматика отмечалась у 39 (65,0%) больных в виде: нарушения сознания — у 9 (23,1%), мозжечковой атаксии — у 7 (17,9%), дезориентации в пространстве и времени, нарушения речи — у 6 (15,4%), тонико-клонических судорог — у 4 (10,3%), пареза конвергенции — у 5 (12,8%), снижения рефлексов и мышечного тонуса в конечностях — у 8 (20,5%). Мозжечковая атаксия регистрировалась только при VZV-инфекции, при этом изолированный церебеллит отмечался исключительно при ветряной оспе. У больных опоясывающим герпесом мозжечковая атаксия всегда сочеталась с менингитом.

В ликворограмме отмечались умеренный лимфоцитарный плеоцитоз до $200,29 \pm 21,43$ (клеток в мкл), нормальное содержание белка ($56,33 \pm 3,79$ мг/л), глюкозы ($3,15 \pm 0,19$ ммоль/л) и хлоридов ($110,6 \pm 1,32$ ммоль/л). При исследовании ликвора методом ПЦР определялись ДНК ВПГ-1,2 и ДНК ВЭБ у всех больных с соответствующими инфекциями; ДНК-VZV — у 22 пациентов (81,5%) с опоясывающим герпесом и у 8 (40,0%) человек с ветряной оспой. У всех больных с VZV-инфекцией в мазке содержимого везикул выявлялась ДНК возбудителя методом ПЦР. Визуализация головного мозга (МРТ, КТ, УЗИ) была проведена 24 (40,0%) больным.

Всем пациентам назначали этиотропное лечение ацикловиром для внутривенного введения, дегидратационную терапию (маннитол, фуросемид,



ацетазоламид), 17 (28,3%) больным — иммуноглобулин для внутривенного введения, 54 (90,0%) — инфузионную терапию. Глюкокортикостероиды (дексаметазон) получали 24 (40,0%) пациента. Больным с вторичным инфицированием элементов сыпи при VZV-инфекции применялась антибактериальная терапия.

Средний койко-день составил $13,17 \pm 0,65$. Летальных исходов не было. Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ-1,2, привела к инвалидизации у 3 (5,0%) детей в возрасте до года. Переведены в неврологическое отделение 9 (15,0%) больных. Выписаны на амбулаторный режим под диспансерное наблюдение невролога 49 (81,7%) человек.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что среди всех больных преобладали пациенты с VZV-инфекцией — 78,3%. Спектр поражений нервной системы был представлен в виде серозного менингита (48,3%), менингоэнцефалита (43,3%), энцефалита (8,4%). Менингоэнцефалиты регистри-

ровались при всех инфекциях, энцефалиты — только при ветряной оспе, серозные менингиты — преимущественно при VZV-инфекции (82,8%), чаще при опоясывающем герпесе (62,5%). Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ-1,2, у всех детей до года проявлялась менингоэнцефалитами, у взрослых — преимущественно менингитами (71,4%). Среди детей с ветряной оспой регистрировались менингиты (45,0%), менингоэнцефалиты (30,0%), энцефалиты (25,0%). У взрослых поражения нервной системы при ветряной оспе не наблюдалось. У детей с опоясывающим герпесом преобладали менингоэнцефалиты (71,4%), у взрослых — менингиты (65,0%), энцефалитов не было. Менингеальный симптомокомплекс отмечался у 76,7%, очаговая симптоматика — у 65,0% больных. Мозжечковая атаксия регистрировалась только при VZV-инфекции, изолированный церебеллит — исключительно при ветряной оспе. Герпетическая инфекция, вызванная ВПГ-1,2, у всех детей в возрасте до года характеризовалась тяжелым течением с осложнениями и инвалидизацией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Ешмолов С.Н. — концепция и дизайн исследования, набор материала, обработка фактического материала, статистическая обработка данных; Климовицкая Е.Г. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание текста, редактирование; Кузьмина М.Н. — концепция и дизайн исследования, набор материала, написание текста, редактирование; Ситников И.Г. — ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Ешмолов Сергей Николаевич — к. м. н., ассистент, кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: doctorsn@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-5562-7888>

РИНЦ Author ID: 687193

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Eshmolov SN — concept and design of the study, set of material, processing of factual material, statistical data processing; Klimovitskaya EG — concept and design of the study, set of material, writing of text, editing; Kuzmina MN — concept and design of the study, set of material, writing of text, editing; Sitnikov IG — responsibility for the integrity of all parts of the article, editing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Sergey N. Eshmolov — Candidate of Medical Sciences, Assistant, Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Children's Infections, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: doctorsn@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-5562-7888>

RSCI Author ID: 687193



Климовицкая Елизавета Генриховна — к. м. н., доцент, кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: k337003@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1998-7832>

РИНЦ Author ID: 898517

Кузьмина Мария Николаевна — к. м. н., ассистент, кафедра инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: mnkuzmina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2836-4191>

РИНЦ Author ID: 1053509

Ситников Иван Германович — д. м. н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и детских инфекций ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: sitnikov@ysmu.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2821-433X>

РИНЦ Author ID: 493735

Elizaveta G. Klimovitskaya — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Children's Infections, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: k337003@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1998-7832>

RSCI Author ID: 898517

Maria N. Kuzmina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: mnkuzmina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2836-4191>

RSCI Author ID: 1053509

Ivan G. Sitnikov — Doctor of Medical Sciences, Prof., Head of the Department of Infectious Diseases, Epidemiology and Children's Infections, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: sitnikov@ysmu.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2821-433X>

RSCI Author ID: 493735

Литература/References

- Скрипченко Н.В., Лобзин Ю.В., Иванова Г.П., Команцев В.Н., Алексеева Л.А., Иванова М.В., Вильниц А.А., Горелик Е.Ю., Скрипченко Е.Ю. Нейроинфекции у детей. *Детские инфекции*. 2014;13(1):8-18. <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2014-13-1-8-18> [Scripchenko N.V., Lobzin V.V., Ivanova G.P., Komantsev V.N., Alekseeva L.A., Ivanova M.V., Vilnits A.A., Gorelik E.Yu., Skripchenko E.Yu. Neuroinfectious diseases in children. *Children's infections*. 2014;13(1):8-18. (In Russ.) <https://doi.org/10.22627/2072-8107-2014-13-1-8-18>]
- Кимирилова О.Г., Харченко Г.А., Галимзянов Х.М., Башкина О.А. Вирусные нейроинфекции у детей. *Астраханский медицинский журнал*. 2016;11(2):33-42. [Kimirilova O.G., Kharchenko G.A., Galimzyanov Kh.M., Bashkina O.A. Viral neuroinfections in children. *Astrakhan medical journal*. 2016;11(2):33-42. (In Russ.)]
- Белялетдинова И.Х., Малинникова Е.Ю., Митрофанова И.В., Прыткова М.И. Поражения нервной системы, вызванные вирусом Варицелла-Зостер у детей. *Детские инфекции*. 2016;15(3):10-15. [Belyaletdinova I.Kh., Malinnikova E.Yu., Mitrofanova I.V., Prytkova M.I. Nervous system lesions caused by the Varicella-Zoster virus in children. *Children's infections*. 2016;15(3):10-15. (In Russ.)]
- Самсыгина Г.А. Герпес-вирусные инфекции у детей. *Consilium Medicum. Педиатрия* (Прил.). 2016; 2: 18-23. [Samsygina G.A. Herpes virus infections in children. *Consilium Medicum. Pediatrics* (Suppl.). 2016; 2: 18-23. (In Russ.)]
- Матвеева Т.В., Якупов Э.З., Хафизова И.Ф., Хакимова А.Р., Муллаянова Р.Ф., Халитова Л.А. Трудности и ошибки в диагностике герпесвирусных нейроинфекций. *Вестник современной клинической медицины*. 2013;6(3):36-39. [Matveeva T.V., Yakupov E.Z., Khafizova I.F., Khakimova A.R., Mullayanova R.F., Khalitova L.A. Difficulties and errors in the diagnosis of herpesvirus neuroinfections. *Bulletin of modern clinical medicine*. 2013;6(3):36-39. (In Russ.)]
- Скрипченко Е.Ю., Иванова Г.П., Скрипченко Н.В., Мурина Е.А., Карев В.Е. Клинико-этиологические особенности энцефалитов у детей раннего и старшего возраста. *Практическая медицина*. 2018;16(8):11-20. DOI: 10.32000/2072-1757-2018-8-11-20 [Scripchenko E.Yu., Ivanova G.P., Skripchenko N.V., Murina E.A., Karev V.E. Clinical and etiological features of encephalitis in young and elderly children. *Practical Medicine*. 2018;16(8):11-20. (In Russ.)]
- Крамарь Л.В., Бокова З.М., Мыльникова М.М., Торшхоева Л.А. Ветряночный энцефалит у детей: клинико-лабораторные характеристики. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2019;1:42-45. [Kramar L.V., Bokova Z.M., Mylnikova M.M., Torshkoeva L.A. Varicella encephalitis in children: clinical and laboratory characteristics. *Volgograd scientific and medical journal*. 2019;1:42-45.]



- Torshkhoeva L.A. Chickenpox encephalitis in children: clinical and laboratory characteristics. *Volgograd Scientific Medical Journal*. 2019;1:42–45. (In Russ.)]
8. Скрипченко Н.В., Иванова Г.П., Пальчик А.Б., Скрипченко Е.Ю., Лобзин Ю.В., Мурина Е.А. Неврологические осложнения и прогноз их развития при ветряной оспе у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2016; 95(2):14-21. [Skripchenko N.V., Ivanova G.P., Palchik A.B., Skripchenko E.Yu., Lobzin Yu.V., Murina E.A. Neurological complications and prognosis of their development after varicella in children. *Pediatrician.a. G.N. Speransky*. 2016;95(2):14-21. (In Russ.)]
 9. Рюмин А.М., Собчак Д.М., Отмахова И.А., Сабурова О.А. Неврологические проявления реактивации вируса опоясывающего герпеса. *Журнал инфектологии*. 2022;14(1):31-42. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2022-14-1-31-42> [Ryumin A.M., Sobchak D.M., Otmakhova I.A., Saburova O.A. Neurological manifestations of herpes zoster virus reactivation. *Journal Infectology*. 2022;14(1):31-42. (In Russ.)]
 10. Кокорева С.П., Макарова А.В., Романцов Г.П., Колесникова Н.Д. Случай острого энцефалита цитомегаловирусной этиологии. *Лечение и профилактика*. 2020;10(3):79–81. [Kokoreva S.P., Makarova A.V., Romantsov G.P., Kolesnikova N.D. A case of a cuteen cephalitis of cytomegalovirus etiology. *Treatment and prevention*. 2020;10(3):79–81. (In Russ.)]
 11. Симонова Е.В., Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Дроздова И.М., Егорова Н.Ю. Поражение ЦНС при герпесвирусной моно- и микст-инфекции 6-го типа у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2016;95(2):22–29. [Simonova E.V., Kharlamova F.S., Uchaikin V.F., Drozdova I.M., Egorova N.Yu. Damage to the central nervous system in herpes virus mono- and mixed infection of the 6th type in children. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2016;95(2):22–29. (In Russ.)]
 12. Пятикова М.В., Кравченко Л.В., Левкович М.А. Клиническая характеристика герпетической инфекции 6 типа у детей. *Фундаментальные исследования*. 2015;1–2:342–345. [Pyatikova M.V., Kravchenko L.V., Levkovich M.A. Clinical characteristics of herpes infection type 6 in children. *Fundamental Research*. 2015;1–2:342–345. (In Russ.)]



Опыт обучения врачей принципам рациональной фармакотерапии на примере пациентов с падением в стационаре

Ильина Е. С.¹, Богова О. Т.¹, Савельева М. И.² , Шалыгин В. А.¹ , Черняева М. С.^{3, 4} , Горбатенкова С. В.³, Доскина Е. В.¹, Сычев Д. А.¹ 

¹ - ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

² - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

³ - ГБУ «Госпиталь для ветеранов войн № 2» Департамента здравоохранения Москвы, Российская Федерация

⁴ - ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Аннотация

Обучение врачей принципам рациональной фармакотерапии, проведенное на образовательном цикле «Полипрагматизация в лечебно-профилактической организации: проблема и решение» 36 академических часов, позволило уменьшить общее число одновременно назначенных лекарственных средств у пациентов старческого возраста кардиологического профиля в условиях геронтологического стационара (число получаемых лекарственных средств пациентами старше 75 лет до и после проведения обучения, соответственно $9,48 \pm 2,6$ против $7,12 \pm 1,9$; $p < 0,001$). Уменьшение полипрагматизации способствовало снижению частоты подозреваемых непредвиденных серьезных нежелательных реакций, к коим относили падения, ассоциированных с приемом лекарственных средств. Внедрение администрацией стационара Протоколов по безопасности, Стандартных операционных процедур по выявлению пациентов высокого риска падения и проведение инцидентного анализа привело к разбору каждого случая падения пациента пожилого и старческого возраста в стационаре и пересмотру получаемого лечения.

Ключевые слова: пациентоориентированный подход; полипрагматизация; лекарственный аудит; неблагоприятная лекарственная реакция; падение в стационаре; критерии рациональности фармакотерапии; лекарственные средства, повышающие риск падения; геронтология; гериатрия

Для цитирования: Ильина Е. С., Богова О. Т., Савельева М. И., Шалыгин В. А., Черняева М. С., Горбатенкова С. В., Доскина Е. В., Сычев Д. А. Опыт обучения врачей принципам рациональной фармакотерапии на примере пациентов с падением в стационаре. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(3):32–40. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0022>

Поступила: 26.06.2023 г. Принята: 29.07.2023 г. Опубликовано: 10.09.2023 г

Experience of teaching doctors the principles of rational pharmacotherapy on the example of patients with a fall in a hospital

E. S. Ilyina¹, O. T. Bogova¹, M. I. Savelyeva² , V. A. Shalygin¹ , M. S. Chernyaeva^{3, 4} , S. V. Gorbatenkova³, E. V. Doskina¹, D. A. Sychev¹ 

¹ - Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

² - Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

³ - Hospital for war veterans No. 2, Moscow, Russian Federation

⁴ - Central State Medical Academy, Moscow, Russian Federation

Abstract

The postgraduate education of doctors in the principles of rational pharmacotherapy, conducted on the educational program «Polypragmatism in a therapeutic and preventive organization: a problem and a solution» of 36 academic hours, allowed to reduce the total number of simultaneously prescribed medications in elderly patients of a cardiological profile in a gerontological hospital (the number of medications received by patients older than 75 years before and after training, respectively 9.48 ± 2.6 vs 7.12 ± 1.9 , $p < 0.001$). A decrease in polypragmatism contributed to a decrease in the frequency of suspected unforeseen serious adverse reactions, which included falls associated with taking medications. The simultaneous introduction of Safety Protocols, Standard Operating Procedures for identifying patients at high risk of falling and conducting incident analysis led to the analysis of each case of an elderly and senile patient falling in a hospital and a review of the treatment received.

Keywords: patient-oriented approach; polypragmasia; drug audit; adverse drug reaction; fall in hospital; criteria for rationality of pharmacotherapy; fall risk increase drugs

For citation: Ilyina ES, Bogova OT, Savelyeva MI, Shalygin VA, Chernyaeva MS, Gorbatenkova SV, Doskina EV, Sychev DA. Experience of teaching doctors the principles of rational pharmacotherapy on the example of patients with a fall in a hospital. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(3):32–40. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0022>

Received: 26.06.2023. **Accepted:** 29.07.2023. **Published:** 10.09.2023.

Введение

Геронтологические пациенты относятся к ряду уязвимых категорий по риску развития неблагоприятных лекарственных реакций (далее — НЛР) [1–3]. Это обусловлено, в том числе, индивидуальными физиологическими особенностями стареющего организма, высоким бременем хронических заболеваний, требующих назначения большого количества лекарственных средств (далее — ЛС), изменением фармакокинетических параметров ЛС, опасностью возникновения потенциальных межлекарственных взаимодействий (МВ), что требует осуществления пациентоориентированного подхода [4]. Особенности назначения геронтологическим пациентам фармакотерапии должно следовать основному принципу доказательной медицины — всесторонней оценки не только ожидаемой пользы, но и прогнозирования потенциального вреда от назначенных ЛС и их комбинаций [5, 6]. Выявление триггеров развития НЛР может иметь важное практическое значение для принятия решений при выборе тактики лечения пациента старшей возрастной группы, так как одним из проявлений НЛР считается лекарственно-индуцированное падение. В целом, для пациентов пожилого и старческого возраста падения считаются весьма характерным и частым явлением, однако при многофакторности данного явления, есть достоверно подтверждённая связь между применением ЛС и возникновением этого серьёзного неблагоприятного явления (далее — СНЯ) [7–9].

В зарубежной и отечественной литературе широко представлены публикации, подтверждающие причину падения, как полипрагмазией, так и приёмом некоторых ЛС, отнесённых к ЛС, способным повышать риск падения (далее ЛСПРП) [9, 10]. Особенно опасными падения могут стать для пациентов с остеопорозом, так как любая травма, в том числе падение с высоты собственного роста, может стать причиной низкоэнергетического перелома.

Как правило, лекарственно-индуцированные падения возникают от назначения ЛС, которые обоснованно и часто назначают геронтологическим пациентам, согласно предписаниям стандартов лечения [10]. Однако, при наличии других независимых факторов риска падений (возраст старше 75 лет, женский пол, синдром старческой астении, склонность к ортостатической гипотензии, офтальмоло-

гические заболевания, депрессия, бессонница, анемия, хронический болевой синдром, дизурические расстройства, шаткость походки и др.) назначение того или иного ЛС может повысить риск падения вследствие своих фармакологических эффектов, к которым могут быть отнесены: нарушение равновесия, чрезмерной седации, ухудшение когнитивных функций, развитие ортостатической гипотензии, брадикардии, аритмии, изменение водно-солевого обмена, ухудшение остроты и чёткости зрения [11, 12]. Концепция непрерывного профессионального образования врачей, среднего медицинского персонала, а также обучение самих пациентов, склонных к падениям может привести к снижению частоты этого явления путём многофакторной интервенции — обеспечения безопасности окружающей среды, коррекции проблем со зрением, борьбой с полипрагмазией, отказом от применения ЛСПРП, особенно психоактивных ЛС [7, 13–15].

В связи с вышеуказанным, представляется весьма интересным не только установление взаимосвязи между выраженностью полипрагмазии и частотой падений у пациентов старческого возраста, но и оценка влияния осведомлённости медицинского сообщества о данной проблеме на степень выраженности полипрагмазии у пациентов старческого возраста кардиологического профиля.

В 2017 году для работников многопрофильного геронтологического стационара г. Москвы проводился выездной цикл обучения по основам рациональности и безопасности фармакотерапии на основе принципов доказательной медицины. Оценка лекарственных назначений (аудит лекарственных назначений) проводился до и после обучения врачей многопрофильного геронтологического стационара на цикле повышения квалификации по теме «Полипрагмазия в лечебно-профилактической организации: проблема и решение» 36 академических часов. Во время обучения сотрудники кафедры клинической фармакологии и терапии им. академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России представили современные данные о полипрагмазии и рисках развития НЛР, методы борьбы с полипрагмазией путём использования клинико-фармакологических инструментов, принципы пациентоориентированности [2, 13, 14]. Обучающимся были представлены стратегии по профилак-

тике НЛР, в виде лекарственно-индуцированного падения. Дополнительно были предоставлены данные о стратегии многофакторных вмешательств, направленных на выявление факторов риска падения, их стратификацию, оценку безопасности среды для пациентов, мероприятия по репортированию о факте падения, устранению причин падения, проведение школ пациентов по данной проблеме, обучение медицинского персонала [4, 13].

Цель и задачи. Целью исследования явилось проведение аудита лекарственных назначений у пациентов старческого возраста в условиях стационара до и после проведения образовательного цикла «Полипрагмазия в лечебно-профилактической организации: проблема и решение» для врачей клинических специальностей.

Материалы и методы

Нами были обследованы и проанализированы данные пациентов старческого возраста (75 лет и старше), госпитализированных в терапевтические отделения многопрофильного геронтологического стационара. Выявлялись факт падения и его обстоятельства (время и место падения, последствия), меры по минимизации последствий, проведение аудита лекарственных назначений с выявлением полипрагмазии, её выраженностью и числом назначенных ЛСПРП, а также меры по профилактике повторного падения, в том числе в виде депрескрайбинга.

В ретроспективную группу были включены данные пациентов старше 75 лет за период 2011-2016 гг., испытавших падение в период госпитализации (160 пациентов: 31 мужчин и 129 женщин), получавших лечение в условиях терапевтических отделений многопрофильного геронтологического стационара до проведения образовательного цикла. В проспективную группу были включены данные пациентов аналогичного возраста (101 пациент: 26 мужчин и 75 женщин), перенёсших падение в стационаре, в период 2017-2020 гг. после проведения обучения врачей.

Критериями включения явились: возраст старше 75 лет, наличие сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) как основного, отсутствие падения в анамнезе, физическая самостоятельность и мобильность, одновременное назначение более 5 ЛС.

Лекарственный аудит проводили с применением «Светофорной классификации ЛСПРП», как клинико-фармакологическим инструментом, позволяющим выявить потенциально неблагоприятные ЛС (ПНЛС), риск применения которых повышает риск падения [4, 10, 16-18]. Согласно «Светофорной классификации ЛСПРП» для проведения аудита лекарственные средства были разделены на три подгруппы «ЛС, влияющие на функцию ССС»,

«ЛС, влияющие на функцию ЦНС» и «ЛС других фармакологических групп».

Результаты

Ретроспективную группу (группа I, до обучения врачей) составили пациенты старше 75 лет кардиологического профиля: 160 человек, 31 мужчин и 129 женщин, среднего возраста $87,4 \pm 5,2$ лет. В среднем число имеющихся заболеваний в группе составило $8,56 \pm 2,3$. Падение у пациентов данной группы фиксировалось в дневниках, и при возникновении травмы, выносилось в диагноз. Вредоносными падениями (с возникновением повреждения, кровотечения или травмы) явились в 87 случаях (54,4%), причём в 34 случаях (21%) падение привело к развитию перелома, что косвенно свидетельствует о наличии у пациентов снижения минеральной плотности костей, т. е. остеопороза. Следует отметить, что наличие остеопороза можно было предположить у большего числа пациентов, однако невозможность полноценно проведённого обследования по уточнению минеральной плотности костной ткани не позволило это сделать.

Проспективная группа (группа II, после обучения врачей) состояла из 26 мужчин и 75 женщин, среднего возраста $85,92 \pm 6,3$. Показатель полиморбидности составил $8,6 \pm 2,4$. Общее число вредоносных падений составило 77 (76,2%), в 16 случаях (15,8%) падение привело к травме — перелому конечности в типичном месте или костей черепа/позвоночника.

Необходимо отразить, что в связи с введением стандартных операционных протоколов (СОПов) по повышению безопасности пациентов в стационаре (2017-2018 гг.) для проспективной группы наблюдается предоставление более подробных отчётов, свидетельствующих об обстоятельствах падения и оценки состояния пациентов в первые сутки после него.

Пациенты обеих групп практически не отличались по возрасту, однако по гендерному признаку отмечалось различие в сторону увеличения количества мужчин в проспективной группе. Количество имеющихся заболеваний также было практически идентично.

Общее число назначаемых ЛС (см. табл. 2) у пациентов проспективной группы было достоверно ниже, так как практически не присутствовали среди назначений ноотропные, антиоксидантные, витаминные, бромсодержащие ЛС. Пациентам ретроспективной группы достоверно чаще назначались иАПФ, тиазидные диуретики, нитраты из подгруппы «ЛС, влияющие на функцию ССС» согласно «Светофорной классификации ЛСПРП» (76,3% против 53,5%; 69,4% против 44,6%; 28,1% против 11,9%; $p < 0,05$, соответственно). Из подгруппы «ЛС, влияющие на функцию ЦНС» согласно «Све-



тофорной классификации ЛСПРП» пациентам про-
спективной группы практически не назначались
трициклические антидепрессанты, седативные ЛС,

бензодиазепины, циннаризин, бетагистин. Досто-
верно реже назначался дифенгидрамин (антигиста-
минное ЛС 1-го поколения) (табл. 2).

Таблица 1. Эпидемиологические показатели исследуемых групп

Показатели	Группа I До обучения врачей	Группа II После обучения врачей	p
Пол, мужской/женский Чел. / %	31 / 129 19,4% / 80,6%	26 / 75 25,7% / 74,3%	<0,001
Возраст, годы	87,39 ± 5,2	85,92 ± 6,3	0,156
Мультиморбидность, число заболеваний	8,56 ± 2,3	8,6 ± 2,4	0,293

Таблица 2. Частота назначений ЛС у пациентов исследуемых групп

Фармакологические группы ЛС	Группа I До обучения врачей	Группа II После обучения врачей	p
ЛС, влияющие на функцию ССС (кардиологические ЛС)			
Ингибиторы АПФ (эналаприл)	122 / 76,3%	54 / 53,5%	<0,001
Тиазидные диуретики (гидрохлортиазид)	111 / 69,4%	45 / 44,6%	<0,001
Бета-адреноблокаторы (метопролол, атенолол)	99 / 61,9%	67 / 66,3%	0,43
Нитраты (моно- и динитраты)	45 / 28,1%	12 / 11,9%	0,02
Бета-адреноблокаторы офтальмологическая форма (тимолол)	21 / 13,1%	3 / 2,9%	0,06
Блокатор кальциевых каналов (нифедипин)	21 / 13,1%	22 / 21,7%	0,06
Антагонисты рецепторов ангиотензина II (лозартан)	17 / 10,6%	39 / 38,6%	0,00
Петлевые диуретики (фуросемид)	45 / 28,1%	27 / 26,7%	0,83
Антагонисты альдостерона (спиронолактон)	31 / 19,4%	26 / 25,7%	0,22
Сердечные гликозиды (дигоксин)	18 / 11,2%	1 / 0,9%	0,02
Ингибиторы карбоангидраза (диакарб)	9 / 5,6%	1 / 0,9%	0,21
Антиаритмический препарат IV класса (амиодарон)	5 / 3,1%	1 / 0,9%	0,26
Альфа-адреноблокаторы (доксазозин)*	7 / 4,3%	12 / 11,9	0,02
Агонисты имидазолиновых рецепторов (моксонидин)	2 / 1,3%	1 / 0,9%	0,85
ЛС, влияющие на функцию ЦНС (психоактивные ЛС)			
Нейролептики (тиоридазин)	15 / 9,4%	8 / 7,9	0,69
Седативные (зопиклон)	3 / 1,9%	0	0,16
Противоэпилептические (карбамазепин)	5 / 3,1%	3 / 3%	0,95
Корректоры нарушений мозгового кровообращения (циннаризин)	3 / 1,9%	2 / 2%	0,95
Ангиопротекторы и корректоры микроциркуляции (бетагистин)	10 / 6,3%	3 / 3,0%	0,24
Трициклические антидепрессанты (амитриптилин)	5 / 3,1%	1 / 0,9%	0,27
Бензодиазепины (оксазепам)	3 / 1,9%	0	0,16

Таблица 2. Частота назначений ЛС у пациентов исследуемых групп

Фармакологические группы ЛС	Группа I До обучения врачей	Группа II После обучения врачей	Р
Снотворные (зопиклон)	7 / 4,3%	6 / 5,9%	0,56
Антигистаминные ЛС 1-го поколения (дифенгидрамин)	22 / 13,8%	3 / 2,9%	0,04
Бромсодержащие ЛС (микстура Кватера)	26 / 16,2%	1 / 0,9%	0,01
Соли магния парентерально	58 / 36,3%	13 / 12,9%	0,03
Другие психостимуляторы и ноотропные препараты (никотиноил гамма-аминомасляная кислота - Пикамилон)	12 (7,5%)	0	0,005
Антигипоксанта и антиоксиданты (этилметилгидроксипиридина сукцинат - Мексидол)	30 (18,8%)	3 / 3,0%	<0,001
Антигипоксанта и антиоксиданты (триметазидин)	5 (3,1%)	0	0,07
Антиоксидантное средство (этилметилгидроксипиридина сукцинат - Нейрокс)	11 (6,9%)	0	0,007
Ноотропные препараты (пирацетам)	45 / 28,1%	21 / 20,8	0,16
Средство, улучшающее мозговой кровоток (винпоцетин)	9 (5,6%)	0	0,015
ЛС других фармакологических групп (другие)			
Нестероидные противовоспалительные препараты (анальгин, диклофенак)	67 / 41,9%	32 / 31,7%	0,11
Ацетилсалициловая кислота	120 / 65%	44 / 43,6%	0,01
Новые оральные антикоагулянты	15 / 9,4%	19 / 18,8	0,03
Варфарин	8 / 5,1%	1 / 1%	0,18
Гепарин	9 / 5,6%	3 / 3%	0,32
Глюкокортикоидные ЛС	9 / 5,6%	3 / 3%	0,32
Гипогликемические ЛС (метформин)	14 (8,8%)	11 / 10,9%	0,68
H ² -блокаторы (ранитидин)	4 / 2,5%	1 / 1%	0,17
Противорвотные ЛС (метоклопрамид)	3 / 1,9%	2 / 2%	0,94
Блокаторы протонной помпы (омепразол)	35 / 21,9%	18 / 17,8%	0,59
Бронходилататоры, β_2 -адреномиметики	14 / 8,8%	11 / 10,9%	0,67
Антибиотики разных групп	55 / 34,3%)	15 / 14,8%	0,036
Уросептики (нитрофураны, производные 8-оксихинолина)	28 (17,5%)	19 / 18,8%	0,77
Препараты железа	31 (19,4%)	19 / 18,8%	0,78
Фолиевая кислота	15 (9,4%)	0	0,002
Витамин В ₁ (тиамин)	5 (3,1%)	0	0,07
Витамин В ₆ (пиридоксин)	4 (2,5%)	0	0,11
Витамин В ₁₂ (цианкобаламин)	4 (2,5%)	0	0,11
Мультивитаминные ЛС	17 (10,6%)	0	0,001



Одновременное число назначенных ЛС в группе I составило $9,48 \pm 2,6$. После падения лекарственных аудит проводился в двух случаях — у пациентки С., 86 лет, при назначении бета-адреноблокаторов, падение возникло на фоне брадикардии до 48 уд. в мин. и ортостатической гипотонии, и у пациентки В. у которой падение возникло при развитии гиперкалиемии и брадикардии, в каждом из этих случаев был проведён лекарственный аудит и отменены или уменьшены дозировки антигипертензивных ЛС [16].

Выраженность полипрагмазии в группе II составила $7,12 \pm 1,9$ ЛС. Падение, как факт, уста-

навливалось медперсоналом и фиксировалось в истории болезни, что в 57 случаев (56,3%) привело в дальнейшем к совместному осмотру лечащим врачом с заведующим отделения и пересмотру тактики лечения. В 24 случаев (23,5%) после падения были проведены изменения в лекарственной терапии, путём отмены фармакопрепаратов, либо назначенных с недостаточной доказательностью эффективности (этилметилгидроксипиридина сукцинат), либо относящихся к потенциально неблагоприятным ЛС (циннаризин, беттагистин).

Таблица 3. Сравнительная характеристика показателей полипрагмазии и данные лекарственного аудита в исследуемых группах

Показатели	Группа I До обучения врачей	Группа II После обучения врачей	p р
Полипрагмазия, число одновременно получаемых ЛС	$9,48 \pm 2,6$	$7,12 \pm 1,9$	$< 0,001$
Общее количество получаемых ПНЛС (по данным «Светофорной классификации ЛСПРП»)	$3,59 \pm 1,1$	$3,03 \pm 1,0$	$< 0,001$
Количество ПНЛС психоактивной группы (по данным «Светофорной классификации ЛСПРП»)	$0,37 \pm 0,6$	$0,21 \pm 0,5$	0,16

Следует отметить, что администрацией многопрофильного стационара г. Москвы в 2017-2018 гг. в рамках стратегии безопасности пациентов были внедрены ряд мер по борьбе с падениями: проведение комплексной гериатрической оценки (КГО) при госпитализации с оценкой риска падений; обучение медицинского персонала, проведение занятий в Школе здоровья для пациентов и их близких. В Школе здоровья формируются принципы ответственного отношения к своему здоровью, мотивации к ведению здорового образа жизни, сохранения физической и социальной активности, адекватных физическому состоянию, поведенческих привычек и навыков, что играет важную роль в мотивировании пациентов. Перечисленные меры были внедрены в клиническую практику согласно клиническим рекомендациям по профилактике падений у пациентов пожилого и старческого возраста [7].

Внедренная в практику КГО, с выявлением синдрома старческой астении и факторов риска падений привела к более частому выявлению пациентов, подверженных падению, в то время как ранее,

до 2017 года, такая стратификация не проводилась. Пациенты с синдромом астении относятся к группе высокого риска падения, в связи с чем, знание о наличии данного состояния позволяет предпринимать более энергичные усилия по профилактике падений.

Заключение

Таким образом, обучение врачей в рамках концепции непрерывного профессионального образования призвано повышать качество оказываемой медицинской помощи. Образование врачей по обеспечению надлежащего уровня качественной медицинской помощи должно включать не только повышение знаний по эффективности назначаемых ЛС, но и прогнозирование рисков развития нежелательных лекарственных реакций от проводимой терапии [4, 13]. Администрация многопрофильного геронтологического стационара путём обучения врачей и пациентов, внедрения стратегии безопасности способствует повышению качества оказания медицинской помощи пациентам старших возрастных групп.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Этическая экспертиза

Дизайн исследования был одобрен Локальным этическим комитетом при ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2016 году.

ADDITIONAL INFORMATION

Ethical review

The design of the study was approved by the Local Ethics Committee at the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education in 2016.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Илына Е.С. — общая концепция и дизайн исследования, написание текста, статьи ответственность за целостность всех частей статьи; Богова О.Т. — общая концепция дизайна исследования, редактирование и ответственность за логичность всех частей текста; Савельева М.И., Доскина Е.В. — разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных, редактирование текста; Шалыгин В.А. — статистическая обработка материала, подготовка информации для анализа данных; Черныяева М.С. Горбатенкова С. В. — общая концепция и дизайн исследования, сбор и обработка клинического материала; Сычев Д.А. — разработка общей идеи пациентоориентированного подхода к использованию лекарственных препаратов.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Ilyina ES — general concept and design of the study, writing of the text, articles responsibility for the integrity of all parts of the article; Bogova OT — general concept of research design, editing and responsibility for the consistency of all parts of the text; Savelyeva MI, Doskina EV — research design development, material set, statistical data processing, text editing; Shalygin VA — statistical processing of material, preparation of information for data analysis; Chernyaeva MS, Gorbatenkova SV — general concept and design of the study, collection and processing of clinical material; Sychev DA — development of the general idea of a patient-oriented approach to the use of medicines.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Илына Екатерина Сергеевна — ведущий аналитик отдела координации научной деятельности, преподаватель кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: katelina@mail.ru

РИНЦ AuthorID: 898213

Богова Ольга Таймуразовна — д. м. н., профессор кафедры гериатрии и медико-социальной экспертизы ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

РИНЦ AuthorID: 750155

Савельева Марина Ивановна — д. м. н., профессор кафедры терапии ИНПО (Института непрерывного профессионального образования) ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

 <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

РИНЦ AuthorID: 575872

ABOUT THE AUTHORS

Ekaterina S. Ilyina — Leading Analyst of the Department for the Coordination of Scientific Activities, Lecturer at the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchala. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: katelina@mail.ru

RSCI AuthorID: 898213

Olga T. Bogova — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Geriatrics and Medical and Social Expertise, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

RSCI AuthorID: 750155

Marina I. Savelyeva — Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Therapy, Institute of Continuing Professional Education, Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

 <https://orcid.org/0000-0002-2373-2250>

RSCI AuthorID: 575872

Шалыгин Владимир Андреевич — аспирант кафедры клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

 <https://orcid.org/0000-0002-4062-5158>

РИНЦ AuthorID: 997673

Черняева Марина Сергеевна — к. м. н., врач-гериатр гериатрического отделения № 5 ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы»; доцент кафедры внутренних болезней и профилактической медицины ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

 <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

РИНЦ AuthorID: 614954

Горбатенкова Светлана Варгановна — к. м. н., зам. главного врача по медицинской части ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 2 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация

РИНЦ AuthorID: 300630

Доскина Елена Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

РИНЦ AuthorID: 314292

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени академика Б.Е. Вотчала, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

e-mail: dimasychev@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

РИНЦ AuthorID: 562856

Vladimir A. Shalygin — postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchala, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

 <https://orcid.org/0000-0002-4062-5158>

RSCI AuthorID: 997673

Marina S. Chernyaeva — Candidate of Medical Sciences, Geriatrician, Geriatric Department No. 5, Hospital for War Veterans No. 2 of the Moscow City Health Department; Associate Professor, Department of Internal Diseases and Preventive Medicine, Central State Medical Academy, Office of the President of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

 <https://orcid.org/0000-0003-3091-7904>

RSCI AuthorID: 614954

Svetlana V. Gorbatenkova — Candidate of Medical Sciences, Deputy Chief Physician for the Medical Department of the Hospital for War Veterans No. 2 of the Department of Health of the City of Moscow, Moscow, Russian Federation

RSCI AuthorID: 300630

Elena V. Doskina — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

RSCI AuthorID: 314292

Sychev Dmitry A. — Doctor of Medical Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head. Department of Clinical Pharmacology and Therapy named after Academician B.E. Votchala, Rector of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

e-mail: dimasychev@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

RSCI AuthorID: 562856

Литература/References

1. 10 фактов о старении и здоровье. ВОЗ. Электронный ресурс. URL: <https://www.who.int/features/factfiles/ageing/ru/>. Дата обращения: 10.08.2022. [10 facts about aging and health. (Electronic resource). URL: <https://www.who.int/features/factfiles/ageing/ru/>]
2. Сычев Д.А., Данилина К.С., Отделенов В.А. Клинико-фармакологические подходы к решению проблемы полипрагмазии у пожилых пациентов в условиях многопрофильного стационара. *Клиническая фармакология и терапия* 2013;22(2):87-92 [Sychev DA, Danilina KS, Otdelenov VA. Clinico-pharmacological approach to polypharmacy problem in the elderly patients in the multidisciplinary hospital. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* = *Clin Pharmacol Ther* 2013;22(2):87-92 (In Russ.)].
3. Sheikh-Taha M, Asmar M. Polypharmacy and severe potential drug-drug interactions among older adults with cardiovascular disease in the United States. *BMC Geriatr*. 2021 Apr 7;21(1):233. doi: 10.1186/s12877-021-02183-0. PMID: 33827442; PMCID: PMC8028718.
4. Хохлов А.Л., Сычев Д.А. Концепция пациентоориентированности в медицине и фармации. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(1):1-4. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0001> [Khokhlov A.L., Sychev D.A. The concept

- of patient-oriented medicine and pharmacy. *Patient-Oriented Medicine and Pharmacy*. 2023;1(1): 1-4. (In Russ.).
5. Сафроненко А.В., Ганцгорн Е.В., Сафроненко В.А., Кузнецов И.И., Сухорукова Н.В., Криштопа А.В., Осипова А.В. Особенности фармакотерапии пациентов пожилого и старческого возраста. *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. 2021;2(4):6-15. <https://doi.org/10.21886/2712-8156-2021-2-4-6-15> [Safronenko A.V., Gantsgorn E.V., Safronenko V.A., Kuznetsov I.I., Sukhorukova N.V., Krishtopa A.V., Osipova A.A. Features of pharmacotherapy at elderly and senile patients. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(4):6-15. (In Russ.)].
6. Midão L, Giardini A, Menditto E, Kardas P, Costa E. Polypharmacy prevalence among older adults based on the survey of health, ageing and retirement in Europe. *Arch Gerontol Geriatr*. 2018 Sep-Oct;78:213-220. doi: 10.1016/j.archger.2018.06.018. Epub 2018 Jun 30. PMID: 30015057.
7. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Мильто А.С., Рунихина Н.К., Фролова Е.В., Наумов А.В., Дудинская Е.Н., Мачехина Л.В., Воробьева Н.М., Розанов А.В., Остапенко В.С., Мхитарян Э.А., Шарашкина Н.В., Ховасова Н.О., Тяхменев Е.А., Бабенко И.В., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Евстигнеева Л.П., Ершова О.Б. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации. *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;(2):153-185. <https://doi.org/10.37586/2686-8636-2-2021-148-174> [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Mil'to A.S., Runihina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Dudinskaya E.N., Matchekchina L.V., Vorobyeva N.M., Rozanov A.V., Ostapenko V.S., Mkhitaryan E.A., Sharashkina N.V., Khovasova N.O., Tyukhmenev E.A., Babenko I.V., Lesnyak O.M., Belova K.Yu., Evstigneeva L.P., Ershova O.B. Falls in older and senile patients. *Clinical guidelines. Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2021;(2):153-185. (In Russ.)].
8. Ларина В.Н., Самкова И.А., Кудина Е.В. Падения, как проблема стареющего населения планеты, современный взгляд на факторы риска и методики оценки. роль страха падений в увеличении их риска. *Архивъ внутренней медицины*. 2021;11(6):433-441. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2021-11-6-433-441> [Larina V.N., Samkova I.A., Kudina E.V. Falls As a Problem of an Aging Population, a Modern Look at Risk Factors and Assessment Methods. Role of Fear of Falls in Increasing their Risk. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2021;11(6):433-441.]
9. Najafpour Z, Godarzi Z, Arab M, Yaseri M. Risk Factors for Falls in Hospital In-Patients: A Prospective Nested Case Control Study. *Int J Health Policy Manag*. 2019 May 1;8(5):300-306. doi: 10.15171/ijhpm.2019.11. PMID: 31204446; PMCID: PMC6571495.
10. Ильина Е.С., Богова О.Т., Горбатенкова С.В. [и др] Инициация фармакотерапии как фактор риска падения у пациентов старшего возраста. *Успехи геронтологии*. 2019;32(5):781-786. [Ilyina E.S., Bogova O.T., Gorbatenkova S.V. [and others] Initiation of pharmacotherapy as a risk factor for falls in older patients. *Advances in Gerontology*. 2019;32(5):781-786. (In Russ.)].
11. Крючкова О.Н., Ицкова Е.А., Лутай Ю.А., Турна Э.Ю., Костюкова Е.А., Жукова Н.В., Ульянова Е.А. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. совместные клинические рекомендации российской ассоциации по остеопорозу и российской ассоциации геронтологов и гериатров. *Крымский терапевтический журнал*. 2022;1:21-26. [Kryuchkova O.N., Itskova E.A., Lutai Yu.A., Turna E.Yu., Kostyukova E.A., Zhukova N.V., Ulyanova E.A. Falls in elderly patients. joint clinical recommendations of the Russian Association for Osteoporosis and the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians. *Crimean Therapeutic Journal*. 2022;1:21-26. (In Russ.)].
12. Бейлина Н.И., Газизов Р.М., Поздняк А.О. Падения в гериатрической практике: состояние проблемы и пути ее решения (обзор литературы и актуальных клинических рекомендаций). *Практическая медицина*. 2022;20(7):100-104. [Beilina N.I., Gazizov R.M., Pozdnyak A.O. Falls in geriatric practice: state of the problem and ways to solve it (review of the literature and current clinical guidelines). *Practical medicine*. 2022;20(7):100-104. (In Russ.)].
13. Клейменова Е.Б., Яшина Л.П. Протоколы по обеспечению безопасности медицинской помощи в многопрофильном стационаре. Учебно-методическое пособие. Под. ред. Д.А. Сычева. М., 2019, 352 с. [Kleymenova E.B., Yashina L.P. Protocols for ensuring the safety of medical care in a multidisciplinary hospital. Teaching aid. Under. ed. DA Sychev. M., 2019, 352 p. (In Russ.)].
14. Shaw L, Kiegaldie D, Farlie MK. Education interventions for health professionals on falls prevention in health care settings: a 10-year scoping review. *BMC Geriatr*. 2020 Nov 9;20(1):460. doi: 10.1186/s12877-020-01819-x. PMID: 33167884; PMCID: PMC7653707.
15. Lunghi C, Trevisan C, Fusaroli M, Giunchi V, Raschi E, Sangiorgi E, Domenicali M, Volpato S, De Ponti F, Poluzzi E. Strategies and Tools for Supporting the Appropriateness of Drug Use in Older People. *Pharmaceuticals* (Basel). 2022 Aug 8;15(8):977. doi: 10.3390/ph15080977. PMID: 36015125; PMCID: PMC9412319.
16. Ильина Е.С., Богова О.Т., Горбатенкова С.В., Сычев Д.А. Падение пациента старческого возраста как неблагоприятное событие, связанное с применением лекарственных средств: клиническое наблюдение. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2017;13(2):203-206. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-203-206> [Ilyina E.S., Bogova O.T., Gorbatenkova S.V., Sychev D.A. Falling of senile age patient as an adverse event associated with the use of medicines: case report. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2):203-206. (In Russ.)].

Отдалённый результат хирургических коррекций деформаций нижних конечностей с интрамедуллярным армированием на фоне остеомалации у взрослого пациента с гипофосфатемическим рахитом (редкое клиническое наблюдение)

Литвинов И. И. , Бландинский В. Ф., Савгачев В. В. 

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Рецидивы деформаций нижних конечностей после их оперативной коррекции у пациентов с гипофосфатемическим рахитом достигают 95%, что требует совершенствования подходов к лечению данной патологии. **Целью исследования** явилось изучение эффективности и безопасности этапного оперативного лечения, включающего остеотомию, последовательный чрескостный и внутрикостный блокирующий остеосинтез-армирование, у пациента с завершённым ростом, страдающего X-сцепленной доминантной формой гипофосфатемического рахита. **Материалы и методы.** Пациенту с завершённым ростом с X-сцепленной доминантной формой гипофосфатемического рахита в возрасте 21–28 лет были выполнены 11 операций на нижних конечностях по поводу их выраженных многоплоскостных мультиапикальных деформаций, неравенства длин сегментов на фоне остеомалации. На бедренных костях произведены одномоментные коррекции с использованием остеотомий и внутрикостного блокирующего остеосинтеза-армирования. На костях голени выполнены этапные коррекции с применением остеотомий, костной аутопластики, последовательного чрескостного и внутрикостного блокирующего остеосинтеза-армирования. **Результаты.** Неравенство длин бёдер и голени устранено. Оси нижних конечностей скорректированы в норму. Рост пациента увеличился на 8 см. Он ходит до 25 тысяч шагов в день без средств дополнительной опоры. При наблюдении за пациентом в течение 8 лет рецидивов деформаций и других осложнений не отмечено. **Вывод.** Наш опыт свидетельствует о высокой эффективности и безопасности этапного хирургического лечения с использованием остеотомий, чрескостного и внутрикостного блокирующего остеосинтеза-армирования для коррекции выраженных многоплоскостных мультиапикальных деформаций, неравенства длин костей нижних конечностей на фоне остеомалации у пациента с завершённым ростом, страдающего X-сцепленной доминантной формой гипофосфатемического рахита.

Ключевые слова: гипофосфатемический рахит; коррекция деформаций; интрамедуллярное армирование; генетическое заболевание; редкое заболевание

Для цитирования: Литвинов И. И., Бландинский В. Ф., Савгачев В. В. Отдалённый результат хирургических коррекций деформаций нижних конечностей с интрамедуллярным армированием на фоне остеомалации у взрослого пациента с гипофосфатемическим рахитом (редкое клиническое наблюдение). *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(3):41–51. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0023>

Поступила: 10.08.2023 г. Принята: 15.08.2023 г. Опубликовано: 10.09.2023 г.

Long-term outcome of surgical correction of lower limb deformities with intramedullary reinforcement against the background of osteomalacia in an adult patient with hypophosphatemic rickets (rare clinical observation)

I. I. Litvinov , V. F. Blandinskij, V. V. Savgachev 

Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. Relapses of deformities of the lower extremities after their surgical correction in patients with hypophosphatemic rickets reach 95%, which requires improved approaches to the treatment of this pathology. **The aim of the study** was to study the efficacy and safety of staged surgical treatment, including osteotomy, sequential transosseous and intraosseous blocking osteosynthesis-reinforcement, in a patient with completed growth, suffering from X-linked dominant form of hypophosphatemic rickets. **Materials and methods.** A patient with completed growth with an X-linked dominant form of hypophosphatemic rickets at the age of 21–28 years underwent 11 operations on the lower extremities due to their pronounced multi-



planar multiapical deformities, segment length inequality against the background of osteomalacia. Simultaneous corrections were made on the femurs using osteotomies and intraosseous blocking osteosynthesis-reinforcement. On the bones of the lower legs, staged corrections were performed using osteotomies, bone autoplasty, sequential transosseous and intraosseous blocking osteosynthesis-reinforcement. **Results.** The inequality of the lengths of the femurs and lower legs is eliminated. The axes of the lower extremities were corrected to normal. The patient's height has increased by 8 cm. He walks up to 25,000 steps a day without additional support. When observing the patient for 8 years, no relapses of deformities and other complications were noted. **Conclusion.** Our experience testifies to the high efficiency and safety of staged surgical treatment using osteotomies, transosseous and intraosseous blocking osteosynthesis-reinforcement for the correction of pronounced multiplanar multiapical deformities, inequality in the length of the bones of the lower extremities against the background of osteomalacia in the patient with completed growth, suffering from an X-linked dominant form of hypophosphatemic rickets.

Keywords: hypophosphatemic rickets; deformity correction; intramedullary reinforcement; genetic disease; rare disease

For citation: Litvinov II, Blandinskij VF, Savgachev VV. Long-term outcome of surgical correction of lower limb deformities with intramedullary reinforcement against the background of osteomalacia in an adult patient with hypophosphatemic rickets (rare clinical observation). *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(3):41–51. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0023>

Received: 10.08.2023. **Accepted:** 15.08.2023. **Published:** 10.09.2023.

Введение

Гипофосфатемический рахит (фосфат-диабет; *англ.* Hypophosphatemic Rickets; HPR) — совокупность орфанных генетических заболеваний из группы первичных (наследственных) тубулопатий, характеризующихся дефектом реабсорбции фосфатов в проксимальных канальцах почек, проявляющихся гиперфосфатурией, гипофосфатемией и выраженными рахитическими изменениями, резистентными к обычным дозам витамина D [1–3]. Распространённость HPR составляет примерно 1 на 20 000 новорождённых [4]. Первое сообщение о рахите, устойчивом к витамину D, сделано Albright F., Butler M.A., Bloomberg E. в 1937 году [5]. На сегодняшний день известны следующие формы HPR [1, 2]:

- X-сцепленный доминантный HPR или болезнь Олбрайта-Батлера-Блумберга (Albright-Butler-Bloomberg) (OMIM 307800);
- аутосомно-доминантный HPR (OMIM 193100);
- аутосомно-рецессивный HPR (OMIM 241520; OMIM 613312);
- HPR с гиперкальциурией (OMIM 241530).

Гипофосфатемический рахит, связанный с X-хромосомой (*англ.* X-linked Hypophosphatemic Rickets; XHPR), является наиболее распространённой формой HPR [1, 2, 6]. При XHPR мутации в локусе Xp22.1 в гене PHEX, кодирующем синтез фосфат-регулирующей гомологичной эндопептидазы (*англ.* phosphate-regulating endopeptidase homolog, X-linked), приводят к нарушению протеолиза фактора роста фибробластов-23 (*англ.* Fibroblast Growth Factor 23; FGF23) [1, 7, 8]. Формирующийся избыток FGF23 обуславливает редукцию натрий-фосфатных котранспортёров (*англ.* sodium-phosphate cotransporter 2a; NaPi-2a), следствием чего является угнетение реабсорбции фосфатов и развитие гиперфосфатурии и гипофосфатемии (менее 0,8 ммоль/л) [1, 3, 6–8]. Активность щелочной фосфатазы повышается, кальций сыворотки, креатинин, pH оста-

ются в норме, уровень паратгормона нормальный или незначительно повышен [1, 6]. Также избыток FGF23 подавляет экспрессию 1- α -гидроксиза-1,25(OH)₂D₃ и, таким образом, косвенно ингибирует всасывание фосфатов в кишечнике [1, 6, 8].

Описанные молекулярно-генетические, биохимические изменения при XHPR приводят к нарушению минерализации костной ткани (остеомаляции), хрящевой ткани, в том числе хрящевой пластинки роста (зоны роста, эпифизарной пластинки) и, как следствие, к низкому росту, деформациям скелета, значительно более выраженным в наиболее нагружаемых его частях, то есть в нижних конечностях [2, 4, 6, 9]. Стандартная терапия XHPR основана на одновременном назначении неорганических фосфатов и активных форм витамина D [1, 7]. Однако оптимальные дозы фосфатов и препаратов 1,25(OH)₂D₃ не определены, существует риск развития витамин D₃-обусловленного нефрокальциноза [1, 10]. Реализация стандартного медикаментозного лечения не предотвращает и не устраняет остеомаляцию, наличие которой является предпосылкой для возникновения и прогрессирования костных деформаций [1, 6, 11, 12]. Данные, доказывающие замедление прогрессирования деформаций нижних конечностей при XHPR под влиянием терапии фосфатами и активными формами витамина D, отсутствуют [6]. Поэтому, совершенствование хирургических способов коррекции деформаций и контроля их прогрессирования у страдающих XHPR пациентов является актуальной.

Основной проблемой оперативного лечения рассматриваемой патологии явилась высокая частота осложнений вообще и рецидивов деформаций в частности, что побудило авторов к поиску предикторов рецидивов деформаций и путей решения данной проблемы [7, 13]. По мнению большинства специалистов, высокий риск рецидива деформаций

имеет место при выполнении корригирующих хирургических вмешательств на конечностях в период активности эпифизарных пластинок [6, 7, 13]. Однако при существенном прогрессировании деформаций, выраженном их характере и связанной с ними угрозой необратимых последствий для суставов выполнение ортопедических коррекций при незавершённом росте после междисциплинарных обсуждений считается оправданным [7]. Большое значение имеет не только срок операции, но и избранная технология коррекции. Результаты одномерного анализа пропорционального риска рецидива по Коксу показали, что постепенная коррекция с помощью гемиепифизиодеза значительно увеличивала скорректированный коэффициент риска рецидива деформации — в 7,0 раз ($p = 0,03$) [13]. Таким образом, гемиепифизиодез рассматривается как значимый прогностический фактор рецидива деформаций при гипопосфатемическом рахите. По данным специалистов Федерального государственного учреждения «Российский научный центр "Восстановительная травматология и ортопедия" им. академика Г. А. Илизарова Росмедтехнологий» при оперативном лечении деформаций голени и бедра с применением только чрескостного остеосинтеза у 62 больных витамином D-резистентным рахитом в возрасте от 4 до 38 лет осложнения, требующие повторной оперативной коррекции оси конечности, имели место у 95% пациентов [14]. По результатам другого, более позднего исследования, также исходящего из вышеупомянутого научного центра им. академика Г. А. Илизарова, применение комбинированного остеосинтеза — фиксатором Илизарова с гибким интрамедуллярным гвоздём (FIN) с гидроксипатитным биоактивным покрытием — позволило значительно сократить продолжительность внешней фиксации и уменьшить количество осложнений [15]. При этом рецидивирующих деформаций в частях кости, укреплённых интрамедуллярными гвоздями, авторы не наблюдали [15].

Следует отметить, что большая часть посвящённых ХНРП исследований обладает недостаточной статистической мощностью и уровнем достоверности заключений для создания рекомендаций приемлемой силы. Это делает необходимым дальнейшее пристальное изучение различных аспектов ХНРП с подробным протоколированием ближайших и отдалённых результатов лечения всех пациентов с данной патологией с целью обобщения в рамках систематических обзоров и формирования достаточно обоснованных, детальных клинических рекомендаций.

Целью исследования явилось изучение эффективности и безопасности этапного оперативного лечения, включающего остеотомию, последовательный чрескостный и внутрикостный блокирующий

osteosинтез-армирование, у пациента с завершённым ростом, страдающего X-сцепленной доминантной формой гипопосфатемического рахита.

Материал и методы

Материалом для данного исследования явилось редкое клиническое наблюдение, а именно пациент Б., который родился 1.03.87. от второй беременности и вторых родов кесаревым сечением. Старший брат здоров. Мама имела низкий рост и варусные деформации нижних конечностей, причина которых не была своевременно уточнена.

Заболевание у мальчика манифестировало в возрасте 1 года и 2 месяцев деформациями нижних конечностей, которые быстро прогрессировали, несмотря на проведение профилактики рахита обычными дозами витамина D. У ребёнка неоднократно возникали воспалительные изменения в области зубов на фоне дефектов эмали и множественного кариеса. В целом ему до 3-летнего возраста удалили 10 зубов по поводу гнойных осложнений.

В 1 год и 7 месяцев в клинике детских болезней ЯГМИ (на базе детской клинической больницы №1, Ярославль) ребёнку впервые был установлен диагноз — фосфат-диабет. Назначено стандартное консервативное лечение с применением фосфатов и активных форм витамина D. Для верификации и детализации диагноза, а также возможной коррекции схемы лечения мальчика направили в клинику наследственных и врождённых заболеваний Московского НИИ педиатрии и детской хирургии им. Ю. Е. Вельтищева, где на основе углублённого обследования был детализирован диагноз — гипопосфатемический рахит, связанный с X-хромосомой (ХНРП, болезнь Олбрайта-Батлера-Блумберга). В этом НИИ мальчик дважды в год получал стационарное консервативное лечение до 8-летнего возраста, а далее продолжил наблюдаться и лечиться в клинике детских болезней ЯГМА.

Однако, несмотря на пунктуальную реализацию стандартного консервативного лечения, имело место существенное прогрессирование деформаций, что явилось основанием для их хирургической коррекции. В возрастном диапазоне от 9 до 15 лет в ортопедическом отделении клиники детской хирургии ЯГМА на фоне консервативного лечения пациенту были выполнены 15 последовательных корригирующих операций на нижних конечностях: 14 — остеотомии сегментов нижних конечностей и этапные коррекции их деформаций в условиях чрескостного остеосинтеза; 1 (завершающая) — остеотомии правой голени, одномоментная ортопедическая коррекция и остеосинтез правой большеберцовой кости неблокируемым стержнем. В дальнейшем стержень перфорировал кость, мягкие ткани и был удалён. Остеомиелит, некроз, венозные тромбозы

лические осложнения на протяжении длительного периода лечения не возникли. Имели место рецидивы и прогрессирование деформаций в условиях незавершённого роста.

В 2008 году в возрасте 21 год больной Б. обратился на кафедру травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии ЯГМА (на базе Городской клинической больницы скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьёва, Ярославль) с жалобами на выраженные боли при опоре на ноги в области обоих коленных суставов, преимущественно их наружных отделов, и в области правого голеностопного сустава, невозможность ходьбы, значительные деформации ног. Больной с трудом передвигался с по-

мощью двух костылей, совершая одновременный перенос обеих нижних конечностей и сокращая период опоры на них. Рост пациента на тот момент времени был 141 см.

При физикальном обследовании определены многоплоскостные мультиапикальные деформации костей нижних конечностей, неравенство длин нижних конечностей и их сегментов (см. рис. 1). При этом правая голень была короче левой на 4,0 см, а левое бедро короче правого на 3,0 см. Имела место выраженная медиальная нестабильность обоих коленных суставов. Активные и пассивные движения в правом голеностопном суставе были резко ограничены и болезненны.

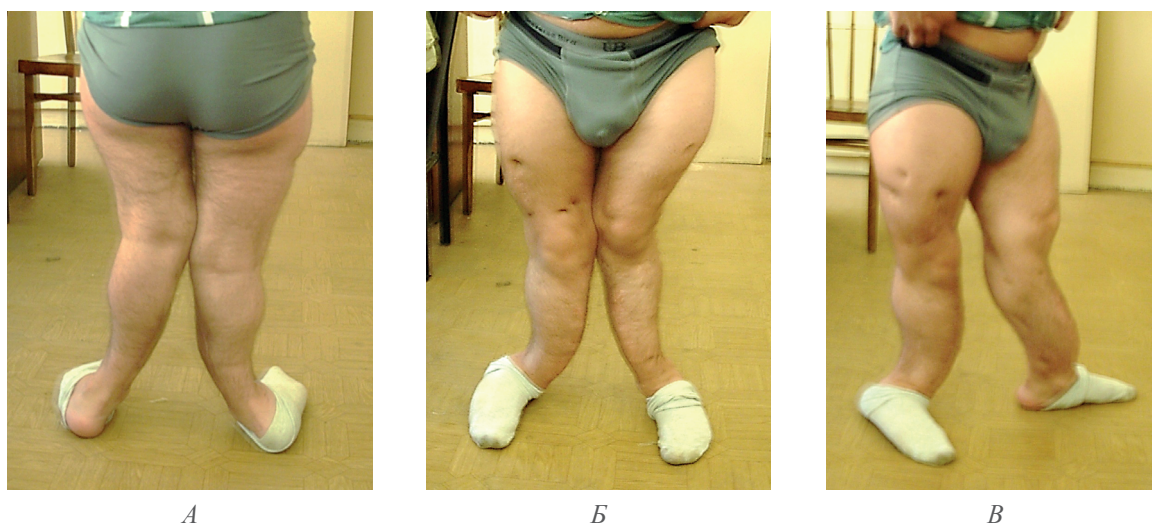


Рис. 1. Деформированные нижние конечности пациента Б. в возрасте 21 года

Примечания: А — вид сзади; Б — вид спереди; В — вид справа

Были выполнены стандартные рентгенограммы отдельных сегментов нижних конечностей в прямой и боковой проекциях и с помощью двух соединённых рентгеновских кассет с плёнками 30×40 см получено рентгеновское изображение полностью обеих нижних конечностей и таза в прямой проекции (аналог телерентгенографии). На рентгенограммах деформированных костей нижних конечностей выявлены признаки остеопороза, зоны перестройки Лоозера, остеоартритические изменения в области тазобедренных, коленных, голеностопных суставов, отсутствие зон роста. Для детальной оценки деформаций и решения задач предоперационного планирования были определены и документированы следующие параметры [4, 13, 16, 17]:

1. положение фронтальных проекций механических осей нижних конечностей, проходящих от центров головок бедренных костей к серединам голеностопных суставов, относительно коленных суставов — справа и слева данные оси у па-

циента проецировались снаружи от коленных суставов в зонах «+3», то есть имели место выраженные вальгусные смещения (референсный интервал — положение в медиальной зоне «-1», то есть кнутри от середины коленного сустава в пределах 50% ширины медиального мыщелка, или в латеральной зоне «+1», то есть кнаружи от середины коленного сустава в пределах 50% ширины латерального мыщелка [4, 13, 16]);

2. механические латеральные проксимальные бедренные углы — mLPFA — справа — 129°, слева — 131° (референсный интервал — 85° — 95°);
3. механические латеральные дистальные бедренные углы — mL DFA — справа — 95°, слева — 93° (референсный интервал — 85° — 90°);
4. механические задние дистальные бедренные углы — mPDFA — справа — 97°, слева — 71° (референсный интервал — 79° — 87°);
5. механические медиальные проксимальные тибальные углы — mMPTA — справа — 105°, слева — 104° (референсный интервал — 85° — 90°);



6. механические задние проксимальные тибialьные углы — mPPTA — справа — 58°, слева — 85° (референсный интервал — 77° — 84°);
7. механические латеральные дистальные тибialьные углы — mLDTA — справа — 51°, слева — 57° (референсный интервал — 86° — 92°);
8. механические передние дистальные тибialьные углы — mADTA — справа — 134°, слева — 128° (референсный интервал — 78° — 84°). Сводные данные о вышеуказанных параметрах приведены в таблице 1.

Таблица 1. Рентгеноморфометрические параметры нижних конечностей пациента Б. до и после РПО*

Рентгеноморфометрические параметры	Референсный интервал	Справа		Слева	
		До РПО	После РПО	До РПО	После РПО
Положение фронтальных проекций механических осей нижних конечностей	зона «-1» или зона «+1»	зона «+3»	зона «-1»	зона «+3»	зона «-1»
mLPFA	85°-95°	129°	115°	131°	102°
mLDFA	85°-90°	95°	91°	93°	90°
mPDFFA	79°-87°	97°	88°	71°	91°
mMPTA	85°-90°	105°	87°	104°	88°
mPPTA	77°-84°	58°	83°	85°	85°
mLDTA	86°-92°	51°	Артродез	57°	90°
mADTA	78°-84°	134°	Артродез	128°	85°

Примечание: *РПО — реконструктивно-пластические операции

Для интегральной оценки качества жизни самим пациентом в динамике использовали хорошо себя зарекомендовавший генерический опросник SF-36, включающий нижеследующие показатели.

1. Физическое функционирование (*англ.* Physical Functioning; PF). Чем ниже показатель, тем больше состояние здоровья ограничивает физические нагрузки. Диапазон — 0 — 100.
2. Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (*англ.* Role-Physical; RP). Чем ниже показатель, тем больше физическое состояние ограничивает повседневную рольную деятельность — работу, выполнение повседневных обязанностей. Диапазон — 0 — 100.
3. Интенсивность боли (*англ.* Bodily pain; BP) и её влияние на повседневную деятельность. Чем ниже показатель, тем больше боль ограничивает активность пациента. Диапазон — 0 — 100.
4. Общее состояние здоровья (*англ.* General Health; GH) — оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив. Чем ниже балл, тем ниже данная оценка. Диапазон — 0 — 100.
5. Жизненная активность (*англ.* Vitality; VT) — ощущение прилива сил и энергии или наоборот. Низкие баллы свидетельствуют об утомлении, снижении жизненной активности. Диапазон — 0 — 100.

6. Социальное функционирование (*англ.* Social Functioning; SF) — степень ограничения социальной активности (общения) из-за физического или эмоционального состояния. Чем ниже балл, тем больше данные ограничения. Диапазон — 0 — 100.
 7. Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (*англ.* Role-Emotional; RE). Чем ниже показатель, тем больше эмоциональное состояние ограничивает повседневную рольную деятельность — работу, выполнение повседневных обязанностей. Диапазон — 0 — 100.
 8. Психическое здоровье (*англ.* Mental Health; MH) — наличие положительных эмоций или тревоги, депрессии. Чем ниже балл, тем больше психическое неблагополучие. Диапазон — 0 — 100.
- Сводные данные о вышеуказанных показателях приведены в таблице 2.

С 2008 по 2015 годы в клинике травматологии и ортопедии ЯГМА-ЯГМУ на базе больницы им. Н.В. Соловьева пациенту в возрастном диапазоне 21–28 лет были выполнены 11 реконструктивно-пластических операций (РПО) на нижних конечностях (д. м. н. Литвинов И.И.). Между этапами РПО делали перерывы на обучение пациента в техническом ВУЗе, который он успешно окончил параллельно с завершением ортопедических коррекций, получив высшее инженерно-экономическое образование.

Таблица 2. Показатели оценки качества своей жизни пациентом Б. в возрасте 21 года (перед РПО*) и в возрасте 36 лет (через 8 лет после РПО*) с использованием генерического опросника SF-36

№	Показатели качества жизни пациента Б.	Период жизни и возраст пациента Б.	
		Перед РПО (21 год)	Через 8 лет после РПО (36 лет)
1	Физическое функционирование	30	70
2	Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием	50	75
3	Интенсивность боли и её влияние на повседневную деятельность	22	61
4	Общее состояние здоровья	30	92
5	Жизненная активность	40	85
6	Социальное функционирование	62,5	87,5
7	Рольное функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	66,7	100
8	Психическое здоровье	32	84

Примечание: *РПО – реконструктивно-пластические операции

На обоих бедренных костях были произведены двойные остеотомии, одномоментные коррекции деформаций в трёх плоскостях, удлинения и внутрикостные блокирующие остеосинтезы — армирование. При этом разница в длине бедренных костей скорректирована в процессе их деангуляции за счёт большего удлинения левой бедренной кости в сравнении с правой (см. рис. 2).

От полной коррекции варусной деформации проксимальных отделов бедренных костей воздержались, так как полная коррекция *Coxa vara* могла привести к существенному увеличению нагрузки на патологически изменённые тазобе-

дренные суставы из-за уменьшения в результате вальгизации расстояния между центром ротации (центром головки бедра) и линией действия силы пельвио-трохантерных (отводящих) мышц, то есть уменьшения плеча силы данных мышц относительно центра ротации и, следовательно, компенсаторного пропорционального увеличения их напряжения (модуля силы) для поддержания равенства модуля момента силы пельвио-трохантерных мышц и модуля момента силы тяжести пациента относительно центра ротации с целью сохранения баланса (равновесия) при опоре на одну ногу [17].

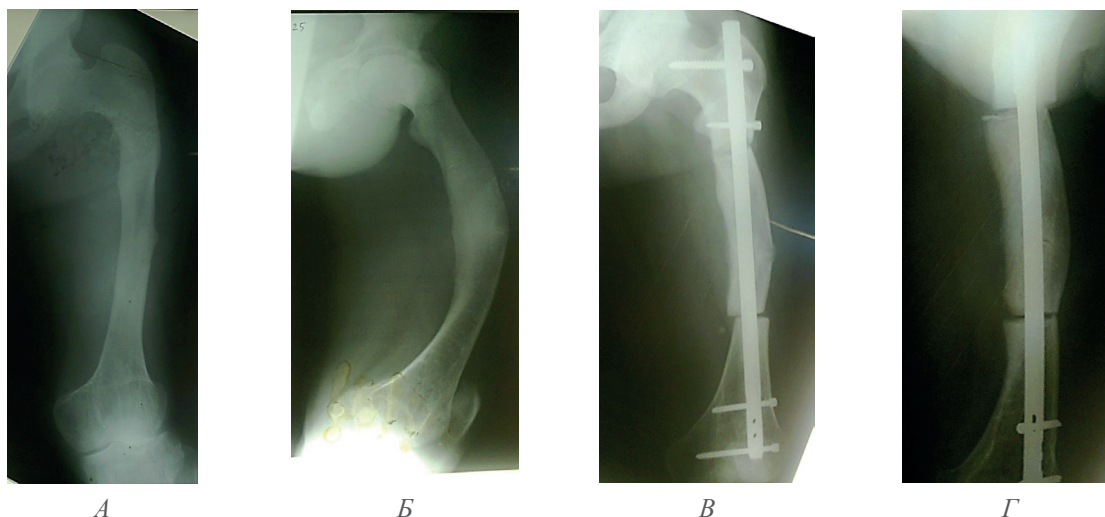


Рис. 2. Рентгенограммы левой бедренной кости пациента Б.

Примечания: А — рентгенограмма в прямой проекции до операции; Б — рентгенограмма в боковой проекции до операции; В — рентгенограмма в прямой проекции после двойной остеотомии, коррекции деформации, антеградного внутрикостного блокирующего остеосинтеза; Г — рентгенограмма в боковой проекции после двойной остеотомии, коррекции деформации, антеградного внутрикостного блокирующего остеосинтеза

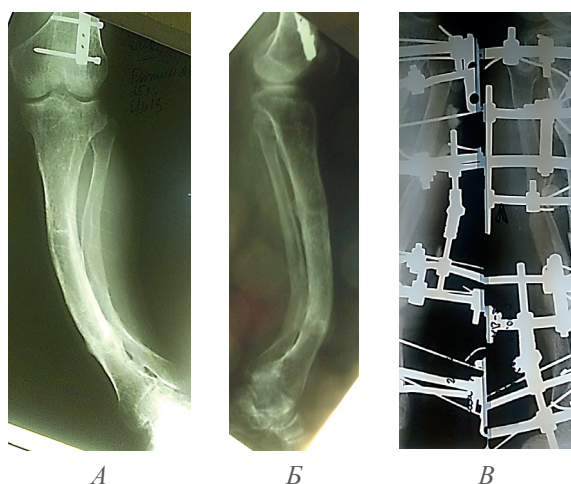


Рис. 3. Рентгенограммы левой голени пациента Б.

Примечания: А — рентгенограмма в прямой проекции до операции; Б — рентгенограмма в боковой проекции до операции; В — рентгенограмма в боковой проекции после тройной остеотомии большеберцовой кости, остеотомии малоберцовой кости, завершения этапной коррекции деформаций с помощью шарнирного аппарата Илизарова

Коррекции деформаций и интрамедуллярное армирование костей голени производили этапно с помощью остеотомий большеберцовых костей (слева — тройной, справа — двойной) и малоберцовых костей, применяя шарнирные аппараты Илизарова и последующую имплантацию блокируемых стержней (см. рис. 3 и 4).

При этом на правой голени кроме деротации, деангуляции и коррекции смещений по ширине с помощью шарнирного аппарата Илизарова для полного уравнивания длин голени выполнили distraction большеберцовой кости на стержне по известной технологии [18]. Из-за недостаточности сформировавшегося distractionного регенерата

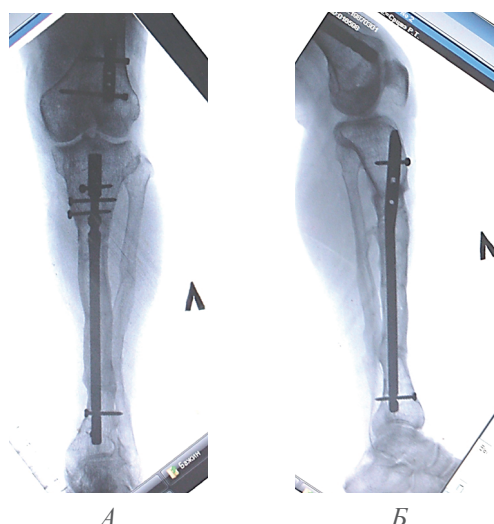


Рис. 4. Рентгенограммы левой голени пациента Б. после выполнения закрытого внутрикостного блокирующего остеосинтеза-армирования левой большеберцовой кости:

Примечания: А — рентгенограмма в прямой проекции; Б — рентгенограмма в боковой проекции

произвели костную аутопластику в зоне остеотомии в нижней трети правой большеберцовой кости (рис. 5).

Также с помощью тибияльного блокируемого стержня произвели закрытый артродез правого голеностопного сустава ввиду его выраженных артротических изменений, сопровождавшихся сильной болью в области данного сустава при опоре на ногу (рис. 5).

Все четыре интрамедуллярные конструкции были блокированы винтами в статическом варианте и динамизацию их не производили, за исключением удаления двух проксимальных винтов из левой голени вследствие локального дискомфорта.

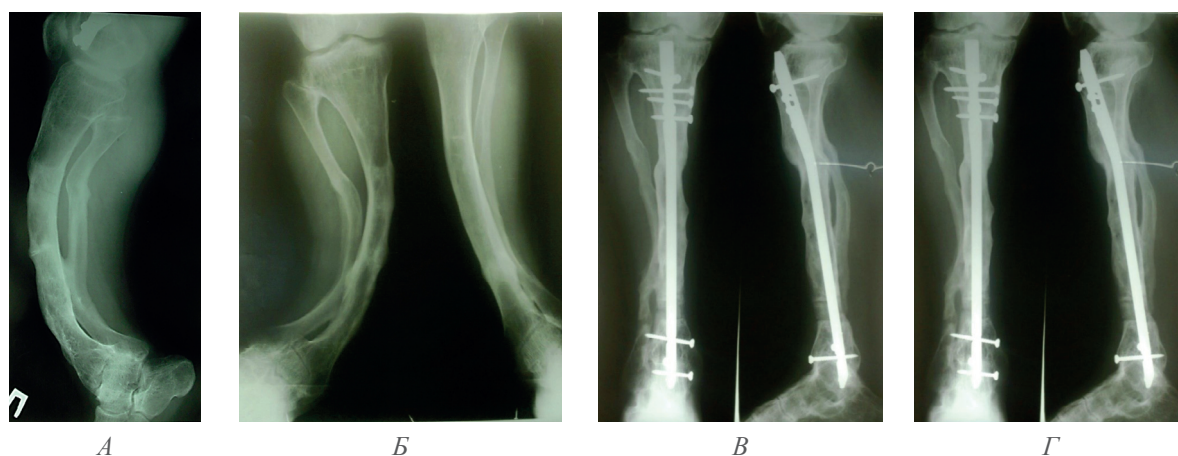


Рис. 5. Рентгенограммы правой голени пациента Б.

Примечания: А — рентгенограмма в прямой проекции до оперативного лечения; Б — рентгенограмма в боковой проекции до оперативного лечения; В — рентгенограмма в прямой проекции после завершения оперативного лечения; Г — рентгенограмма в боковой проекции после завершения оперативного лечения

Результаты и их обсуждение

Инфекционных осложнений, несращений, тромбозов вен нижних конечностей у пациента Б. не было. Неравенство длин нижних конечностей и их сегментов скорректировано до 0,5 см, достигнуто существенное улучшение параметров взаимодействия механических и анатомических осей и суставов нижних конечностей (см. рис. 6, табл. 1). Рост пациента увеличен на 8 см. Пациент стал ходить без костылей, не испытывая прежних болевых ощущений.

Согласно плану наблюдения пациент был осмотрен в возрасте 32 лет, то есть через 4 года после завершения коррекций деформаций, интрамедуллярного остеосинтеза и армирования костей ниж-

них конечностей (рис. 7). Он ходил без хромоты, без средств дополнительной опоры. Сохранились жалобы на умеренную стартовую боль в среднем отделе правой стопы продолжительностью до 5 минут. При этом пациент осуществлял ежедневную двигательную активность в объеме от 11 до 15 тысяч шагов в день, в некоторые дни — до 25 тысяч шагов. Пациент женился и занимается воспитанием троих здоровых сыновей, выполняет аналитическую работу в соответствии с приобретёнными профессиональными компетенциями, материально обеспечивает семью из 5 человек. При клиническом и рентгенологическом тестировании данных за рецидив деформаций не получено (см. рис. 7 и 8).



А

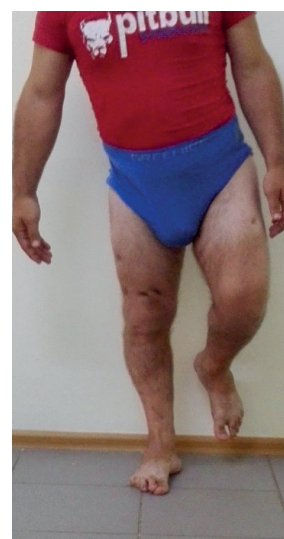


Б

Рис. 6. Внешний вид нижних конечностей пациента Б. после завершения их коррекции в возрасте 28 лет
Примечания: А — вид спереди; Б — вид справа



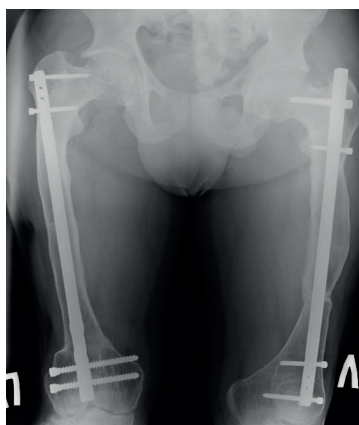
А



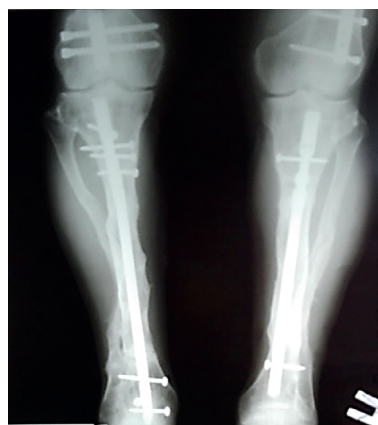
Б

Рис. 7. Пациент Б. в возрасте 32 лет, то есть через 4 года после завершения коррекции деформаций нижних конечностей

Примечания: А — стояние на левой ноге; Б — стояние на правой ноге



А



Б

Рис. 8. Прямые рентгенограммы обеих бедренных костей (А) и обеих большеберцовых костей (Б) пациента Б. через 4 года после завершения выполнения этапных корригирующих операций на нижних конечностях. Признаков рецидивов деформаций нет



Пациент был вновь осмотрен в возрасте 36 лет, то есть через 8 лет после завершения коррекций деформаций, интрамедуллярного остеосинтеза-армирования костей нижних конечностей. Признаков рецидива деформаций выявлено не было. Пациенту предложили оценить качество своей жизни согласно генерического опросника SF-36. Данная оценка показала существенное улучшение базовых составляющих качества жизни в сравнении с состоянием перед началом коррекции деформаций нижних конечностей: показателей физического компонента здоровья — в 1,5-3,1 раза; показателей психологического компонента здоровья — в 1,4-2,6 раза (см. табл. 2). При этом в своих оценках пациент уверенно приравнивает себя к физически и психологически здоровым счастливым людям.

Обсуждение

Таким образом, хирургическое лечение тяжёлых многоплоскостных мультиапикальных деформаций, неравенства длин костей нижних конечностей на фоне остеомалиции у пациента с завершённым ростом, страдающего X-сцепленной доминантной формой гипофосфатемического рахита, позволило получить хорошую коррекцию, отсутствие рецидивов деформаций и других осложнений при длительном сроке наблюдения, а также значительное улучшение всех составляющих качества жизни. Это говорит о высокой эффективности избранного ортопедического подхода.

Актуальной задачей современной медицины является недопущение появления подобных тяжёлых деформаций с помощью лечения, построенного на глубоком анализе молекулярно-генетических механизмов болезни и воздействующего на центральные звенья её патогенеза для прерывания цепи процессов, приводящих к формированию патологического фенотипа. Можно предположить,

что одним из путей реализации этой задачи при ХНПР и других связанных с FGF23 состояниях (аутосомно-доминантный гипофосфатемический рахит, аутосомно-рецессивный гипофосфатемический рахит, фиброзная остеодисплазия, индуцированная опухолью остеомалиция) станет своевременное применение препарата бурсумаб — рекомбинантного человеческого моноклонального антитела IgG₁, которое подавляет активность FGF23 [7, 8]. Ещё большие перспективы в будущем открывает этиотропный генотерапевтический подход — коррекция мутаций, являющихся причинами развития наследственных заболеваний, путём использования, например, системы CRISPR/Cas9 [19].

Адекватное, основанное на современных достоверных научных данных медикаментозное лечение гипофосфатемического рахита и оптимальные по технологии хирургические вмешательства могут обеспечить стойкие благоприятные результаты и достойное качество жизни в социуме всему контингенту страдающих данной патологией пациентов. Несомненную, на наш взгляд, перспективу будут иметь специализированные отделения для таких больных и специально подготовленные по данной проблеме хирурги-ортопеды [20].

Вывод

Наш опыт свидетельствует о высокой эффективности и безопасности этапного хирургического лечения с использованием остеотомий, чрескостного и внутрикостного блокирующего остеосинтеза-армирования для коррекции выраженных многоплоскостных мультиапикальных деформаций, неравенства длин костей нижних конечностей на фоне остеомалиции у пациента с завершённым ростом, страдающего X-сцепленной доминантной формой гипофосфатемического рахита.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Литвинов И.И. — общая концепция и дизайн исследования, обследование пациентов, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование текста; Бландинский В.Ф. — разработка дизайна исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи; Савгачев В.В. — статистическая обработка материала, редактирование текста.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Litvinov II — general concept and design of the study, examination of patients, responsibility for the integrity of all parts of the article, text editing; Blandinskij VF — development of research design, statistical data processing, writing the text of the article; Savgachev VV — statistical processing of the material, text editing.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Литвинов Игорь Иванович — д. м. н., доцент, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсом ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: litorthorus@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-1135-4376>

РИНЦ Author ID: 368753

Бландинский Валерий Федорович — д. м. н., профессор, зав. кафедрой детской хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: oblandinskaya@yandex.ru

РИНЦ Author ID: 911669

Савгачев Виталий Владимирович — к. м. н., доцент, кафедра травматологии, ортопедии и военно-полевой хирургии с курсом ИПДО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: hirurg2288@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7634-1280>

РИНЦ Author ID: 825495

Литература/References

1. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Цыгин А.Н. и др. Тубулопатии у детей. Клинические рекомендации. 2016. 57 с. [Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tsygin A.N. and other. Tubulopathies in children. Clinical guidelines. 2016. 57 p. (In Russ.)].
2. Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL. A clinician's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res.* 2011 Jul; 26(7):1381-8. doi: 10.1002/jbmr.340. Epub 2011 May 2. Erratum in: *J Bone Miner Res.* 2015 Feb; 30(2):394. PMID: 21538511; PMCID: PMC3157040.
3. Мифтахова А.М. Фосфат-диабет: клинический случай семейного гипофосфатемического рахита. *Пермский медицинский журнал.* 2023; XL(1):142-150. [Miftakhova A.M. Phosphate diabetes: a clinical case of familial hypophosphatemic rickets. *Perm Medical Journal.* 2023; XL(1):142-150. (In Russ.)].
4. Horn A, Wright J, Bockenbauer D, Van't Hoff W, Eastwood DM. The orthopaedic management of lower limb deformity in hypophosphataemic rickets. *J Child Orthop.* 2017 Aug 1;11(4):298-305. doi: 10.1302/1863-2548.11.170003. PMID: 28904636; PMCID: PMC5584499.
5. Albright F, Butler MA, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child.* 1937;54(3):529-547. doi:10.1001/archpedi.1937.01980030073005.
6. Petje G, Meizer R, Radler C, Aigner N, Grill F. Deformity correction in children with hereditary hypophosphatemic rickets. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Dec;466(12):3078-85. doi: 10.1007/s11999-008-0547-2. Epub 2008 Oct 8. PMID: 18841431; PMCID: PMC2628230.
7. Gizard A, Rothenbuhler A, Pejini Z, Finidori G, Glorion C, de Billy B, Linglart A, Wicart P. Outcomes of orthopedic surgery in a cohort of 49 patients with X-linked hypophosphatemic rickets (XLHR). *Endocr Connect.* 2017 Nov;6(8):566-573. doi: 10.1530/EC-17-0154. PMID: 28954742; PMCID: PMC5633063.
8. Kritmetapak K, Kumar R. Phosphatonins: From Discovery to Therapeutics. *Endocr Pract.* 2023 Jan;29(1):69-79. doi: 10.1016/j.eprac.2022.09.007. Epub 2022 Oct 7. PMID: 36210014.
9. Jagtap VS, Sarathi V, Lila AR, Bandgar T, Menon P, Shah NS. Hypophosphatemic rickets. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Mar;16(2):177-82. doi: 10.4103/2230-8210.93733. PMID: 22470852; PMCID: PMC3313733.

ABOUT THE AUTHORS

Igor I. Litvinov — Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head. Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery with the EITI course, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: litorthorus@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0003-1135-4376>

RSCI Author ID: 368753

Valery F. Blandinskij — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head. Department of Pediatric Surgery, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: oblandinskaya@yandex.ru

РИНЦ Author ID: 911669

Vitaly V. Savgachev — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Traumatology, Orthopedics and Military Field Surgery with the EITI course, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: hirurg2288@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7634-1280>

RSCI Author ID: 825495



10. Lin TH, Lu HJ, Lin CH, Lee MD, Chang BP, Lin CC, Tsai JD. Nephrocalcinosis in children who received high-dose vitamin D. *Pediatr Nephrol*. 2022 Oct;37(10):2471-2478. doi: 10.1007/s00467-022-05512-6. Epub 2022 Mar 29. PMID: 35352189.
11. Glorieux FH, Marie PJ, Pettifor JM, Delvin EE. Bone response to phosphate salts, ergocalciferol, and calcitriol in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. *N Engl J Med*. 1980 Oct 30;303(18):1023-31. doi: 10.1056/NEJM198010303031802. PMID: 6252463.
12. Harrell RM, Lyles KW, Harrelson JM, Friedman NE, Drezner MK. Healing of bone disease in X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia. Induction and maintenance with phosphorus and calcitriol. *J Clin Invest*. 1985 Jun;75(6):1858-68. doi: 10.1172/JCI111900. PMID: 3839245; PMCID: PMC425542.
13. Suparatchatadej C, Adulkasem N, Ariyawatkul T, Eamsobhana P, Chotigavanichaya C, Wongcharoenwatana J. Predictive factors for recurrence after lower limb deformity correction in hypophosphatemic rickets. *J Orthop Surg Res*. 2023 Jul 7;18(1):488. doi: 10.1186/s13018-023-03963-7. PMID: 37420241; PMCID: PMC10329340.
14. Дьячкова Г.В., Рязанова Е.А., Дьячков К.А., Корабельников М.А. Особенности регенерации и перестройки кости после устранения деформаций у больных витамин D-дефицитным и витамин D-резистентным рахитом. *Гений Ортопедии*. 2010;1:130-134. [Dyachkova G.V., Ryazanova E.A., Dyachkov K.A., Korabelnikov M.A. Features of bone regeneration and restructuring after elimination of deformities in patients with vitamin D-deficient and vitamin D-resistant rickets. *Genius Orthopedics*. 2010;1:130-134. (In Russ.)].
15. Popkov A, Aranovich A, Popkov D. Results of deformity correction in children with X-linked hereditary hypophosphatemic rickets by external fixation or combined technique. *Int Orthop*. 2015 Dec;39(12):2423-31. doi: 10.1007/s00264-015-2814-7. Epub 2015 Jul 7. PMID: 26150332.
16. Stevens PM, Maguire M, Dales MD, Robins AJ. Physeal stapling for idiopathic genu valgum. *J Pediatr Orthop*. 1999 Sep-Oct;19(5):645-9. PMID: 10488868.
17. Paley D. Principles of deformity correction. Berlin; Heidelberg; New York : Springer — Verlag, 2005. 806 p.
18. Ключевский В.В., Литвинов И.И. Практическая травматология: руководство для врачей. М.: Практическая медицина, 2020. 400 с. [Klyuchevsky V.V., Litvinov I.I. Practical traumatology: a guide for physicians. M.: Practical medicine, 2020. 400 p. (In Russ.)].
19. Li T, Yang Y, Qi H, Cui W, Zhang L, Fu X, He X, Liu M, Li PF, Yu T. CRISPR/Cas9 therapeutics: progress and prospects. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Jan 16;8(1):36. doi: 10.1038/s41392-023-01309-7. PMID: 36646687; PMCID: PMC9841506.
20. Haffner D, Emma F, Eastwood DM, Duplan MB, Bacchetta J, Schnabel D, Wicart P, Bockenbauer D, Santos F, Levtchenko E, Harvengt P, Kirchhoff M, Di Rocco F, Chaussain C, Brandi ML, Savendahl L, Briot K, Kamenicky P, Rejnmark L, Linglart A. Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat Rev Nephrol*. 2019 Jul;15(7):435-455. doi: 10.1038/s41581-019-0152-5. PMID: 31068690; PMCID: PMC7136170.



Генетические аспекты прогнозирования результатов лечения больных атеросклерозом артерий нижних конечностей

Рыбачков В.В. , Кабанов Е.Н. , Шемякина Е.Н. , Дряженков И. Г. 

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Причины неудовлетворительных результатов лечения атеросклеротических заболеваний артерий нижних конечностей связаны не только с ограниченными возможностями консервативных и оперативных методов лечения, но и с отсутствием объективных критериев, позволяющих прогнозировать течение данной патологии и эффективность планируемых лечебных мероприятий. **Цель исследования.** Улучшение результатов лечения больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей на основании прогнозирования эффективности консервативного и оперативного лечения с учётом генетического полиморфизма. **Материалы и методы.** Проведён анализ результатов лечения и специально проведённых исследований у 226 пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей в возрасте от 40 до 89 лет. Средний возраст составил 66,7 лет. Мужчин было 157 (69,5%), женщин — 69 (30,5%). Стандартные методы исследования были направлены на определение биохимического статуса и оценку состояния артериального кровотока пациентов. Генетические исследования 17 генов в сыворотке крови больных проводились с помощью метода полимеразной цепной реакции. **Результаты.** Выявлено, что клиническую значимость имеют гены, кодирующие элементы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гены ангиотензиногена AGT:704 и AGT:521, рецептора к ангиотензину II AGTR1:1166 и AGTR2:1675, альдостерон-синтазы CYP11B2); гены, регулирующие внутриклеточный ионный гомеостаз (G белок бета-3 субъединица GNB3, альфа-аддуктин ADD1: 1378); гены, определяющие структуру эндотелиальной NO-синтазы (NOS3:894 и NOS3:786); гены гемостаза (F5 фактора Лейдена, протромбина F2, ингибитора активатора плазминогена PAI-1, тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb/IIIa, фибриногена FGB); гены цитохрома P-450 CYP2D6 и CYP2C9; гены гликопротеина P MDR1. Установлена зависимость генного полиморфизма от уровня окклюзии и стадии заболевания. С целью определения возможностей прогнозирования эффективности лечебных мероприятий проведена сравнительная оценка показателей генетического тестирования в зависимости от результата консервативной терапии и оперативного лечения. **Выводы.** Генетический полиморфизм предопределяет прогрессирование облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и ассоциирован с эффективностью консервативных и хирургических лечебных мероприятий. Применение генетического тестирования с использованием методов многомерной статистики позволяет прогнозировать эффективность реконструктивных операций у больных с хронической ишемией нижних конечностей с учётом не только клинико-лабораторных и инструментальных данных, но и на основании изменения полиморфизма генов.

Ключевые слова: атеросклероз артерий нижних конечностей; полиморфизм генов; прогнозирование результатов лечения; фармакогенетика

Для цитирования: Рыбачков В.В., Кабанов Е.Н., Шемякина Е.Н., Дряженков И.Г. Генетические аспекты прогнозирования результатов лечения больных атеросклерозом артерий нижних конечностей. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(3):52–58. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0024>

Поступила: 10.08.2023 г. Принята: 15.08.2023 г. Опубликовано: 10.09.2023 г.

Genetic aspects of predicting the results of treatment of patients with atherosclerosis of the arteries of the lower extremities

V. V. Rybachkov , E. N. Kabanov , E. N. Shemyakina , I. G. Dryazhenkov 

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. The reasons for the unsatisfactory results of treatment of atherosclerotic diseases of the arteries of the lower extremities are associated not only with the limited possibilities of conservative and operative methods of treatment, but also with the lack of objective criteria that allow predicting the course of this pathology and the effectiveness of planned therapeutic measures. **The purpose of the study.** Improving the results of treatment of patients with atherosclerosis of the arteries of the lower extremities on the basis of predicting the effectiveness of conservative and surgical treatment, taking into account genetic polymorphism. **Materials and methods.** The results of treatment and specially conducted studies were analyzed in 226 patients with atherosclerosis of the arteries of the lower extremities aged 40 to 89 years. The median age was 66.7 years. There were 157



males (69.5%) and 69 females (30.5%). Standard research methods were aimed at determining the biochemical status and assessing the state of arterial blood flow of patients. Genetic studies of 17 genes in the blood serum of patients were carried out using the polymerase chain reaction method. **Results.** It was revealed that the genes encoding elements of the renin-angiotensin-aldosterone system (angiotensinogen genes AGT:704 and AGT:521, angiotensin II receptor AGTR1:1166 and AGTR2:1675, aldosterone synthetase CYP11B2) have clinical significance; genes regulating intracellular ion homeostasis (G protein beta-3 subunit GNB3, alpha-adducin ADD1:1378); genes determining the structure of endothelial NO synthase (NOS3:894 and NOS3:786); hemostasis genes (F5 Leiden factor, prothrombin F2, plasminogen activator inhibitor PAI-1, platelet receptor fibrinogen GPIIb/IIIa, fibrinogen FGB); cytochrome P-450 CYP2D6 and CYP2C9 genes; genes of glycoprotein P MDR1. The dependence of gene polymorphism on the level of occlusion and the stage of the disease has been established. In order to determine the possibilities of predicting the effectiveness of therapeutic measures, a comparative assessment of the indicators of genetic testing was carried out, depending on the result of conservative therapy and surgical treatment. **Conclusions.** Genetic polymorphism determines the progression of obliterating atherosclerosis of the arteries of the lower extremities and is associated with the effectiveness of conservative and surgical therapeutic measures. The use of genetic testing using methods of multidimensional statistics makes it possible to predict the effectiveness of reconstructive operations in patients with chronic lower limb ischemia, taking into account not only clinical, laboratory and instrumental data, but also on the basis of changes in gene polymorphism.

Keywords: atherosclerosis of the arteries of the lower extremities; gene polymorphism; prediction of treatment results; pharmacogenetics

For citation: Rybachkov VV, Kabanov EN, Shemyakina EN, Dryazhenkov IG. Genetic aspects of predicting the results of treatment of patients with atherosclerosis of the arteries of the lower extremities. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(3):52–58. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0024>

Received: 10.08.2023. **Accepted:** 15.08.2023. **Published:** 10.09.2023.

Актуальность

Облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей (ОААНК) является одним из частых локальных проявлений генерализованного атеросклероза. Периферический тип с преимущественным поражением артерий нижних конечностей составляет около 20% от всей сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на расширение спектра консервативных мероприятий и внедрение новых методов хирургической коррекции при ОААНК, прогрессирующая хроническая ишемия нижних конечностей остаётся частой причиной вынужденных ампутаций конечностей, инвалидизации и летальных исходов среди данного контингента больных. Клиническое течение хронических окклюзионных заболеваний артерий нижних конечностей во многом определяется выраженностью сопутствующей сосудистой патологии. Более половины больных в течение первых 5 лет после выявления атеросклеротического поражения артерий нижних конечностей умирает от инфаркта и инсульта. Причины неудовлетворительных результатов связаны не только с ограниченными возможностями консервативных и оперативных методов лечения, но и с отсутствием объективных критериев, позволяющих прогнозировать течение данной патологии и эффективность планируемых лечебных мероприятий. С учётом положительного опыта по применению генетического тестирования при различной сердечно-сосудистой патологии представилось перспективным изучение генетических особенностей пациентов с ОААНК, определение клинической значимости полиморфизма генов, оценка его влияния на течение заболевания и разработка прогностических критериев для выбора наиболее эффективной индивидуальной программы лечения пациента [1-7].

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных с атеросклерозом артерий нижних конечностей на основании прогнозирования эффективности консервативного и оперативного лечения с учётом генетического полиморфизма.

Материалы и методы

Основу работы составили клинические наблюдения и специально проведённые исследования у 226 пациентов с атеросклерозом артерий нижних конечностей в возрасте от 40 до 89 лет. Средний возраст составил 66,7 лет. Мужчин было 157 (69,5%), женщин — 69 (30,5%). Длительность наблюдений в 53% случаев составила до 5 лет. Степень хронической ишемии определялась по классификации Фонтейна-Покровского. I степень была выявлена у 42 больных (19%), II А степень диагностирована у 32 и II Б у 87 человек (14 и 38% всех наблюдений, соответственно), III степень у 36 (16%) и IV степень у 29 (13%) пациентов.

Состояние артериального кровотока и уровень поражения артерий нижних конечностей подтверждались при помощи ультразвукового дуплексного ангиосканирования (УЗДС), по результатам которого преимущественно аорто-подвздошный уровень окклюзии артериального русла определён у 31 (14%) пациента, бедренно-подколенный у 109 (48%) больных, подколенно-берцовый у 86 (38% обследованных). Среди пациентов с аорто-подвздошным и бедренно-подколенным уровнем окклюзионно-стенотического процесса преобладали больные со IIБ стадией ишемии конечностей (61 и 44% соответственно). При подколенно-берцовом типе поражения в 46% наблюдений определена I стадия ишемии.

Сопутствующая сердечно-сосудистая патология была выявлена у 75,2% пациентов. Артериальная гипертензия выявлена у 161 (71%) пациента, острое нарушение мозгового кровообращения ранее перенесли 19 (8%) больных. Сочетание гипертонической болезни с ишемической болезнью сердца наблюдалось у 43% больных.

Изолированная консервативная терапия проводилась у 187 (83%) обследованных больных, у 39 (17%) пациентов дополнительно выполнено хирургическое пособие. Консервативное лечение включало сочетанное применение антиагрегантных препаратов (пентоксифиллин до 1200 мг/сут, цилостазол 200 мг/сут) и спазмолитиков, физиотерапии (диадинамические токи, магнитотерапия) и гипербарической оксигенации (ГБО).

Виды реконструктивных операций определялись как уровнем поражения сосудистого русла, так и стадией хронической ишемии конечности. Аорто-бифemorальное шунтирование (АБФС) выполнено 15 пациентам (38,4%), бедренно-подколенное шунтирование (БПС) — 9 больным (23%), тромбэктомия 4 пациентам (10,3%), эндартерэктомия, как и подвздошно-бедренное шунтирование (ПБШ) выполнено 3 больным (7,7%), аутовенозное шунтирование, как и аллопрофундопластика — 1 пациенту (2,6%). Сочетание нескольких операций перенесли 3 пациента (7,7%).

Среди пациентов, получавших изолированную консервативную терапию, I степень хронической ишемии наблюдалась у 22% больных, ПА — в 16%, ПБ — в 37%, ПШ — в 12%, IV — в 13% наблюдений. Среди пациентов, перенёсших оперативное вмешательство больных с I степенью ишемии не было. ПА стадия наблюдалась в 10% наблюдений, ПБ стадия определялась наиболее часто (47% случаев). У 36% больных выявлена III степень ишемии, у 7% пациентов — IV стадия хронической ишемии конечности. Частота вынужденных ампутаций при неэффективности лечения в обеих группах оказалась одинаковой и составила 18% (33 после консервативной терапии и 7 после сосудистых операций).

Стандартные методы исследования были направлены на определение биохимического статуса и оценку состояния артериального кровотока. Биохимические методы включали определение в периферической крови маркеров, выступающих в роли факторов риска развития атеросклероза: общего холестерина и липопротеидов с определением коэффициента атерогенности.

Изучение генетического полиморфизма проводилось с помощью специальных методик генетического анализа. Для оценки генетических изменений методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в сыворотке крови определены 17 генов. В результате проведённого многомерного статистического ана-

лиза 8 генов были исключены, ввиду отсутствия их значимости на течение заболевания и прогнозирования эффективности оперативных методов лечения.

Оказалось, что клиническую значимость имеют гены, кодирующие элементы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гены ангиотензиногена AGT:704 и AGT:521, рецептора к ангиотензину II AGTR1:1166 и AGTR2:1675, альдостерон-синтазы CYP11B2); гены, регулирующие внутриклеточный ионный гомеостаз (G протеин бета-3 субъединица GNB3, альфа-аддуктин ADD1: 1378); гены, определяющие структуру эндотелиальной NO-синтазы (NOS3:894 и NOS3:786); гены гемостаза (F5 фактора Лейдена, протромбина F2, ингибитора активатора плазминогена PAI-1, тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb/IIIa, фибриногена FGB); гены цитохрома P-450 CYP2D6 и CYP2C9; гены гликопротеина P MDR1.

Мутация генов гемостаза (ген фактора Лейдена, протромбина, ингибитора активатора плазминогена, тромбоцитарного рецептора фибриногена и фибриногена) определяет склонность к тромбозам и тромбэмболическим осложнениям. Полиморфизм гена эндотелиальной синтазы окиси азота определяет предрасположенность к артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ишемическому инсульту, осложнениям беременности, а также к прогрессированию атеросклероза после восстановительных операций на магистральных артериях нижних конечностей. Полиморфизм гена рецептора к ангиотензину II типа ассоциирован с развитием артериальной гипертензии, гипертрофии интимы и сердечно-сосудистых осложнений.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных данных показал, что у пациентов с облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей в 2 раза чаще, чем в общей популяции, встречалась мутация гена ингибитора активатора плазминогена PAI-1 (86%), преимущественно за счёт гетерозиготы (79,2%). В 4 раза чаще, с частотой 80,7%, определён полиморфизм гена фибриногена FGB, исключительно в гетерозиготном варианте (100%). Это свидетельствует о высоком риске развития атеротромбозов и тромбозов шунтов в послеоперационном периоде после восстановительных операций. В 1,5 раза чаще определена мутация гена рецептора к ангиотензину II 2 типа AGTR2:1675, которая выявлена в 72,6% наблюдений и полиморфизм гена эндотелиальной синтазы окиси азота NOS3:894 (58,3% случаев), преимущественно за счёт гетерозиготного варианта (83,1%). Это свидетельствует о прогрессировании атеросклероза, артериальной гипертензии и риске развития сердечно-сосудистых осложнений у данного контингента больных.



Мутации других исследуемых генов встречались реже. Генетический вариант гена цитохрома P-450 CYP2C9 выявлен в 24,2% наблюдений, удельный вес гетерозиготы составил 74%, а гена CYP2D6 — в 26,9% случаев, исключительно в гетерозиготном варианте (100%). Только гетерозиготный полиморфизм генов гемостаза F5 и F2 определен у 17,5 и 13% пациентов соответственно, а гена GPIIb у 30,5% больных. Зависимость полиморфизма изученных генов от пола и возраста оказалась статистически незначительна.

Степень ишемии конечности и уровень поражения являются одними из важных критериев, определяющих тактику лечения, объем консервативной терапии и хирургической коррекции, включая различные варианты реконструктивных и восстановительных операций. Учитывая данное положение, дополнительные исследования были направлены на выявление частоты полиморфизма генов в зависимости от стадии ишемии и уровня окклюзии сосудистого сегмента.

Определено, что при прогрессировании хронической ишемии имеет место увеличение частоты полиморфизма генов цитохрома P-450 CYP2C9 и CYP2D6, генов гемостаза F5, тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb и уменьшение частоты мутации гена фибриногена FGB. Вне зависимости от стадии заболевания отмечена высокая частота полиморфизма гена генов ингибитора активатора плазминогена PAI-1. Закономерности по изменению частоты генетических вариантов AGTR2:1675 и NOS3:894 в зависимости от стадии выявлено не было. Полученные данные могут свидетельствовать об исходном влиянии генетического полиморфизма изученных генов на развитие и прогрессирование атеросклероза. Особенности генного полиморфизма в зависимости от степени ишемии, вероятно, могут быть связаны с накоплением количества генных мутаций при нарастании степени ишемии.

Исследование генетических вариантов в зависимости от уровня окклюзии сосудистого сегмента показало, что при аорто-подвздошном и бедренно-подколенном уровне поражения по сравнению с периферическим сегментом достоверно чаще встречается полиморфизм генов цитохрома P-450 CYP2C9 и CYP2D6 и GPIIb ($p < 0,05$).

При поражении аорто-подвздошного сегмента выявлены значимые различия по частоте мутации гена F2, в отличие от бедренно-подколенного и подколенно-берцового уровня, при которых чаще встречались мутации гена PAI ($p < 0,05$). Достоверных различий полиморфизма генов AGTR2:1675, NOS3:894, F5 и FGB в зависимости от уровня поражения конечности выявлено не было ($p > 0,05$).

С целью определения возможностей прогнозирования эффективности лечебных мероприятий на

основе изучения генного полиморфизма проведена сравнительная оценка показателей генетического тестирования в зависимости от результата консервативной терапии и оперативного лечения. В качестве критерия эффективности выступала частота ампутации нижних конечностей.

При изолированной консервативной терапии частота ампутаций составила 18% (33 человека). У этих пациентов достоверно чаще встречался полиморфизм генов цитохрома P-450 CYP2D6 (78,8%) и CYP2C9 (72,7%), фактора Лейдена F5 (97%) и тромбоцитарного рецептора фибриногена GPIIb (97%), что свидетельствует о высоком риске развития тромбозов у пациентов данной группы. Высокая частота мутаций гена эндотелиальной синтазы окиси азота NOS3:894 (72,8%) и фибриногена FGB (99,3%) выявлена у пациентов, не подвергавшихся оперативному лечению. Значимых различий по частоте встречаемости генов рецептора к ангиотензину 2 AGTR2:1675 и ингибитора активатора плазминогена PAI-1 между группами пациентов выявлено не было, но при неэффективной консервативной терапии определен преимущественно гомозиготный полиморфизм указанных генов (88,5 и 100% соответственно). Мутаций гена протромбина у пациентов, получавших консервативную терапию не выявлено.

В группе пациентов, перенёсших реконструктивную операцию, ампутация выполнена также в 18% случаев (7 человек). В зависимости от метода хирургической коррекции магистрального кровотока ампутации конечности были выполнены в 50% наблюдений после тромбэктомии и в 67% случаев после эндартерэктомии, бедренно-подколенного шунтирования и подвздошно-бедренного шунтирования. Причиной ампутаций после реваскуляризирующих операций был тромбоз шунта при шунтировании артерии и при выполнении дезоблитерирующих операций.

Среди генов, которые ассоциированы с неэффективностью реконструктивных операций наибольшую клиническую значимость имеют гетерозиготный вариант гена фактора Лейдена F5 (100%), ингибитора активатора плазминогена PAI — 1 (100%) ($p < 0,001$), и рецептора к ангиотензину 2 AGTR2:1675 (100%) ($p < 0,05$). Это свидетельствует о высоком риске тромботических осложнений в послеоперационном периоде и вероятности развития рестенозов в зоне реконструкции. Высокая частота гетерозиготного полиморфизма генов протромбина F2 (90,6%) и фибриногена FGB (93,8%) выявлена у пациентов, не подвергавшихся ампутации. Значимых отличий по частоте встречаемости генов эндотелиальной синтазы окиси азота NOS3:894, цитохрома CYP2C9, CYP2D6, и тромбоцитарного рецептора к фибриногену GPIIb между группами выявлено не было.

Частота полиморфизма определяемых генов при эффективном консервативном лечении и реконструктивных операциях была неодинаковой. У больных при эффективной консервативной терапии достоверно чаще определён полиморфизм генов AGTR2:1675 и PAI-1, а при эффективном восстановлении магистрального артериального кровотока достоверно чаще встречались генетические варианты цитохрома P-450 CYP2C9 и CYP2D6, генов гемостаза F2 и GPIIbA ($p < 0,0001$). Различий по частоте мутаций генов FGB и NOS3:894 между группами не выявлено.

Степень доказательности полученных данных установлена при использовании методов многомерной статистики. При этом был применён ROC-анализ с последующим построением логистической регрессии. В данную модель были включены следующие переменные: полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота (NOS3:894) и гена рецептора ангиотензина II 2 типа (AGTR2:1675); возраст пациентов; уровень окклюзионно-стенотического поражения; показатели липидограммы: липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и уровень триглицеридов (ТГ).

С целью выявления возможной комбинации выделенных переменных построено регрессионное уравнение, с включением всех значимых переменных, в результате оно имело вид:

$$\begin{aligned} \text{LOG} = & 313,6572 + 1,67772 * \text{AGTR2:} \\ & 1675 - 3,16337 * \text{YP} + 1,67003 * \text{ТГ} - 0,057423 * \\ & \text{ВЗР} - 1,59131 * \text{NOS3:894} + 0,27886 * \text{ЛПНП} \end{aligned}$$

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Рыбачков В.В. — концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование; Кабанов Е.Н. — набор материала, написание текста, редактирование; Шемякина Е.Н. — набор материала, обработка фактического материала, статистическая обработка данных; Дряженков И.Г. — статистическая обработка, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

При решении уравнения регрессии для каждого конкретного пациента могут быть получены оценочные значения, которые при сопоставлении с аналитической шкалой позволяют прогнозировать эффективность реконструктивных операций, направленных на восстановление магистрального кровотока. Если оценочное значение ниже точки отсечения, то возрастает риск неэффективности реконструктивной операции. Напротив, если полученное значение выше указанной точки отсечения, то вероятность эффективности операции, направленной на восстановление магистрального кровотока повышается. Прогностическая мощность составляет 90,28%, чувствительность — 93,75%, специфичность — 92,5%.

Выводы

Генетический полиморфизм предопределяет прогрессирование облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей и ассоциирован с эффективностью консервативных и хирургических лечебных мероприятий.

Применение генетического тестирования с использованием методов многомерной статистики позволяет с позиции доказательной медицины прогнозировать эффективность реконструктивных операций у больных с хронической ишемией нижних конечностей с учётом не только клинико-лабораторных и инструментальных данных, но и на основании изменения полиморфизма генов.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Rybachkov VV — concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, editing; Kabanov EN — a set of material, text writing, editing; Shemyakina EN — a set of material, processing of factual material, statistical data processing; Dryazhenkov IG — statistical processing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыбачков Владимир Викторович — д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2477-1753>

РИНЦ Author ID: 568940

Кабанов Евгений Николаевич — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ekabanov1@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8313-3532>

РИНЦ Author ID: 731712

Шемякина Екатерина Николаевна — к. м. н., врач-хирург ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 9», Ярославль, Российская Федерация

e-mail: chetvriikova@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0006-5494-0956>

Дряженков Игорь Геннадьевич — д. м. н., проф., кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: dryazhenkov@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1850-363X>

РИНЦ Author ID: 315018

Литература/References

1. Кабакова А.В., Галявич А.С. Генетический полиморфизм и эффективность гипоплипидемической терапии. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(3):75-81. [Kabakova AV, Galyavich AS. Geneticheskij polimorfizm i effektivnost' gipolipidemicheskoy terapii. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny*. 2016;9(3):75-81. (In Russ.)].
2. Катина М.Н., Гайфуллина Р.Ф., Валиуллин В.В. Патогенез атеросклероза артерий нижних конечностей: гены кандидаты и их полиморфизм. *Казанский медицинский журнал*. 2012;93(2):311-314. [Katina MN, Gajfullina RF, Valiullin VV. Patogenez ateroskleroza arterij nizhnih konechnostej: geny kandidaty i ih polimorfizm. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2012;93(2):311-314. (In Russ.)].
3. Кутихин А.Г., Синицкий М.Ю., Понасенко А.В. Роль мутагенеза в развитии атеросклероза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;1(11):92-101. <https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-1-92-101>. [Kutihin AG, Sinickij MYU, Ponasenko AV. Rol' mutageneza v razvitii ateroskleroza. *Kompleksnye problemy serdechno-sosudistykh zabolevanij*. 2017;1(11):92-101. (In Russ.)].
4. Нартикоева М.И. Роль полиморфизма генов в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Современные проблемы науки и образования*. [Электронный ресурс] 2020;6: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30436>. <https://doi.org/10.17513/spno.30436>
5. [Nartikoeva MI. Rol' polimorfizma genov v lechenii zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. [Elektronnyj resurs] 2020;6: URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30436>. <https://doi.org/10.17513/spno.30436>. (In Russ.)].
6. Рыбачков, В.В., Четверикова Е.Н. Полиморфизм генов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии и наследственных тромбофилий, у больных с хроническими окклюзионными заболеваниями нижних конечностей. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2014;19(4):27-

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Rybachkov — Doctor of Medical Sciences, Prof., head of the Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2477-1753>

RSCI Author ID: 568940

Evgeny N. Kabanov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian

Corresponding author

e-mail: ekabanov1@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8313-3532>

RSCI Author ID: 731712

Ekaterina N. Shemyakina — Candidate of Medical Sciences, Surgeon of the Yaroslavl Region State Medical Institution "Clinical Hospital No. 9", Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: chetvriikova@yandex.ru

 <https://orcid.org/0009-0006-5494-0956>

Igor G. Dryazhenkov — Doctor of Medical Sciences, Prof., Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: dryazhenkov@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1850-363X>

RSCI Author ID: 315018

30. [Rybachkov VV, CHetverikova EN. Polimorfizm genov, associirovannyh s riskom razvitiya arterial'noj gipertenzii i nasledstvennyh trombofilij, u bol'nyh s hronicheskimi okklyuzionnymi zabolevaniyami nizhnih konechnostej. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 2014;19(4):27-30. (In Russ.)].
7. Сафроненко А.В., Назаров В.Б., Макляков Ю.С., Сафроненко В.А., Демидова А.А. Генетические и иммунологические аспекты нарушения метаболической устойчивости эндотелия сосудов у больных рефрактерной артериальной гипертензией. *Биомедицина*. 2015;1(1):36-44. [Safronenko A.V., Nazarov V.B., Maklyakov Yu.S., Safronenko V.A., Demidova A.A. Genetic and immunological aspects of metabolic stability of vascular endothelium in patients with persistent hypertension. *Journal Biomed*. 2015;1(1):36-44. (In Russ.)].
8. Хохлов А.Л., Яворский А.Н., Поздняков Н.О., Рыбачкова Ю.В., Емельянов Е.С., Хохлов А.А., Мирошников А.Е., Поздняков С.О. Клинико-генетические аспекты терапии пациентов с атеросклерозом. *Архивъ внутренней медицины*. 2018;8(1):45-52. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52> [Khokhlov A.L., Yavorsky A.N., Pozdnyakov N.O., Rybachkova J.V., Emelianov E.S., Khokhlov A.A., Miroshnikov A.E., Pozdnyakov S.O. Pharmacogenetic features of therapy of patients with atherosclerosis. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2018;8(1):45-52. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-1-45-52>].

Клиническая значимость генетического тестирования при язвенном колите и болезни Крона

Рыбачков В. В. , Дряженков И. Г. , Сорогин С. А. , Березняк Н. В. , Тевяшов А. В.

ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. В развитии язвенного колита и болезни Крона играют роль дефекты врождённого и приобретённого иммунитета, нарушения кишечной микрофлоры, факторы окружающей среды на фоне генетической предрасположенности. Остаётся открытым вопрос о влиянии генетических факторов на появление данных заболеваний. **Цель исследования.** Разработать подходы к оценке течения язвенного колита и болезни Крона с учётом мутаций генов, регулирующих фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α), фактор роста сосудистого эндотелия (VEGFA), интерлейкин-6 (IL-6) и полиморфных вариантов гена CARD15/NOD2 (Gly908Arg, Leu3020insC). **Материалы и методы.** Полиморфные варианты генов изучены у 50 пациентов с язвенным колитом в возрасте от 18 до 79 лет, 28 мужчин (56%) и 22 женщины (44%). Возраст: до 35 лет (38%), от 36 до 50 лет (30%), старше 51 года (32%). По протяжённости патологического процесса преобладали больные с тотальным колитом (84%). Больные с левосторонним колитом (14%) или проктитом (2%) встречались реже. У 28 пациентов (56%) наблюдалось хроническое непрерывное течение, у 14 (28%) — хроническое рецидивирующее, у 8 (16%) — острое течение. По степени тяжести атаки: со среднетяжёлой (42%), лёгкая (28%) и тяжёлая (32%) атаки наблюдались реже. Среди исследуемых оперативное вмешательство было выполнено у 8 больных (16%), остальные больные (84%) были пролечены консервативно. Диагноз язвенный колит ставился на основании данных клиники, ультразвукового исследования, колоноскопии, визуальной оценки патологического процесса во время операции и гистологического исследования операционного материала. Изучена частота двух полиморфных вариантов гена CARD15/NOD2 (Gly908Arg, Leu3020insC) у 40 пациентов с болезнью Крона. Все больные поступили в хирургический стационар в экстренном порядке. Диагноз болезнь Крона ставился на основании данных клиники, ультразвукового исследования, визуальной оценки патологического процесса во время операции и гистологического исследования операционного материала. Исследования проводились в сроки от 1 до 10 лет с момента выписки из стационара. **Результаты.** При язвенном колите мутации гена, кодирующего IL-6 по гомозиготному варианту G174G встречались в 24%, мутации гена, кодирующего VEGFA по гомозиготному варианту C634C встречались с частотой 12%. Мутаций в гене, кодирующим TNF- α в исследуемой группе выявлено не было. Мутация гена IL-6 практически в равной степени встречаются среди групп больных, которым была выполнена операция и пациентов после консервативного лечения, а именно в 25 и 23,8% соответственно. Однако мутации гена VEGFA достоверно чаще встречались ($p=0,03$) среди пациентов с оперативным лечением в анамнезе (37,5%). Генетическое тестирование у пациентов с язвенным колитом позволяет прогнозировать эффективность лечебных мероприятий, вероятность повышенного риска оперативного лечения и может выступать одним из критериев при реализации персонализированного подхода у данного контингента больных. У пациентов с болезнью Крона полиморфизмы гена CARD15/NOD2 по гетерозиготному варианту встречались с частотой 35%, полиморфный вариант Leu3020insC у 30% больных, Gly908Arg в 2,5% случаев. Оба полиморфных варианта наблюдались у 2,5% пациентов. Полиморфный вариант Leu3020insC ассоциирован с локализацией патологического очага и доминирует при воспалении в области илеоцекального угла. **Выводы.** При язвенном колите частота мутаций гена IL-6 достигает 24%. Мутации гена VEGFA встречались в 2 раза реже (12%). Мутаций в гене TNF- α выявлено не было. Установлено, что мутации в гене IL-6 чаще встречаются среди пациентов мужского пола, старше 51 года. По протяжённости процесса мутации гена IL-6 ассоциированы с левосторонним колитом, а мутации VEGFA с тотальным поражением кишки. Мутация гена VEGFA в определённой степени может свидетельствовать о вероятности повышенного риска оперативного лечения. При болезни Крона частота полиморфизма гена достигает 35%. Полиморфный вариант Leu3020insC ассоциирован с локализацией патологического очага и доминирует при воспалении в области илеоцекального угла. Появление полиморфного варианта Gly908Arg в определённой степени может свидетельствовать о возможном рецидиве заболевания.

Ключевые слова: язвенный колит; болезнь Крона; клиника; лечение; мутация генов; ФНО-альфа; VEGFA; IL-6; CARD15/NOD2; фармакогенетика; полиморфизм генов

Для цитирования: Рыбачков В.В., Дряженков И.Г., Сорогин С.А., Березняк Н.В., Тевяшов А.В. Клиническая значимость генетического тестирования при язвенном колите и болезни Крона. *Пациентоориентированная медицина и фармация*. 2023;1(3):59–66. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0025>

Поступила: 10.08.2023 г. Принята: 15.08.2023 г. Опубликовано: 10.09.2023 г.

Clinical significance of genetic testing in ulcerative colitis and Crohn's disease

V. V. Rybachkov , I. G. Dryazhenkov , S. A. Sorogin , N. V. Bereznyak , A. V. Teviashov

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Abstract

Relevance. Defects of innate and acquired immunity, intestinal microflora disorders, environmental factors against the background of genetic predisposition play a role in the development of ulcerative colitis and Crohn's disease. The question of the influence of genetic factors on the appearance of these diseases remains open. **The purpose of the study.** To develop approaches to assessing the course of ulcerative colitis and Crohn's disease, taking into account mutations of genes regulating tumor necrosis factor (TNF- α), vascular endothelial growth factor (VEGFA), interleukin-6 (IL-6) and polymorphic variants of the CARD15/NOD2 gene (Gly908Arg, Leu3020insC). **Materials and methods.** Polymorphic gene variants were studied in 50 patients with ulcerative colitis aged 18 to 79 years, 28 men (56%) and 22 women (44%). Age: under 35 years (38%), from 36 to 50 years (30%), over 51 years (32%). According to the extent of the pathological process, patients with total colitis prevailed (84%). Patients with left-sided colitis (14%) or proctitis (2%) were less common. In 28 patients (56%), chronic continuous course was observed, in 14 (28%) — chronic recurrent, in 8 (16%) — acute course. According to the severity of the attack: moderate (42%), light (28%) and heavy (32%) attacks were observed less frequently. Among the examined patients, surgical intervention was performed in 8 patients (16%), the remaining patients (84%) were treated conservatively. The diagnosis of ulcerative colitis was made on the basis of clinic data, ultrasound, colonoscopy, visual assessment of the pathological process during surgery and histological examination of the surgical material. The frequency of two polymorphic variants of the CARD15/NOD2 gene (Gly908Arg, Leu3020insC) was studied in 40 patients with Crohn's disease. All patients were admitted to the surgical hospital in an emergency. The diagnosis of Crohn's disease was made on the basis of clinic data, ultrasound examination, visual assessment of the pathological process during surgery and histological examination of the surgical material. The studies were conducted within a period of 1 to 10 years from the moment of discharge from the hospital. **Results.** In ulcerative colitis, mutations of the gene encoding IL-6 for the homozygous variant G174G occurred in 24%, mutations of the gene encoding VEGFA for the homozygous variant C634C occurred with a frequency of 12%. Mutations in the gene encoding tumor necrosis factor (TNF- α) were not detected in the study group. IL-6 gene mutation is almost equally found among groups of patients who underwent surgery and patients after conservative treatment, namely in 25% and 23.8%, respectively. However, mutations of the VEGFA gene were significantly more common ($p=0.03$) among patients with a history of surgical treatment (37.5%). Genetic testing in patients with ulcerative colitis makes it possible to predict the effectiveness of therapeutic measures, the likelihood of an increased risk of surgical treatment and can act as one of the criteria for the implementation of a personalized approach in this contingent of patients. In patients with Crohn's disease, polymorphisms of the CARD15/NOD2 gene according to the heterozygous variant occurred with a frequency of 35%, polymorphic variant Leu3020insC in 30% of patients, Gly908Arg in 2.5% of cases. Both polymorphic variants were observed in 2.5% of patients. The polymorphic variant Leu3020insC is associated with the localization of a pathological focus and dominates inflammation in the area of the ileocecal angle. **Conclusions.** In ulcerative colitis, the frequency of IL-6 gene mutations reaches 24%. Mutations of the VEGFA gene were 2 times less common (12%). Mutations in the TNF- α gene were not detected. It was found that mutations in the IL-6 gene are more common among male patients older than 51 years. According to the length of the process, IL-6 gene mutations are associated with left-sided colitis, and EGFR mutations with total intestinal damage. Mutation of the VEGFA gene to a certain extent may indicate the likelihood of an increased risk of surgical treatment. In Crohn's disease, the frequency of gene polymorphism reaches 35%. The polymorphic variant Leu3020insC is associated with the localization of a pathological focus and dominates inflammation in the area of the ileocecal angle. The appearance of a polymorphic variant of Gly908Arg to a certain extent may indicate a possible relapse of the disease.

Keywords: ulcerative colitis; Crohn's disease; clinic; treatment; genetic mutation; TNF- α ; VEGFA; IL-6; CARD15/NOD2; gene polymorphism; pharmacogenetics

For citation: Rybachkov VV, Dryazhenkov IG, Sorogin SA, Berezhnyak NV, Teviashov AV. Clinical significance of genetic testing in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Patient-oriented medicine and pharmacy*. 2023;1(3):59–66. <https://doi.org/10.37489/2949-1924-0025>

Received: 10.08.2023. **Accepted:** 15.08.2023. **Published:** 10.09.2023.

Актуальность

Согласно актуальной отечественной и зарубежной литературе, в развитии язвенного колита и болезни Крона играют роль дефекты врождённого и приобретённого иммунитета, нарушения кишечной микрофлоры, факторы окружающей среды на фоне генетической предрасположенности [1-3]. Остаётся открытым вопрос о влиянии генетических факторов на появление заболеваний. Впервые ассоциация воспалительных заболеваний кишечника с наследственной предрасположенностью была прослежена в 1963 году [4]. В дальнейшем было проведено немало исследований наследственной предрасположенности болезни Крона [5, 6]. По данным некоторых исследований у 10-20% пациентов в семьях есть родственники первой степени родства, так же страдающие болезнью Крона [7, 8]. В подтвержде-

ние генетической теории возникновения болезни Крона в 2001 г. была выявлена связь развития заболевания с вариациями гена NOD2, так же известного как CARD15 [9, 10]. Была доказана связь мутаций в гене NOD2/CARD15 с возникновением именно терминального илеита [11-14]. По данным *Sands BE et al.* (2010 г.), около 20-30% пациентов с болезнью Крона имеют мутацию гена CARD15/NOD2 [15].

В настоящее время считается, что полиморфные гены цитокинов, предопределяющих основу гомеостаза физиологических параметров организма, участвуют в установке адаптивных иммунных реакций на заболевания человека [16-20]. Одним из звеньев патогенеза является гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов, в первую очередь, фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) и ин-

терлейкинов, в частности IL-6, следствием чего является воспалительная лимфоплазмочитарная инфильтрация и деструкция слизистой оболочки толстой кишки с характерными макроскопическими её изменениями [21, 22].

Менее изучено значение сосудистого эндотелия в развитии язвенного колита [23]. У пациентов с язвенным колитом при иммуногистохимическом исследовании наблюдали наличие повышенной плотности микрососудов ткани толстой кишки, что коррелировало со степенью активности заболевания и экспрессией фактора роста сосудистого эндотелия [24].

Три полиморфных варианта NOD2/CARD15: Gly908Arg, Leu3020insC и Arg702Trp изначально связывались с генетической предрасположенностью к болезни Крона [25]. Причём по современным представлениям присутствие одного полиморфного аллеля увеличивает риск развития болезни Крона в 1,5-4,3 раза, а наличие двух аллелей — в 20-40 раз [10, 11].

Изложенные моменты являлись отправными для изучения влияния мутаций в генах, кодирующих TNF- α , интрелейкин-6 (IL-6) и фактор роста сосудистого эндотелия (VEGFA) при язвенном колите и двух полиморфных вариантов гена CARD15/NOD2(Gly908Arg, Leu3020insC) при болезни Крона.

Цель исследования: разработать подходы к оценке течения язвенного колита и болезни Крона с учетом мутаций генов, регулирующих TNF- α , VEGFA, IL-6 и полиморфных вариантов гена CARD15/NOD2(Gly908Arg, Leu3020insC).

Материалы и методы

Полиморфные варианты генов TNF- α , VEGFA, IL-6 изучены у 50 пациентов с язвенным колитом в возрасте от 18 до 79 лет. Вычисления проводились с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). Диагноз язвенный колит ставился на основании данных клиники, ультразвукового исследования, колоноскопии, визуальной оценки патологического процесса во время операции и гистологического исследования операционного материала. В исследуемой группе было 28 мужчин (56%) и 22 женщины (44%). В возрастном аспекте пациенты были разделены на 3 группы: до 35 лет (38%), от 36 до 50 лет (30%), старше 51 года (32%). По протяжённости патологического процесса преобладали больные с тотальным колитом (84%). Больные с левосторонним колитом (14%) или проктитом (2%) встречались значительно реже. У 28 пациентов (56%) наблюдалось хроническое непрерывное течение, у 14 (28%) — хроническое рецидивирующее, у 8 (16%) — острое течение. По степени тяжести атаки по Truelove-Witts [2] преобладали пациенты с среднетяжёлой атакой (42%), лёгкая (28%) и тяжёлая (32%) атаки наблюдались реже.

Исследования проводились в сроки от 1 года до 20 лет с момента выписки из стационара. 32 больным (64%) исследования проведены в течение 5 лет после выписки, 8 (16%) в течение 10 лет, 7 (14%) в течение 15 лет, 3 больным (6%) в сроки более 15 лет после выписки из стационара. Среди исследуемых оперативное вмешательство было выполнено у 8 больных (16%), остальные больные (84%) были пролечены консервативно. Комплекс лечебных мероприятий включал в себя антибактериальную терапию, применение сульфаниламидных препаратов (сульфасалазин, месалазин по схеме), гормональная терапия (преднизолон) и биологическая терапия (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб) по показаниям. Оперативное пособие сводилось к выполнению колпроктэктомии с выведением одноствольной илеостомы по Бруку (50%), колэктомии с выведением одноствольной илеостомы по Бруку (25%), субтотальной колэктомии с выведением одноствольной илеостомы по Бруку (12,5%), операции Гартмана (12,5%). Летальных исходов не было.

В качестве контроля проведено аналогичное исследование у 40 условно здоровых людей без выявленной сопутствующей патологии. В возрастном аспекте группу контроля составили лица от 21 до 59 лет. Соотношение мужчин и женщин было равным. Забор крови проводился после добровольного информированного согласия пациентов. Исследуемым образцом являлась венозная кровь, которую после получения помещали в пробирки с антикоагулянтом ЭДТА. Биоматериал переносился в пробирку амплификатора для проведения полимеразной цепной реакции. Амплификатор обеспечивает циклический нагрев и охлаждение биоматериала, активизируя процесс расхождения цепей ДНК. При доведении содержимого до нужной температуры добавлялись праймеры, которые прикрепляются к определённым нуклеотидам, выделяя заданный участок генома. После этого вносился фермент ДНК-полимераза для активации процесса репликации и выделения полиморфизмов исследуемого гена.

Полиморфные варианты гена CARD15/NOD2 изучены у 40 пациентов с болезнью Крона. Вычисления проводились с использованием критерия χ^2 (хи-квадрат). Все больные поступили в хирургический стационар в экстренном порядке. Через 12 часов от начала заболевания поступили 27,5%, через 24 часа — 22,5%, через 36 часов — 27,5% больных, остальные пациенты госпитализированы в более поздние сроки. Диагноз болезнь Крона ставился на основании данных клиники, ультразвукового исследования, визуальной оценки патологического процесса во время операции, колоноскопии и гистологического исследования операционного материала. Среди клинических проявлений болезни Крона боль в животе наблюдалась в 92,5% случаев, тош-



нота и рвота в 62,5%, температура тела выше 37°C в 37,5%, дисфункция стула в 27,5%, кровотечение из желудочно-кишечного тракта в 2,5% наблюдений. В возрастном аспекте преобладали больные от 18 до 35 лет (72,5%). Частота болезни Крона у больных старше 36 лет составила 27,5%. Соотношение мужчин и женщин было равным. По локализации патологического процесса преобладали больные с терминальным илеитом или илеоколитом (80%). Больные с изолированным поражением другого отдела тонкой (7,5%) или толстой кишки (12,5%) встречались реже.

Исследования проводились в сроки от 1 до 10 лет с момента выписки из стационара. За этот период у 6 больных (15%) наблюдались рецидивы заболевания. 5 больным (12,5%) исследования проведены через 1 год после выписки, 8 (20%) через 2 года, 4 (10%) через 4 года, 7 (17,5%) через 5 лет, 9 (22,5%) через 7 лет, 7 пациентам (17,5%) через 10 лет после выписки их хирургического стационара. Специфика исследований генов не отличалась от ранее представленных данных. В качестве контроля проведено аналогичное исследование у 40 больных с не осложнёнными грыжами передней брюшной стенки за сутки до выполнения хирургического пособия.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов с язвенным колитом мутации гена, кодирующего IL-6 по гомозиготному варианту G174G встречались с частотой 24%, мутации гена, кодирующего VEGFA по гомозиготному варианту C634C встречались с частотой 12%. Мутаций в гене, кодирующим TNF-α в исследуемой группе выявлено не было. Распределение полиморфизмов соответствует закону Харди-Вайберга (см. табл. 1).

Исходя из данных, представленных в табл. 1, следует, что среди пациентов с язвенным колитом чаще встречались мутации гена IL-6 (24%). Мутации гена VEGFA встречались в 2 раза реже (12%). Частота полиморфных вариантов IL-6 (G174G) и VEGFA (C634C) существенно ниже в группе сравнения и составила 5% и 2,5% соответственно.

Наиболее часто встречалась мутация гена IL-6 среди мужчин (28,6%). Частота мутации этого гена среди женщин не превысила 18,9%. Что касается возрастного аспекта гомозиготный вариант IL-6 (G174G) с наибольшей частотой встречался среди пациентов старшей возрастной категории (старше 51 года, 43,8%), реже среди больных до 35 лет (21,1%). Наименьшая частота (6,7%) наблюдалась в группе больных от 36 до 50 лет.

Мутация гена VEGFA так же наблюдалась чаще среди мужчин 14,3%, однако в возрастном аспекте высокая частота изменений фиксирована среди больных старше 51 года (18,8%) и пациентов от

36 до 50 лет (13,3%), в отличие от частоты мутаций среди пациентов молодого возраста (5,3%).

Таблица 1. Частота мутаций в генах IL-6 и VEGFA при язвенном колите

Группа больных			Частота мутаций генов	
			IL-6 (G174G)	VEGFA (C634C)
Язвенный колит	Всего (n=50)		12 (24%)*	6 (12%)
	Пол (n=50)	Мужчины (n=28)	8 (28,6%)*	4 (14,3%)
		Женщины (n=22)	4 (18,9%)	2 (9,1%)
	Возраст (n=50)	До 35 лет (n=19)	4 (21,1%)	1 (5,3%)
		От 36 до 50 лет (n=15)	1 (6,7%)	2 (13,3%)
		От 51 лет (n=16)	7 (43,8%)*	3 (18,8%)
Группа сравнения (n=40)			2 (5%)	1 (2,5%)
Примечание: * – достоверность к группе сравнения (p<0,05)				

Примечание: * – достоверность к группе сравнения (p<0,05)

Таблица 2. Частота мутаций в генах IL-6 и VEGFA при язвенном колите в зависимости от протяженности процесса

Протяжённость процесса		Частота полиморфных вариантов генов	
		IL-6 (G174G)	VEGFA (C634C)
Язвенный колит	Проктит (n=1)	-	-
	Левосторонний колит (n=7)	1 (14,2%)	2 (28,6%)*
	Тотальное поражение (n=42)	11 (26,2%)*	4 (9,5%)
Группа сравнения (n=40)		2 (5%)	1 (2,5%)

Примечание: * – достоверность к группе сравнения (p<0,05)

Согласно полученным данным (табл. 2), мутации гена IL-6 по гомозиготному варианту G174G встречались с наибольшей частотой среди пациентов с тотальным поражением толстой кишки, и почти в 2 раза реже (14,2%) среди пациентов с левосторонним колитом. Что касается гена VEGFA, наблюдалась противоположная картина. Мутации по гомозиготному варианту C634C встречались чаще при левостороннем колите (28,6%), чем при тотальном поражении толстой кишки (9,5%). У пациента с проктитом мутации генов выявлено не было.



Таблица 3. Частота мутаций в генах IL-6 и VEGFA при язвенном колите в зависимости от метода лечения и объема оперативного пособия

Метод лечения		Частота полиморфных вариантов гена	
		IL-6 (C174G)	VEGFA (G634C)
Операция	Оперативное (n=8)	2 (25%)	3 (37,5%)*
	Колэктомия с илеостомией по Бруку (n=2)	1 (50%)	-
	Операция Гартмана (n=1)	-	1 (100%)*
	Колпроктэктомия с илеостомией по Бруку (n=4)	1 (25%)	2 (50%)*
	Субтотальная колэктомия с илеостомией по Бруку (n=1)	-	-
Консервативное лечение (n=42)		10 (23,8%)	3 (7,1%)

Примечание: * — достоверность к группе больных без оперативного лечения в анамнезе ($p < 0,05$)

Анализируя табл. 3, можно сделать вывод о том, что мутация гена IL-6 практически в равной степени встречается среди групп больных, которым была выполнена операция и пациентов после консервативного лечения, а именно в 25 и 23,8% соответственно. Однако мутации гена VEGFA достоверно чаще встречались ($p < 0,05$) среди пациентов с оперативным лечением в анамнезе (37,5%), чем среди больных без оперативного лечения (7,1%). У пациентов с субтотальной колэктомией в анамнезе мутаций исследуемых генов выявлено не было.

При болезни Крона полиморфизмы гена CARD15/NOD2 по гетерозиготному варианту встречались с частотой 35%. Полиморфный вариант Leu3020insC встречался у 12 больных (30%), Gly908Arg у 1 больного (2,5%), у 1 больного

Таблица 4. Частота полиморфных вариантов гена CARD15/NOD2 при болезни Крона и при грыжах передней брюшной стенки

Патология	Варианты гена CARD15/NOD2	
	Leu3020insC	Gly908Arg
Болезнь Крона	13 (32,5%)	2 (5%)
Мужчины	8 (20%)	2 (5%)
Женщины	5 (12,5%)	-
До 25 лет	6 (15%)	-
От 26 до 35 лет	7 (17,5%)	1 (2,5%)
От 36 до 55 лет	-	1 (2,5%)
Вентральные грыжи	-	-

(2,5%) были выявлены оба полиморфных варианта (табл. 4). Распределение полиморфизмов соответствует закону Харди-Вайберга.

Наиболее часто встречался полиморфный вариант Leu3020insC среди мужчин в возрасте от 18 до 35 лет (20%). Частота данного полиморфного варианта у женщин в этом возрастном периоде не превышает 12,5%. В возрастной группе от 36 до 55 лет полиморфных вариантов Leu3020insC не выявлено. Полиморфный вариант Gly908Arg встречался у 2 больных (5%) мужского пола 26 и 43 лет. В контрольной группе полиморфизма гена не выявлено.

Дальнейшие исследования показали, что частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 в 9 раз выше в группе оперированных больных (75%), по сравнению с частотой полиморфизма в группе больных, которым проводилась консервативная терапия (8,3%). После резекции илеоцекального угла частота полиморфизма 100%, после резекции участка подвздошной кишки — 66,7%, после аппендэктомии — 62,5% (табл. 5). У всех больных с выявленным полиморфизмом гена CARD15/NOD2 патологический процесс локализовался в илеоцекальной зоне. При локализации процесса в других отделах тонкой или толстой кишки полиморфизмов не было выявлено.

Таблица 5. Частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 при болезни Крона в зависимости от объема оперативного пособия

Лечение	Количество	Leu3020insC	Gly908Arg
Оперированные больные	16 (40%)	12 (75%)	1 (2,5%)
Аппендэктомия	8 (50%)	5 (62,5%)	-
Резекция илеоцекального угла и терминального отдела тонкой кишки	5 (31%)	5 (100%)	1 (2,5%)
Резекции участка подвздошной кишки	3 (19%)	2 (66,7%)	-
Не оперированные больные	24 (60%)	1 (4,17%)	1 (4,17%)
Всего	40 (100%)	13 (32,5%)	2 (5%)

Выводы

При язвенном колите частота мутаций гена IL-6 достигает 24%. Мутации гена VEGFA встречались в 2 раза реже (12%). Мутаций в гене TNF- α выявлено не было. Установлено, что мутации в гене IL-6 чаще встречаются среди пациентов мужского пола, старше 51 года. По протяжённости процесса мутации гена IL-6 ассоциированы с левосторонним колитом, а мутации VEGFA с тотальным поражением кишки. Мутация гена VEGFA в определённой сте-

пени может свидетельствовать о вероятности повышенного риска оперативного лечения.

При болезни Крона частота полиморфизма гена достигает 35%. Полиморфный вариант Leu3020insC ассоциирован с локализацией патологического очага и доминирует при воспалении в области илеоцекального угла. Появление полиморфного варианта Gly908Arg в определённой степени может свидетельствовать о возможном рецидиве заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Рыбачков В.В. — концепция и дизайн исследования, ответственность за целостность всех частей статьи, редактирование; Дряженков И.Г. — набор материала, написание текста, редактирование; Сорогин С.А. — набор материала, обработка фактического материала, статистическая обработка данных; Березняк Н.В. — набор материала, обработка фактического материала, статистическая обработка данных; Тевяшов А.В. — статистическая обработка, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование

Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыбачков Владимир Викторович — д. м. н., проф., зав. кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2477-1753>

РИНЦ Author ID: 568940

Дряженков Игорь Геннадьевич — д. м. н., проф., кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dryazhenkov@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1850-363X>

РИНЦ Author ID: 315018

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation. All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. Rybachkov VV — concept and design of the study, responsibility for the integrity of all parts of the article, editing; Dryazhenkov IG — a set of material, text writing, editing; Sorogin SA — a set of material, processing of factual material, statistical data processing; Berezhnyak NV — a set of material, processing of factual material, statistical data processing; Teviashov AV — statistical processing, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Financing

The work was carried out without sponsorship.

ABOUT THE AUTHORS

Vladimir V. Rybachkov — Doctor of Medical Sciences, Prof., head of the Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: julia3111@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2477-1753>

RSCI Author ID: 568940

Igor G. Dryazhenkov — Doctor of Medical Sciences, Prof., Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: dryazhenkov@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1850-363X>

RSCI Author ID: 315018

Сорогин Станислав Алексеевич — ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: sorogin1990@gmail.com

 <https://orcid.org/0009-0000-8564-5104>

Березняк Никита Витальевич — к. м. н., ассистент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: nvbereznyak@mail.ru

 <https://orcid.org/0009-0004-0567-9806>

РИНЦ Author ID: 1199909

Тевяшов Александр Владимирович — к. м. н., доцент, кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль, Российская Федерация

e-mail: a_tevyashov@mail.ru

РИНЦ Author ID: 781694

Stanislav A. Sorogin — Assistant of the Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: sorogin1990@gmail.com

 <https://orcid.org/0009-0000-8564-5104>

Nikita V. Bereznyak — Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: nvbereznyak@mail.ru

 <https://orcid.org/0009-0004-0567-9806>

RSCI Author ID: 1199909

Aleksandr V. Teviashov — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Surgery of Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russian Federation

e-mail: a_tevyashov@mail.ru

RSCI Author ID: 781694

Литература/References

1. Хохлов А.Л., Рыбачков В.В., Березняк Н.В. Частота полиморфизма гена CARD15/NOD2 при болезни Крона. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова*. 2019;1:53-55. [Khokhlov AL, Rybachkov VV, Bereznyak NV. The frequency of CARD15/NOD2 polymorphism in Crohn's disease. *Bulletin of Pirogov National Medical&Surgical center*. 2019;1:53-55. (In Russ).] doi: [10.25881/BPNMSC.2019.57.42.011](https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2019.57.42.011)
2. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Белоусова Е.А., Абдулганиева Д.И., Алексеева О.А., Ачкасов С.И., Валуев Е.Ю., Варданян А.В., Веселов А.В., Веселов В.В., Головенко О.В., Губонина И.В., Жигалова Т.Н., Кашников В.Н., Князев О.В., Макачук П.А., Москалев А.И., Нанаева Б.А., Низов А.А., Никитина Н.В., Николаева Н.Н., Павленко В.В., Полуэктова Е.А., Светлова И.О., Тарасова Л.В., Ткачев А.В., Фролов С.А., Хлынова О.В., Чашкова Е.Ю., Шапина М.В., Шептулин А.А., Шифрин О.С., Щукина О.Б. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению язвенного колита. *Колонпроктология*. 2019;18(4):7-36. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2019-18-4-7-36> [Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Belousova E.A., Abdulganieva D.I., Alekseeva O.A., Achkasov S.I., Valuiskikh E.Yu., Vardanyan A.V., Veselov A.V., Veselov V.V., Golovenko O.V., Gubonina I.V., Zhigalova T.N., Kashnikov V.N., Knyazev O.V., Makarchuk P.A., Moskaliev A.I., Nanaeva B.A., Nizov A.A., Nikitina N.V., Nikolaeva N.N., Pavlenko V.V., Poluektova E.A., Svetlova I.O., Tarasova L.V., Tkachev A.V., Frolov S.A., Khlynova O.V., Chashkova E.Yu., Shapina M.V., Sheptulin A.A., Shifrin O.S., Shchukina O.B. Project: clinical guidelines for the diagnostics and treatment of ulcerative colitis. *Koloproktologia*. 2019;18(4):7-36.]
3. Satsangi J, Jewell DP, Bell JI. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gut*. 1997 May;40(5):572-4. doi: 10.1136/gut.40.5.572. PMID: 9203931; PMCID: PMC1027155.
4. Kirsner JB, Spencer JA. Family occurrences of ulcerative colitis, regional enteritis, and ileocolitis. *Ann Intern Med*. 1963 Aug;59:133-44. doi: 10.7326/0003-4819-59-2-133. PMID: 14049341.
5. Дорофеев А.Э., Звягинцева Т.Д., Харченко Н.В. Заболевания кишечника. — Горловка: ПП «Видавництво Ліхтар», 2010. — 532 с. [Dorofeev AE, Zvyagintseva TD, Kharchenko NV. Intestinal diseases. - Gorlovka: PP "Vydavnistvo Likhtar", 2010. — 532 p. (In Russ).]
6. Bengtson MB, Solberg IC, Aamodt G, Jahnsen J, Moum B, Vatn MH; IBSEN Study Group. Relationships between inflammatory bowel disease and perinatal factors: both maternal and paternal disease are related to preterm birth of offspring. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 May;16(5):847-55. doi: 10.1002/ibd.21120. PMID: 19795509.
7. McGovern DP, van Heel DA, Ahmad T, Jewell DP. NOD2 (CARD15), the first susceptibility gene for Crohn's disease. *Gut*. 2001 Dec;49(6):752-4. doi: 10.1136/gut.49.6.752. PMID: 11709505; PMCID: PMC1728539.
8. Peeters M, Vermeire S, Rutgeerts P. Genetics and IBD: What to tell our patients today? *Falk Symp*. 1998;106:11.



9. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, Almer S, Tysk C, O'Morain CA, Gassull M, Binder V, Finkel Y, Cortot A, Modigliani R, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Macry J, Colombel JF, Sahbatou M, Thomas G. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):599-603. doi: 10.1038/35079107. PMID: 11385576.
10. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran T, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nuñez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*. 2001 May 31;411(6837):603-6. doi: 10.1038/35079114. PMID: 11385577.
11. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):854-866. DOI: 10.1053/gast.2002.32413. PMID: 11910336.
12. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Croucher PJ, Mascheretti S, Sanderson J, Forbes A, Mansfield J, Schreiber S, Lewis CM, Mathew CG. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2002 Apr;122(4):867-74. doi: 10.1053/gast.2002.32415. PMID: 11910337.
13. Hampe J, Grebe J, Nikolaus S, Solberg C, Croucher PJ, Mascheretti S, Jahnsen J, Moum B, Klump B, Krawczak M, Mirza MM, Foelsch UR, Vatn M, Schreiber S. Association of NOD2 (CARD 15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet*. 2002 May 11;359(9318):1661-5. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08590-2. PMID: 12020527.
14. Vermeire S, Wild G, Kocher K, et al. CARD15 genetic variation in a Quebec population: prevalence, genotype-phenotype relationship, and haplotype structure. *American Journal of Human Genetics*. 2002 Jul;71(1):74-83. DOI: 10.1086/341124. PMID: 12019468; PMCID: PMC384994.
15. Sands BE, Siegel CA. Crohn's disease. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. *Sleisenger & Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier. 2010; chap 111
16. Насыхова Ю.А. и др. Анализ полиморфизма генов NOD2/ CARD15 и TNF-α у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта. *Молекулярная медицина*. 2010;3:32–37. [Nasykhova YuA et al. Analysis of polymorphism of NOD2/CARD15 and TNFA genes in patients with chronic inflammatory bowel diseases. *Molecular Medicine*. 2010;3:32-37. (In Russ).]
17. Валуysких Е.Ю. Влияние генетических и средовых факторов на клинические проявления хронических воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона и неспецифический язвенный колит). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск. 2012;21. [Valuyskikh EYU. Vliyaniye geneticheskikh i sredovykh faktorov na klinicheskie proyavleniya hronicheskikh vospalitel'nykh zabolevaniy kishechnika (bolezni Krona i nespecificheskiy yazvennyy kolit). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Novosibirsk. 2012;21. (In Russ).]
18. Макейкина М. А., Ливзан М. А. Генетические прогностические факторы течения неспецифического язвенного колита. *Практическая медицина*. 2012;9(65):133–136. [Makeikina MA, Livzan MA. Genetic prognostic factors of course of nonspecific ulcerative colitis. *Practical medicine*. 2012;9(65):133-136. (In Russ).]
19. Шумилов П.В. и др. Полиморфизм генов NOD2/ CARD15, OCTN1 и OCTN2 у 5 детей с болезнью Крона и язвенным колитом. *Лечение и профилактика*. 2011;1:16–21. [Shumilov PV et al. Polymorfizm genov NOD2/CARD15, OCTN1 i OCTN2 u 5 detey s boleznio Krona i yazvennim kolitom. *Lechenie i profilactika*. 2011;1: 16-21. (In Russ).]
20. Рыбачков В.В., Хохлов А.Л., Сорогин С.А., Березняк Н.В. Частота мутаций генов TNFα, VEGFA, IL6 при язвенном колите. *Вестник ХМХЦ им. Н.И. Пирогова*. 2022;17(2):49-51. https://doi.org/10.25881/20728255_2022_17_2_49 [Rybachkov VV, Khokhlov AL, Sorogin SA, Bereznayak NV. The frequency of mutations of TNFα, VEGFA, IL-6 genes in ulcerative colitis. *Bulletin of Pirogov Nacional Medical&Surgical center*. 2022;1:49-51. (In Russ).]
21. Barkhordari E, Rezaei N, Ansaripour B, et al. Proinflammatory cytokine gene polymorphisms in irritable bowel syndrome. *Journal of Clinical Immunology*. 2010 Jan;30(1):74-79. DOI: 10.1007/s10875-009-9342-4. PMID: 19844779.
22. Stankovic B, Dragasevic S, Popovic D, et al. Variations in inflammatory genes as molecular markers for prediction of inflammatory bowel disease occurrence. *Journal of Digestive Diseases*. 2015 Dec;16(12):723-733. DOI: 10.1111/1751-2980.12281. PMID: 26316104.
23. Стёпина Е.А., Хлынова О.В., Туев А.В. Диагностическая и прогностическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с язвенным колитом. *Казанский медицинский журнал*. 2016;97(2):187-191. [Stepina EA, Khlynova OV, Tuev AV. Diagnostic and prognostic value of endothelial dysfunction markers in patients with ulcerative colitis. *Kazan med journal*. 2016;97(2):187-191. (in Russ).] doi: 10.17750/KMJ2016-187
24. Alkim C, Savas B, Ensari A, Alkim H, Dagli U, Parlak E, Ulker A, Sahin B. Expression of p53, VEGF, microvessel density, and cyclin-D1 in noncancerous tissue of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2009 Sep;54(9):1979-84. doi: 10.1007/s10620-008-0554-x. Epub 2008 Nov 26. PMID: 19034659.
25. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *The Journal of Biological Chemistry*. 2003 Feb; 278(8):5509-5512. DOI: 10.1074/jbc.c200673200. PMID: 12514169.



Журнал непрерывного профессионального образования «Пациентоориентированная медицина и фармация» создан для развития и внедрения в клиническую практику технологий персонализированной медицины, включая «омиксные» биомаркеры, выбора методов лечения, а также клеточную и генную терапию; улучшения результатов лечения отдельных пациентов в реальной клинической практике с учётом целей, предпочтений, ценностей пациента, а также имеющихся экономических ресурсов, как на уровне пациента, так и на уровне системы здравоохранения.

Сайт журнала: www.patient-oriented.ru



Журнал «Качественная клиническая практика» публикует материалы по планированию и проведению клинических исследований лекарственных средств, фармакоэкономике, фармакоэпидемиологии, биомедицинской этике, фармаконадзору, которые используются в преподавательской работе во многих медицинских ВУЗах.

Сайт журнала: www.clinvest.ru



Журнал «Фармакокинетика и Фармакодинамика» освещает фундаментальные и прикладные аспекты доклинических и клинических исследований фармакокинетики, в частности терапевтического лекарственного мониторинга, фармакодинамического и биофармацевтического изучения препаратов, их взаимодействия, оценки их биодоступности и биоэквивалентности.

Сайт журнала: www.pharmacokinetica.ru



Журнал «Фармакогенетика и фармакогеномика» публикует оригинальные статьи о проведённых клинических, клинико-экспериментальных и фундаментальных научных работах, обзоры, лекции, описания клинических случаев, а также вспомогательные материалы по всем актуальным проблемам персонализированной медицины.

Сайт журнала: www.pharmacogenetics-pharmacogenomics.ru



Журнал «Антибиотики и химиотерапия» освещает проблемы поиска и получения новых антибиотиков, ферментов, биологически активных веществ, а также вопросы экспериментальной химиотерапии бактериальных и вирусных инфекций.

Сайт журнала: www.antibiotics-chemotherapy.ru



Журнал «Реальная клиническая практика: данные и доказательства» ставит своей целью предоставить средство для распространения и форум для обсуждения информации о том, как лекарственные препараты действуют в рутинной медицинской практике. Рубрики журнала включают как оригинальные исследования, так и обзоры использования реальных данных для оценки исходов лечения, принятия обоснованных медицинских решений в отношении лекарственных препаратов, медицинских изделий и других вмешательств.

Сайт журнала: www.myrwd.ru



PATIENT-ORIENTED
MEDICINE & PHARMACY