



# **Непрерывное медицинское образование и наука**

Научно-методический  
рецензируемый  
журнал

2022 г, № 3

Материалы конференции

«Актуальные вопросы клини-  
ческой медицины»,

посвященной 75-летию

Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ  
Минздрава России

# Непрерывное медицинское образование и наука

Научно-методический рецензируемый журнал

Том 17, № 3/2022

«Непрерывное медицинское образование и наука» —  
научно-методический рецензируемый журнал

Основан в 2003 году

ISSN 2412-5741

Журнал зарегистрирован в Управлении Федеральной службы по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций по Челябинской области (**свидетельство ПИ № ТУ74-01274 от 18 августа 2016 года**)

Учредитель и издатель Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Периодичность: 1 раз в 4 месяца

Главный редактор А. А. Фокин (Челябинск)

Зам. Главного редактора Москвичева М.Г. (Челябинск)

Ответственный секретарь Е.А. Григоричева (Челябинск)

Члены редакционной коллегии

А.В. Важенин (Челябинск)

М.Н. Осиков (Челябинск)

Г.Л. Игнатова (Челябинск)

Н.С. Брынза (Тюмень)

Н.Х. Шарафутдинова (Уфа)

А.С. Доможирова (Челябинск)

С. Субраманиан (Москва)

П.А. Карнаух (Челябинск)

В.Ф. Долгушина (Челябинск)

Э.А. Казачкова (Челябинск)

Е.Г. Сюдюкова (Челябинск)

В.Н. Антонов (Челябинск)

А.В. Синеглазова (Казань)

А.И. Долгушина (Челябинск)

О.П. Лукин (Челябинск)

Г.Г. Хубулава (Санкт-Петербург)

В.В. Плечев (Уфа)

С.В. Сергейко (Челябинск)

С.С. Ануфриева (Челябинск)

В.М. Ладейщиков (Пермь)

Адрес редакции: 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, каб. 216

Тел. +7 351 232-73-71

e-mail: [eaigrigoricheva@gmail.com](mailto:eaigrigoricheva@gmail.com), [pgmedes@chelsma.ru](mailto:pgmedes@chelsma.ru), [www.chelsma.ru](http://www.chelsma.ru)

Любое использование материалов, опубликованных в журнале, без ссылки на издание запрещено

Распространяется бесплатно

Тираж 100 экз.

Номер подписан в печать 26.10.2022

## 75 ЛЕТ КЛИНИКЕ ЮЖНО-УРАЛЬСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА. ВЕКТОР РАЗВИТИЯ

Москвичева М. Г., Щетинин В. Б., Важенин А. В., Якушев А. М., Узлова Т. В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

## 75 YEARS OF THE CLINIC OF THE SOUTH URAL STATE MEDICAL UNIVERSITY. DEVELOPMENT VECTOR

Moskvicheva M. G., Shchetinin V. B., Vazhenin A. V., Yakushev A. M., Uzlova T. V

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

**Аннотация:** одним из важнейших направлений стратегического развития медицинского университета является интеграция учебной и научной работы в клиническую практику. Реализация этого направления возможно при наличии в структуре медицинского университета Клиники - обособленного многопрофильного медицинского структурного подразделения – медицинской организации 3 уровня оказания медицинской помощи, которое является ведущей клинической и научно-исследовательской базой медицинского вуза. В статье анализируются результаты деятельности университетской Клиники, представляется программа развития университетской Клиники и мероприятия по достижению целевой модели развития университетской Клиники.

**Ключевые слова:** университетская Клиника; медицинский университет; программа развития; целевая модель

**Abstract:** One of the most important directions of strategic development of a medical university is the integration of educational and scientific work into clinical practice. The implementation of this direction is possible if there is a Clinic in the structure of the medical university – a separate multidisciplinary medical structural unit of the 3rd level of medical care, which is the leading clinical and research base of the medical university. The article analyzes the results of the activities of the University Clinic, presents the development program of the University Clinic and measures to achieve the target model for the development of the University Clinic.

**Keywords:** University Clinic; medical university; development program; target model

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации имеет в своей структуре университетскую Клинику – многопрофильное медицинское обособленное структурное подразделение третьего уровня оказания медицинской помощи, которое является ведущей клинической и научно-

исследовательской базой университета, где обучаются студенты, ординаторы и повышают профессионализм врачи и средний медицинский персонал.

В 2022 году Южно-Уральский государственный медицинский университет отмечает 75 лет со дня основания университетской Клиники.

История университетской Клиники началась в 1947 году с созданием Медико- санитарной части треста «Челябметаллургстрой» на 150 коек (приказ Отдела здравоохранения Челябинского городского исполкома от 28 июня 1947 года № 48).

Первым главным врачом был назначен Рухлис Е.И. Медико-санитарная часть была развернута в трех одноэтажных корпусах, в которых располагались родильный дом на 40 коек и гинекологическое отделение на 35 коек, терапевтическое отделение на 75 коек, в том числе для лечения больных туберкулезом на 20 коек, и поликлиника. В 1951 – 1953 гг. главным врачом работала Мацина А.С. В 1954 году была построена 2-х этажная поликлиника на 250 посещений в день. Был открыт рентгеновский кабинет, лаборатория, женская консультация. В поликлинике были созданы первые цеховые участки.

В 1955 г. по 1973 г. больницу возглавляла Гладкова А.Ф. С 1958 по 1962 гг. были построены терапевтический, хирургический, инфекционный корпуса, поликлиника на 500 посещений, аптека, прачечная, пищеблок, хозяйственный блок. Начали создаваться рентгенологическая и лабораторная службы (клиническая лаборатория, биохимическая лаборатория, бактериологическая лаборатория, городская вирусологическая лаборатория).

В 1958 году организовано неврологическое отделение на 50 коек, в 1960 году - отделение оториноларингологии. С 1960 по 1967 год в структуре хирургической службы было организовано ортопедическое отделение, с 1969 года по 1983 год отделение челюстно-лицевой хирургии. В 1974 году была сформирована служба анестезиологии и реанимации..

В октябре 1961 года введен в эксплуатацию инфекционный корпус на 150 коек. Месяц спустя на базе отделения начинает работать кафедра инфекционных болезней Челябинского медицинского института во главе с заведующим А.Д. Брискером. С первых дней работы были открыты отделения: диагностическое, гепатитное, бруцеллезное, дизентерийное, энтероколитное. В 1964 году на базе отделения впервые организованы пятидневные цикловые занятия по ранней диагностике инфекционных болезней на госпитальном этапе для участковых терапевтов, врачей и фельдшеров скорой помощи. С 1967 года отделение стало центром подготовки врачей инфекционистов не только города, но и области. Первым главным инфекционистом области стала Ноговицына Л.Ф., в последующем

ее сменили Перекопская Т.И., Выгузов А.П., Селютина Л.И., Сагалова О.И. С 1970 года отделение было определено госпитальной базой первой очереди по особо опасным инфекциям. На базе инфекционного отделения, совместно с кафедрой, апробировались и внедрялись новые методы диагностики и лечения. В 1964 году вирусологическая лаборатория под руководством Глубокова А.Г. впервые проводит диагностику гриппа, аденовирусной инфекции, риккетсиозов. В 1991 году в отделение был госпитализирован первый больной ВИЧ-инфекцией. В целях оказания помощи практическому здравоохранению на базе отделения организованы специализированные центры: областной бруцеллезный центр (1974), городской гепатитный центр (1981), дисбактериозный центр (1993). В 1990 году на базе отделения был создан центр по профилактике и борьбе со СПИДом.

В 1973 году главным врачом назначена Шукшина Ф.А. В 1978 году в двухэтажном здании была открыта женская консультация, в структуре которой в дальнейшем был организован центр «Брак и семья».

Приказом Горздравотдела от 20.11.1976 № 217 Медико-санитарная часть треста «Челябметаллургстрой» переименована в городскую больницу № 7 Медсанчасти треста Челябинского металлургического комбината. С 1 июля 1980 года городская больница № 7 Медсанчасти треста Челябинского металлургического комбината переименована в городскую больницу № 7 Медико-санитарная часть Производственного строительного объединения «Челябметаллургстрой».

В 1982 году главным врачом назначена Шевченко Ю.Н. В это период дальнейшее развитие получила акушерско-гинекологическая служба. В 1988 году введен в эксплуатацию пятиэтажный корпус родильного дома на 120 коек.

В июле 1989 года коллективом медсанчасти производственно-строительного объединения «Челябметаллургстрой» главным врачом ГКБ № 7 был избран Кремлев С.Л., под руководством которого (12.07.1989 г по 02.06.2014 г и с 09.04.2018 г по 30.12.2021 г.) медицинская организация с многопрофильным стационаром и мощной амбулаторной службой была преобразована в классическую университетскую Клинику.

Распоряжением Главы администрации города Челябинска от 28.12.1992 года и приказа Министерства здравоохранения РФ от 27.11.1992 № 304 Городская больница № 7 Медико-санитарная часть Производственного строительного объединения «Челябметаллургстрой» была реорганизована в государственное учреждение «Клиника Челябинского государственного медицинского института», с 1998 года – в государственное учреждение «Клиника Челябинской государственной медицинской академии».

При непосредственном участии кафедр медицинского вуза были созданы специализированные центры, где внедрялись новые технологии диагностики и лечения, что способствовало улучшению качества медицинской помощи, а также вовлечению медицинских работников в педагогический процесс.

С 18.12.1992 года на базе Клиники был открыт областной консультативно-диагностический, лечебный, организационно-методический Гепатитный центр. В амбулаторно-поликлинической службе были организованы специализированные центры: Клинической иммунологии и аллергологии, Липидный, Профилактики и лечения дисбактериозов, Диабетическая стопа, Верификации лимфаденопатий, Гематологический, Региональный центр по изучению побочных действий лекарственных средств. Совместно с кафедрой госпитальной терапии и семейной медицины и кафедрой общественного здоровья и здравоохранения под руководством профессоров Л.Г.Розенфельд и О.Ф.Калева в 1996 году на базе амбулаторно-поликлинической службы было организовано одно из первых в Челябинской области отделение врачей общей практики. В работу амбулаторной службы внедрены стационарзамещающие технологии: многопрофильный дневной стационар и стационар на дому.

Непосредственное участие в становлении и работе лечебно-диагностических подразделений Клиники приняли кафедры Акушерства и гинекологии № 1 (зав. кафедрой профессор Медведев Б.И.), Инфекционных болезней (зав. кафедрой доцент Т.И. Перекопская), Госпитальной хирургии (зав. кафедрой профессор Андриевский И.А.), ЛОР болезней с курсом глазных болезней (зав. кафедрой профессор Кофанов Р.В.), Госпитальной терапии и семейной медицины (зав. кафедрой профессор Калев О.Ф.), Госпитальной терапии № 1 (зав. кафедрой профессор Празднов А.А.), Нервных болезней (зав. кафедрой профессор Шамуров Ю.С.), Детских болезней № 2 (зав. кафедрой профессор Русанова Н.Н.), Стоматологии (зав. кафедрой доцент Бекреев В.В.), Фтизиопульмонологии (зав. кафедрой Бубочкин Б.П.), Профпатологии и клинической фармакологии (зав. кафедрой профессор Миронова Т.Ф.). Непосредственное участие в организации лечебно-диагностического процесса принимали кафедра Микробиологии с курсом клинико-лабораторной диагностики (зав. кафедрой профессор Долгушин И.И.), кафедра Общественного здоровья и здравоохранения (зав. кафедрой профессор Розенфельд Л.Г.), кафедра Иммунологии и аллергологии (зав. кафедрой профессор Теплова С.Н.), Центральная научно-исследовательская лаборатория (заведующий профессор Зурочка А.В.), Биологии (зав. кафедрой доцент Собенина Г.Г.).

Медицинская организация постоянно развивалась: строились лечебно-диагностические корпуса, расширялись виды оказываемой медицинской помощи, внедрялись современные методы диагностики и лечения, менялось название и ведомственная принадлежность. Главным всегда оставалась связь медицинской организации с Челябинским государственным медицинским институтом, а в последующем академией, университетом.

В 2005 году самостоятельное юридическое лицо государственное учреждение «Клиника Челябинской государственной медицинской академии» решением Ученого совета Челябинской государственной медицинской академии (протокол от 07.07.2005 № 10) была реорганизована и введена в структуру государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Челябинская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». С 8 августа 2005 года в структуре медицинского вуза появилась собственная клиническая база - университетская Клиника классического образца, которая позволила выйти вузу на качественно новый уровень подготовки специалистов, развития науки и оказания медицинской помощи, а также вывести медицинский вуз на более высокий уровень и стать университетом.

С 22.09.2014 года по 06.06.2018 г руководила медицинской организацией главный врач Климова Е.В. (Ратнер Е.В.). С 01.09.2022 года руководителем Клиники назначен кандидат медицинских наук, доцент Гаврилов М.В.

В настоящее время в Клинике работает 1007 человек. Медицинских работников 675 человек, из них 235 с высшим медицинским образованием и 375 специалиста со средним медицинским образованием, младшего медицинского персонала 65 человек.

Среди врачебного персонала 21 (9,9%) человек имеют ученую степень доктора медицинских наук и 46 (21,8%) кандидата медицинских наук. 138 (52,1%) врачей имеют квалификационную категорию, из них высшую категорию – 87 человек. Среди среднего медицинского персонала 184 (53,5%) человек имеют квалификационную категорию, а именно: высшую – 147 (42,7%) человек. Все медицинские работники Клиники имеют действующие сертификаты специалистов или свидетельства об аккредитации специалистов. В Клинике работают 3 Заслуженных врача Российской Федерации, 2 Отличника здравоохранения Российской Федерации и 2 Заслуженных работника здравоохранения Российской Федерации.

В оказании медицинской помощи непосредственное участие принимает профессорско-преподавательский состав 18 клинических кафедр университета – (кафедры Акушерства и гинекологии – зав. кафедрой профессор В.Ф. Долгушина, Оториноларингологии – зав. кафедрой профессор М.Ю. Коркмазов, Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии - зав. кафедрой профессор А.В. Важенин, Хирургии ИДПО - зав. кафедрой профессор А.А. Фокин, Инфекционных болезней - зав. кафедрой профессор Л.И. Ратникова, Госпитальной терапии - зав. кафедрой доцент А.И. Долгушина, Нервных болезней - зав. кафедрой д.м.н. М.И. Карпова, Поликлинической терапии и клинической фармакологии - зав. кафедрой доцент Ю.Ю. Шамурова, Анестезиологии и реаниматологии - зав. кафедрой профессор А.А. Астахов, Общественного здоровья и здравоохранения ИДПО - зав. кафедрой профессор М.Г. Москвичева, Госпитальной педиатрии – зав. кафедрой профессор Д.К. Волосников, Клинической лабораторной диагностики зав. кафедрой доцент О.С. Абрамовских, Ортопедической стоматологии и ортодонтии зав. кафедрой профессор О.И.Филимонова, Терапевтической и детской стоматологии зав. кафедрой доцент Бутюгин Иван Александрович, Хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии - зав. кафедрой доцент Л.С. Латюшина, Патологической физиологии зав. кафедрой профессор М.В. Осиков, Патологической анатомии и судебной медицины им. профессора В.Л. Коваленко- зав. кафедрой профессор Е.Л. Казачков, и Медицинский колледж – директор С.А.Кузьмина).



Университетская Клиника территориально обособлена от основного кампуса университета. Структурные подразделения университетской Клиники размещены в 16 зданиях и помещениях, в том числе в 4 лечебных корпусах, 2 зданиях

поликлиники и женской консультации, корпусе бактериологической лаборатории, закрепленных на праве оперативного управления. Общая площадь зданий и строений составляет 25785,40 квадратных метров. Здания расположены на земельном участке площадью 62433 квадратных метров, закрепленном на праве бессрочного пользования.

В структуру Клиники входит многопрофильный круглосуточный стационар мощностью на 448 коек с родильным домом (перинатальным центром), амбулаторно-поликлиническая служба, диагностические и вспомогательные подразделения.

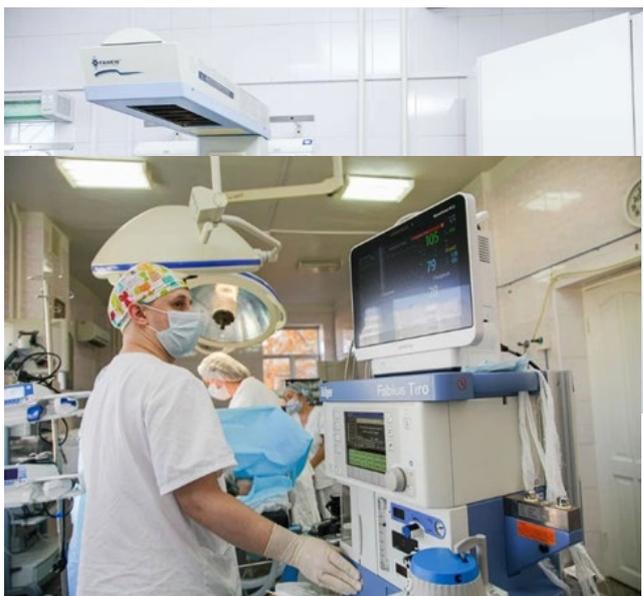
Специализированная, в том числе высокотехнологичная медицинская помощь, оказывается в профильных отделениях: терапевтическом отделении на 30 коек (зав. отделением А.Н. Сергейцев), кардиологическом на 30 коек (зав. отделением доцент О.Б. Герасимова), неврологическом на 50 коек (зав. отделением профессор А.Ф. Василенко), инфекционных отделениях на 65 коек (зав. отд. Т.Н. Кадникова, А.Б. Колесников), онкологическом отделении на 30 коек (зав. отделением канд. мед. наук Е.С. Куракина), оториноларингологическом на 30 коек (зав. отделением канд. мед. наук А.П. Кочеткова), гинекологическом отделении на 45 коек (зав. отделением доктор мед. наук Е.В. Правдин), отделении сосудистой хирургии на 17 коек (зав. отделением А.А. Барышников), отделениях анестезиологии-реанимации с палатами реанимации и интенсивной терапии на 24 койки.

Родильный дом (перинатальный центр) Клиники ЮУГМУ (руководитель - заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи – профессор Т.В. Узлова) – это стационар III В уровня на 105 коек, где оказывается специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь. Количество родов ежегодно составляет около 3000, из них 85% относятся к категории осложненных как по акушерским причинам (плацентарная недостаточность с задержкой роста плода, преэклампсия, предлежание и вращение плаценты, антифосфолипидный синдром, ранее оперированная матка, опухоли репродуктивных органов), так и наличием соматической патологии (болезни крови, печени, легких, нервной системы), 11% составляют преждевременные роды.



Одним из основных направлений являются органосохраняющие операции во время кесарева сечения при предлежании плаценты и/или вращении, при сопутствующей миоме матки. Развиваются и используются кровесберегающие технологии: аутоплазмодонорство, гемодилюция и заготовка аутокрови, переливание аутоэритроцитов интраоперационно с использованием Cell saver. В ОРИТ оказывается помощь более тысячи женщинам ежегодно, включая случаи Near miss.

В ОРИТ оказывается помощь более тысячи женщинам ежегодно, включая случаи Near miss.



В неонатальной реанимации на 9 коек оказывается помощь детям с экстремально низкой и очень низкой массой тела и детям, требующим реанимационной и интенсивной помощи. Имеются 18 коек второго этапа выхаживания, где возможно совместное пребывание матери и ребенка. Широко применяется стартовая респираторная терапия в виде неинвазивной вентиляции и неинвазивное введение курсурфа при рождении, пассивная иммуни-

зация от риносинцитиальной вирусной инфекции.

В гинекологическом отделении на 45 коек широко внедрены новые хирургические, в том числе малоинвазивные и лапароскопические методы лечения. Высокотехнологичная помощь оказывается пациенткам с распространенным эндометриозом, миомой матки, опухолями яичников больших размеров, проводится хирургическое органосохраняющее лечение женщин с опущением и выпадением органов малого таза, включая реконструктивно-пластические операции (сакровагинопексию с лапароскопической ассистенцией, оперативные вмешательства с использованием сетчатых протезов).



Ежегодно в стационаре Клиники проходят лечение около 18 тысяч пациентов из Уральского федерального округа (Челябинской области, Курганской области, Ханты-Мансийского автономного округа, Ямало-Ненецкого автономного округа) и других субъектов Российской Федерации. Большая часть пролеченных

пациентов (более 90%) - это пациенты, получающие специализированную медицинскую помощь за счет средств обязательного медицинского страхования. Одним из индикативных показателей работы Клиники является «доля пролеченных больных получивших медицинскую помощь, проживающих на территории других субъектов Российской Федерации» (7).

В 2021 году высокотехнологичную медицинскую помощь за счет средств обязательного медицинского страхования получили 1239 пациентов и 430 пациентов - за счет средств федерального бюджета. В рамках клинической апробации 45 пациентам оказана медицинская помощь за счет средств федерального бюджета. 719 пациентов получили медицинскую помощь за счет средств от добровольного медицинского страхования и средств, поступивших на основании возмездных договоров, заключенных с юридическими и физическими лицами.

В рамках клинической апробации методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации в университетской Клинике выполняются:



в отделении онкологии - Оценка функциональных резервов печени при выполнении обширных резекций печени (2019-41-2);

в гинекологическом отделении - Коррекция опущения передней стенки влагалища у гинекологических пациентов с использованием нового сетчатого титанового имплантата (2019-41-4), Протокол клинической апробации метода профилактики образования внутриматочных синехий после внутриматочных хирургических вмешательств у женщин репродуктивного возраста с использованием антиадгезионного геля (2019-59-18);



в отделении сердечно-сосудистой хирургии - Метод терапевтического афереза для профилактики окклюзий шунтов после хирургической реваскуляризации миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий (2020-5-2), Клиническая апробация метода не-

термальной клеевой облитерации ствола большой подкожной вены у пациентов с хронической венозной недостаточностью по сравнению с радиочастотной облитерацией (2021-3-6), Метод комбинированного лечения пациентов с критическими изменениями нижних конечностей, трофическими изменениями тканей, развившихся в связи с пролонгирован-

ным поражением артерий бедренно-подколенного сегмента и голени (170.2, E10.5, E11.5) в сравнении со стандартной «открытой» операцией (2021-21-8), Рентгенэндоваскулярная ротационная атерэктомия в сочетании с имплантацией стентов с лекарственным покрытием (2021-28-8), Комплексная эндоваскулярная реконструкция бифуркации аорты с использованием стент-графтов (2021-28-9);

в отделении реанимации и интенсивной терапии - метод медицинской реабилитации пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции с использованием комбинации лечебного плазмафереза и внутривенного лазерного облучения крови (2021-31-2).

В 2021 году университетская Клиника ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России участвовала в оказании медицинской помощи по диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции. В структуре университетской Клиники было организовано приемно-сортировочное отделение для диагностики внебольничных пневмоний. Всего выполнено компьютерных томографий – 8210 исследований, из них выявлено 5183 ковидных пневмоний.



Клиника оказывала экстренную и плановую специализированную медицинскую помощь пациентам Челябинской области в соответствии с приказами Минздрава области, регламентирующими в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации временную маршрутизации беременных и

гинекологических больных, больных с внебольничными пневмониями, больных терапевтического профиля кардиологического и пульмонологических профилей, в том числе требующих реанимационных мероприятий.

Амбулаторно-поликлиническая служб Клиники (заместитель главного врача по поликлиническому разделу работы М.М. Полинов) представлена консультативно-диагностическими отделениями и рассчитана на 1000 посещений в смену, многопрофильным дневным стационаром на 98 коек (зав. дневным стационаром Л.Е.Соколова), стоматологической поликлиникой (заместитель главного врача по поликлиническому разделу

работы Ю.А.Лысакова). Ежегодно в Клинике выполняется около 150 тысяч посещений к врачам по 34 специальностям.



Диагностическая служба университетской Клиники представлена: рентгенологическим отделением с кабинетом магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии, отделением рентгенхирургических методов диагностики и лечения (зав. отделением И.В.Кочетков), отделением функциональной диагностики (зав. отделением Р.В.Белов), отделением эндоскопии и ультразвуковых исследований (зав. отделением С.Б.Михайлова), патологоанатомическим отделением (с цитологической экспресс-диагностикой и иммуно-гистохимической лабораторией) (зав. отделением доцент О.В.Подобед) и лабораториями: иммунологической, бактериологической, клинко-диагностической (зав. отделениями С.В.Квятковская, А.В.Поспелова, Л.Г.Смышляева).

Рентгенологическое отделение Клиники оснащено крупным медицинским высокотехнологичным оборудованием: томограф магнитно-резонансный, томограф рентгеновский компьютерный Somatom Sensation 64; томограф рентгеновский компьютерный серии OPTIMA CT540, аппарат рентгенохирургический-ангиограф. Ежегодно в Клинике выполняется более 30 тысяч рентгенодиагностических исследований.



В 2021 году проведено 2234 интервенционных вмешательства под лучевым контролем (рентгенохирургия, рентгеноэндоваскулярные диагностика и лечение), в том числе области головы и шеи 36, сердца 112, брюшной аорте 440, нижней полой вене 59, почках и мочевых путях 12, органах малого таза (женского) 47, органов малого таза (мужского) 30, конечностях 1498, выполнено 10621 исследований в кабинетах компьютерной томографии, из них без внутривенного контрастирования 9126, с внутренним контрастированием

976, выполнено 4853 МРТ-исследований, из них с внутривенным контрастированием 1746.

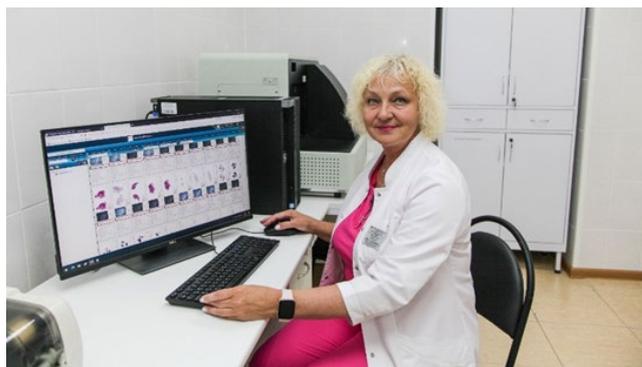


В отделении функциональной диагностики ежегодно проходят обследование более 32 тысяч пациентов, выполняется более 38 тысяч исследований.

Отделение ультразвуковой диагностики оснащено современным оборудованием, в том числе экспертного класса, ежегодно

выполняется более 52 тысяч исследований.

В рамках реализации мероприятий федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» в 2020 году на базе университетской Клиники создан



референс-центр иммуногистохимических, патоморфологических и лучевых методов исследований. Референс-центр приступил к осуществлению деятельности во взаимодействии с медицинскими организациями Челябинской области, оказывающими медицинскую помощь больным с он-

кологическими заболеваниями (4,5,8).



В иммунологической, бактериологической, клинко-диагностической лабораториях ежегодно выполняется более 1 300 тысяч лабораторных исследований.

В структуре Клиники функционируют: отделение гравитационной хирургии и переливания крови (зав. отделением Ю.П. Лутовинов), отде-

ление клинической фармакологии (зав. отделением профессор Г.Г. Кетова), физиотерапевтическое отделение и кабинет лечебной физкультуры (зав. отделением И.В. Фрик).



В 2020 году в университетской Клинике создано отделение забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (зав. отделением Г.П.Димов). Южно-Уральский государственный медицинский университет на основании приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации и Российской академии наук от 25 мая 2021 г. N 515н/1 "Об утверждении перечня учреждений здравоохранения, осуществляющих забор, заготовку и трансплантацию органов и (или) тканей человека" включен в перечень Федеральных учреждений здравоохранения, осуществляющих забор и заготовку органов и (или) тканей человека.



Работа по обработке и хранению гемопоэтических стволовых клеток проводится совместно с Научно-исследовательским институтом иммунологии и центральной научно-исследовательской лабораторией университета.

В структуру Клиники входит Центр персонализированной медицины (руководитель Г.Г.Кетова). В данном центре оказывается медицинская помощь на основе индивидуальных характеристик пациентов в зависимости от предрасположенности к болезням и изучения эффективности применяемого лечения, что является залогом обеспечения требований безопасности и эффективности применения лекарственных средств. В центре проводится фармакогенетическое тестирование, которое позволяет индивидуализировать выбор лекарственных препаратов, режимов их дозирования, прогнозировать их эффективность и безопасность.

Клиника проводит клинические исследования лекарственных препаратов для медицинского применения, а также клинические испытания медицинских изделий. В инфек-

ционном кабинете поликлиники (Гепатитный центр) и инфекционном отделении Клиники проводятся международные и российские многоцентровые клинические исследования по внедрению инновационных противовирусных лекарственных препаратов для лечения хронических вирусных гепатитов В, С и D. Завершено 27 исследований. В настоящее время выполняются 5 клинических исследований по изучению терапевтического действия противовирусных препаратов.

В отделении клинической фармакологии проведены исследования по фармакокинетике, эффективности и безопасности лекарственных препаратов у пациентов с сахарным диабетом II типа, пациентов с онкологическими заболеваниями, нозокомиальной пневмонией, при симптоматическом лечении боли, обусловленной функциональными заболеваниями желудочно-кишечного тракта.

В университетской Клинике созданы все условия для своевременной диагностики заболеваний и их лечения с использованием высокотехнологичных, инновационных методик. В работе используются новейшие достижения современной науки и персонализированной медицины.

В соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 29.12.2021г № 3980-р «О стратегическом направлении в области цифровой трансформации здравоохранения» и Федерального проекта «Создание единого цифрового контура в здравоохранении на основе ЕГИСЗ» в Клинике осуществляется непрерывный процесс автоматизации и перевода основных алгоритмов лечебно-диагностической деятельности в «цифровой» формат, обеспечивая централизацию медицинской информации о медицинских услугах и пациентах и доступ к ней, а также удаленное консультирование, автоматическую обработку данных диагностических и лабораторных обследований. Процесс цифровой трансформации, достижение высокой степени «цифровой зрелости» Клиники, создание единой системы передачи, хранения и обмена медицинской информации, в том числе, в виде больших данных, интеграция клинической информационной системы с ЕГИСЗ, ГИС ОМС, ГИС Минздрава Челябинской области, позволят обеспечить повышение доступности и качества медицинской помощи за счет её непрерывности и преемственности, а также сформировать систему эффективного и динамичного управления ресурсами медицинской организации. Клиника подключена к федеральной телемедицинской системе. Обеспечена возможность дистанционного информационного взаимодействия между врачами Клиники и врачами других медицинских организаций по проведению телемедицинских консультаций и консилиумов.

В Клинике проводится постоянная работа в рамках «независимой оценки качества» (далее – НОК). Основная организация работы Клиники в рамках НОК направлена на показатели, характеризующие: открытость и доступность информации о Клинике; комфортность условий предоставления услуг, включая время ожидания предоставления медицинских услуг; доступность услуг для лиц, с ограниченными возможностями; доброжелательность, вежливость работников Клиники; удовлетворенность пациентами условиями оказания услуг.

Одним из важнейших направлений стратегического развития Университета является интеграция научной и учебной работы в клиническую практику. С 2011 года на базе университетской Клиники функционирует мультипрофильный аккредитационно-симуляционный центр. Это своеобразная тренировочная площадка для практикующих врачей: акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, неонатологов. В учебном процессе используются высокотехнологичные роботизированные манекены (беременной женщины и роженицы, новорожденных) и современное реанимационное оборудование, что позволяет повышать качество родовспоможения и перинатальной помощи. Такой подход к обучению врачей соответствует самым современным профессиональным образовательным технологиям, применяемым в мировой практике.

Работники кафедр активно ведут научно-практическую работу в университетской Клинике. Ведется консультативная работа наиболее сложных клинических случаев, проводится обучение студентов, ординаторов и медицинских работников Клиники.

Разрабатываются и внедряются новые методики и технологии лечения пациентов. Обеспечивается взаимодействие между наукой и практикой, теоретическим получением знаний обучающимися и клинической медициной. Участие опытных профессоров и доцентов кафедр в лечебном процессе имеет огромное значение в передаче опыта и навыков в рамках практической подготовки обучающихся.

На основе интеграции образования, науки и клинической практики университетская Клиника планомерно трансформируется в научно-образовательный клинический комплекс.

Университетская Клиника является центром технологического прорыва в медицине, в котором сформирована творческая, профессиональная, научно-образовательная среда, реализуемая с целью подготовки медицинских кадров нового поколения, способных решать сложнейшие задачи в медицине на благо человека.

В соответствии с Программой развития ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России на 2021-2030 годы стратегической целью образовательной организации является создание университетской Клиники, представляющей собой единую систему образовательной, научно-практической цифровой медицины, включающей в себя разработку, внедрение научно-обоснованных инновационных технологий и методов на платформе цифровых решений, обеспечивающую подготовку высококвалифицированных медицинских и научных кадров, проведение своевременных мероприятий по профилактике заболеваний и оказание доступной и качественной медицинской помощи населению, достижений высоких научных результатов (1,2,3,6).

**Целевая модель университетской Клиники** – многопрофильный образовательный научный клинический комплекс.

Определены мероприятия по достижению целевой модели развития университетской Клиники:

#### **1. Образовательная политика**

Основные задачи образовательной политики:

- реализация практической подготовки в условиях реальной университетской клиники на основе принципов 4П с возможностью индивидуализации образовательной траектории с учетом запросов от работодателей, интеграция процесса обучения и работы в клинике;
- интеграция лечебно-диагностических, вспомогательных и иных структурных подразделений в образовательный процесс;
- цифровизация (диджитализация) процессов: взаимодействие с профессиональным сообществом и пациентами, снижение управленческих и организационных издержек, внедрение новых технологий и методик, помощь в принятии решений, «умная больница»;
- персонифицированный подход к лечению, в том числе изменение подходов к коммуникации;
- интеграция научных разработок в лечебную деятельность;
- погружение обучающихся в лечебно-диагностический процесс;
- усиление технического потенциала;
- внедрение новых разработок и методик, в том числе роботических технологий;
- модернизация существующей инфраструктуры;
- активное вовлечение студентов в лечебный процесс;
- снижение нагрузки на медицинский персонал;

- создание на базе Университетской клиники центра прорывных научных методик и технологий лечения;

- организация учебных программ в рамках лечебного процесса (студент-санитар, студент-медицинская сестра, студент-ассистент (помощник врача), ординатор-врач-стажер);

- развитие преемственности и создание полного цикла лечения;

- создание учебных операционных;

- создание современной генетической лаборатории.

Создание межрегиональных научно-практических Центров университетской Клиники:

- Региональный Центр хирургии тазового дна, целью которого является улучшение качества жизни женщины (функции соседних органов, сексуальной жизни) и профилактика воспалительных заболеваний органов малого таза.

- Центр диагностики и телемедицинских технологий, в том числе цифровой трансформации, целью которого является создание и организация многоуровневой сети телемедицинских консультаций по технологии «врач-врач», «врач-пациент», что позволит отработать алгоритмы консультирования пациента на дому лечащим врачом после оперативного вмешательства в Клинике, телемедицинское консультирование по итогам оценки представленных патогистологических изображений референс-центра университетской Клиники, организовать дистанционный отбор пациентов на госпитализацию на основании представленных электронных медицинских документов и проведение дистанционных консилиумов врачами.

- Межрегиональный референс-центр лабораторных и патоморфологических исследований университетской Клиники, работа которого позволит повысить качество лабораторных (особенно цитологических) исследований и компенсирует нарастающий кадровый дефицит за счет централизации дистанционного описания медицинских изображений, позволит внедрить технологии искусственного интеллекта в систему морфологического анализа клеточного материала (электронный морфолог).

- Центр липидологии «Здоровое сердце», в структуру которого входит: кабинет кардиолога, дневной стационар, кардиологическое отделение круглосуточного стационара, отделение функциональной диагностики и отделение рентгенэндоваскулярной диагностики и лечения. Сочетание передовых технологий, огромного опыта кардиологов и хирургов, наставничества кафедр Университета позволит внедрять в работу Центра самые

прогрессивные разработки, используемые в практике современной медицины для достижения результатов в лечении больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями. Преимущественной характеристикой организации лечебного процесса в Центре является консолидация различных медицинских направлений, необходимых для диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, что представляет исключительную возможность подобрать и обеспечить наилучший вариант оказания помощи больному благодаря постоянному и тесному междисциплинарному сотрудничеству. Благодаря функционированию центра будет создан замкнутый цикл по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний от динамического наблюдения до оказания высокотехнологичной медицинской помощи (ВМП 1 раздела 42 группа - коронарная реваскуляризация миокарда с применением ангиопластики в сочетании со стентированием при ишемической болезни сердца).

- Центр бережливых технологий, в том числе «Бережливая реанимация», целью которого является отработка наиболее эффективных инструментов бережливого производства для отделений различного профиля.

- Центр по лечению сопутствующих заболеваний у лиц со злокачественными новообразованиями,

- Центр фармакогенетических исследований,

- Центр патологии печени (Гепатитный центр), в структуру которого входят: инфекционный кабинет и кабинет гастроэнтеролога клинико-диагностического отделения, дневной стационар, инфекционное и терапевтическое отделения университетской Клиники (оказания специализированной медицинской помощи лицам с парантеральными гепатитами и другими болезнями печени на основе принципов персонализированной медицины). Центр оказывает консультативно-методическую помощь медицинским организациям первого и второго уровня. В Гепатитном центре выполняются:

- консультативный прием пациентов с хроническими вирусными гепатитами и циррозом печени в исходе хронических гепатитов В, С, D по направлению врача инфекциониста кабинета инфекционных заболеваний или при его отсутствии - терапевта медицинской организации по месту жительства для уточнения диагноза;

- определение генетического материала вирусов гепатита В и С методом ПЦР: качественное и количественное исследование ДНК ВГВ, качественное определение РНК ВГС с генотипированием;

- ультразвуковая транзистентная эластометрия печени (ФиброСкан) для определения стадии фиброза. Обследование является не инвазивным и осуществляется врачами Гепатитного центра;

- пункционная биопсия печени;

- для диагностики внепеченочных проявлений выполняется определение криоглобулинов в сыворотке крови;

- определение показаний к назначению противовирусной терапии хронического вирусного гепатита (ХВГ) В, С и D,

- диагностика первичного рака печени (ПРП) – определение уровня альфа-фетопротеина, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости, магнитно-резонансная (МРТ) и/или компьютерная томография (МСКТ) печени с гепатотропным контрастированием, осмотр онколога;

В результате реализации Национального плана мероприятий по борьбе с хроническим гепатитом С (поручение Президента Российской Федерации В.В.Путина Федеральному Собранию от мая 2021 г.) элиминация ХГС как проблемы общественного здравоохранения Челябинской области позволит предотвратить 5295 случаев цирроза печени, в том числе 515 – декомпенсированного, 179 случаев первичного рака печени.

- Центр клеточных технологий. В центре будет проводится полный спектр диагностики и лечения пациентов с гематологическими новообразованиями с фокусом на острые лейкозы, множественную миелому и агрессивные лимфопролиферативные заболевания. Основной вид деятельности: высокодозная иммунополихимиотерапия, трансплантация аутологичных и аллогенных стволовых кроветворных клеток.

В структуре Центра предусмотрено отделение трансплантации костного мозга и интенсивной химиотерапии на 6 коек (4 из которых трансплантационные, 2 для проведения высокодозной химиотерапии и заготовки гемопоэтического материала для трансплантации), кабинет лейкоцитозфереза (2 аппарата), криолабораторию и криобанк. Оснащенность Центра, в том числе палаты с ламинарным потоком стерильного воздуха, HEPA-фильтры, будут способствовать освоению и внедрению в клиническую практику различных видов трансплантации костного мозга при различных гемобластозах. Лечение будет оказываться по направлению гематолога (лечащего врача).

- Регионального центра по лечению критической ишемии нижних конечностей.

- Центр лечения детей с врожденными аномалиями челюстно-лицевой области,

- Центр рассеянного склероза.

- Центр клинический исследований лекарственных средств и медицинских изделий.

## **2 Научно-исследовательская политика, политика в области коммерциализации и инноваций.**

Научно-исследовательская политика, политика в области коммерциализации и инноваций включает следующие мероприятия:

- создание современной доступной среды для развития передовых технологий медицинской науки и внедрение на их основе инновационных продуктов, обеспечивающих сохранение и улучшение здоровья населения,
- стимулирование научной деятельности,
- развитие сотрудничества, в том числе с иностранными образовательными и медицинскими организациями,
- внедрение инновационных продуктов,
- последовательное увеличение объема инвестиций для реализации научных проектов,
- проведение собственных поисковых научных исследований,
- участие в реализации стратегии предупреждения распространения антимикробной резистенции,
- развитие научного кадрового потенциала,
- развитие инновационной инфраструктуры клиники, масштабирование проводимых исследований и разработок,
- формирование новых исследовательских компетенций у медицинских работников,
- вовлечение врачей в научно-исследовательские проекты и программы,
- интеграция с научными организациями,
- участие в совместных лабораториях в рамках консорциума,
- коммерциализация новых технологий,
- проведение клинических апробаций,
- выполнение клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий.

## **3 Молодежная политика.**

Молодежная политика направлена на формирование комплекса мероприятий для привлечения и удержания медицинских работников университетской Клиники, создание комфортной среды и современной инфраструктуры для самореализации медицинских ра-

ботников, вовлечение в образовательную, научную деятельности, наставничество - воспитание высоко конкурентного врача и специалиста, формирование ответственности в выполнении поставленных задач, стимулирование активного вовлечения медицинских работников в общественную жизнь Университетской клиники, а также популяризацию здорового образа жизни, создание системы мотивирования.

#### **4 Политика управления человеческим капиталом.**

Планирование и контроль за прохождением обучения по программам профессиональной переподготовки и повышения квалификации медицинских работников на базе Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, а также контроль за аккредитацией медицинских работников.

#### **5 Цифровая трансформация и политика в области открытых данных.**

Цифровая трансформация следующих направлений деятельности:

переход на безбумажный электронный медицинский документооборот при оказании специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи в условиях круглосуточного и дневного стационаров, а также в амбулаторных условиях.

Внедрения систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) университетской Клиники: информационную систему «Клинический фармаколог», программу ССПВР «Алгом», информационную систему «умного» видеонаблюдения с элементами искусственного интеллекта для обеспечения контроля качества оказания медицинских услуг в отделениях реанимации, в том числе реанимации новорожденных и недоношенных, с последующим тиражированием решений во все лечебно-диагностические подразделения Клиники, информационную систему «КитАктив», программу «Web-Внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности», внедрение технологий искусственного интеллекта в области технологии автоматического преобразования устной речи в текст с целью дальнейшего применения при описании протоколов врачей-диагностов, а затем и всех клинических специальностей, расширение числа пользователей системы внутреннего электронного документооборота университетской Клиники, переход на оформление юридически значимого документа с использованием УКЭП персонала. Обеспечение документооборота с внешними контрагентами с использованием СЭД «СБИС».

Создание и организация многоуровневой сети телемедицинских консультаций по технологии «врач-врач», «врач-пациент» позволит отработать алгоритмы консультирования пациента на дому лечащим врачом после оперативного вмешательства в Клинике, те-

лемедицинское консультирование по итогам оценки представленных патогистологических изображений референс-центра университетской Клиники, организовать дистанционный отбор пациентов на госпитализацию на основании представленных электронных медицинских документов и проведение дистанционных консилиумов врачами.

Работа межрегионального референс-центра лабораторных и патоморфологических исследований университетской Клиники позволит повысить качество лабораторных (особенно цитологических) исследований и компенсирует нарастающий кадровый дефицит за счет централизации дистанционного описания медицинских изображений, позволит внедрить технологии искусственного интеллекта в систему морфологического анализа клеточного материала (электронный морфолог).

Перевод аналоговой на цифровую IP-телефонию и расширение доступности клинической видеоконференцсвязи (сервер Труконф) обеспечит трансформацию процессов внутреннего, оперативного взаимодействия работников университетской Клиники.

#### **6. Система управления университетской Клиникой**

В управлении Университетской клиники будет достигнута полная автоматизация системы сбора, обработки, анализа данных для принятия управленческих решений по основным видам деятельности, оптимизирована структура управления, экономики и финансов.

#### **7. Социальная миссия университетской Клиники**

Социальная миссия образовательной организации позволит сформировать пациентоориентированный подход к деятельности университетской Клиники, повышению удовлетворенности населения качеством и доступностью оказания медицинской помощи и формирование положительного имиджа и привлекательности университетской Клиники для пациентов как Челябинской области, так и других регионов Российской Федерации.

#### **8. Политика в области международной деятельности.**

В области международной деятельности участие университетской Клиники в Федеральном проекте «Экспорт медицинских услуг» позволит интегрировать систему регионального здравоохранения через выпускников и привнесение в регион лучших клинических, образовательных, научных, социальных практик в клинической медицине и организации здравоохранения.

**Список литературы.**

1. Указ Президента РФ от 21.07.2020 N 474 "О национальных целях развития Российской Федерации на период до 2030 года"
2. Указ Президента РФ от 06.06.2019 N 254 "О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года"
3. Постановление Правительства РФ от 29.12.2021 N 2547 "Об утверждении требований к структуре и содержанию программы развития образовательных организаций высшего образования"
4. Постановление Правительства РФ от 26.12.2017 N 1640 (ред. от 06.05.2022) "Об утверждении государственной программы Российской Федерации "Развитие здравоохранения"
5. "Паспорт национального проекта "Здравоохранение" (утв. президиумом Совета при Президенте РФ по стратегическому развитию и национальным проектам, протокол от 24.12.2018 N 16)
6. Распоряжение Правительства РФ от 28.11.2020 N 3155-р <О Плане мероприятий по реализации Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года>
7. Приказ Минздрава России от 29.04.2020 N 387н "Об утверждении показателей эффективности деятельности федеральных государственных учреждений, находящихся в ведении Министерства здравоохранения Российской Федерации, и их руководителей" (Зарегистрировано в Минюсте России 04.06.2020 N 58588)
8. Постановление Правительства Челябинской области от 11.12.2020 N 675-П (ред. от 01.12.2021) "О государственной программе Челябинской области "Развитие здравоохранения Челябинской области" (вместе с "Государственной программой Челябинской области "Развитие здравоохранения Челябинской области")"

***Сведения об авторах.***

**Москвичева Марина Геннадьевна**, доктор мед. наук, профессор, проректор по дополнительному профессиональному образованию, зав. кафедрой Общественного здоровья и здравоохранения ИДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, адрес 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, телефон +7 (351) 740-11-30, электронная почта [moskvichevamg@mail.ru](mailto:moskvichevamg@mail.ru);

**Щетинин Виталий Борисович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры Общественного здоровья и здравоохранения Института ДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский

государственный медицинский университет» Минздрава России, электронная почта [v-schetinin@mail.ru](mailto:v-schetinin@mail.ru).

**Важенин Андрей Владимирович**, академик РАН., д.м.н., профессор, и.о ректора ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет"; зав. кафедрой Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет, электронная почта [vav222@mail.ru](mailto:vav222@mail.ru);

**Якушев Александр Михайлович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры Общественного здоровья и здравоохранения Института ДПО ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача Клиники ЮУГМУ по информационным технологиям; электронная почта [ozofpdpo@mail.ru](mailto:ozofpdpo@mail.ru);

**Узлова Татьяна Васильевна**, доктор мед. наук, профессор кафедры Акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, заместитель главного врача Клиники ЮУГМУ по акушерско-гинекологической помощи; электронная почта [tania.uzlova@mail.ru](mailto:tania.uzlova@mail.ru).

**ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И ОБЩЕСТВЕННАЯ ГИГИЕНА**  
**HEALTH CARE AND PUBLIC HYGIENE ORGANIZATION**

УДК 614.2

**ОСНОВНЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РАЗВИТИЯ ЭПИДЕМИИ ВИЧ - ИНФЕКЦИИ СРЕДИ ЖЕНЩИН В ЧЕЛЯБИНСКОЙ ОБЛАСТИ**

М. В. Радзиховская<sup>1,2</sup>, К. О. Батин<sup>2</sup>, О. С. Анисимова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России,

<sup>2</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», Челябинск, Россия

**THE MAIN TRENDS IN THE DEVELOPMENT OF THE HIV EPIDEMIC AMONG WOMEN**

M. V. Radzikhovskaya<sup>1,2</sup>, K. O. Batin<sup>2</sup>, O. S. Anisimova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Russia

<sup>2</sup> State Budgetary Healthcare Institution "Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases", Chelyabinsk, Russia

**Аннотация. Цель исследования.** Дать оценку тенденциям и прогнозу эпидемиологического процесса по ВИЧ-инфекции среди женщин в Челябинской области. **Материалы и методы.** Данные отчетных форм ГБУЗ «Областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» г. Челябинска, данные программного обеспечения электронной базы данных «АСОДОС», данные эпидемиологических исследований. **Результаты и заключение.** Полученные данные демонстрируют увеличение влияния ВИЧ-инфекции на показатели смертности трудоспособного населения, особенно в условиях уменьшения численности населения региона. На современном этапе установлено снижение заболеваемости от ВИЧ-инфекцией в высокопораженном регионе. Данный факт в большей мере связан с широким применением антиретровирусной терапии, Однако показатели смертности имеют тенденцию к росту, что обусловлено недостаточной эффективностью мер, направленных к привлечению данной группы пациентов к медицинскому наблюдению и лечению.

**Ключевые слова:** женское население; ВИЧ-инфекция; феминизация; заболеваемость; смертность.

**Abstract. The aim** of the study is to assess the trends and forecast of the epidemiological process of HIV infection among women in the Chelyabinsk region. **Materials and methods.** Data from the reporting forms of the Chelyabinsk Regional Center for the Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, data from the ASODOS electronic database software, data from epidemiological investigations. **Results and conclusion.** The data obtained demonstrate an increase in the impact of HIV infection on the mortality rates of the working-age population, especially in the context of a declining population in the region. At the present stage, a decrease in the incidence of HIV infection in a highly affected region has been established. This fact is largely associated with the widespread use of antiretroviral therapy. However, mortality rates tend to increase, due to the insufficient effectiveness of measures aimed at attracting this group of patients to medical observation and treatment.

**Keywords:** female population; HIV infection; feminization; morbidity; mortality.

**Актуальность.**

Первые упоминания о случаях инфицирования ВИЧ-инфекцией относятся к концу 1970-х годов в США, Швеции, Танзании и на острове Гаити. В 1981 году в различные клиники Лос-

Анджелеса, Сан-Франциско стали поступать молодые люди с заболеваниями, не характерными для их возраста: саркомой Капоши и воспалением лёгких, вызванным особыми микроорганизмами из рода пневмоцист. Врачи понимали, что эти заболевания могут возникать при снижении защитных функций иммунной системы, но причины их развития оставались до конца невыясненными. В 1983 году была доказана инфекционная природа ВИЧ-инфекции. Впервые вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) был обнаружен и описан французскими учёными из лаборатории Института Пастера профессором Л. Монтанье и группой их американских коллег, возглавляемых Р. Галло [1].

На конец 2021 года, по оценочным данным ЮНЕЙДС, количество людей, живущих с ВИЧ-инфекцией (ЛЖВ) в мире составило 38,4 млн. человек [2]. Учитывая преобладание гетеросексуального пути передачи ВИЧ-инфекции в мировом сообществе отмечается тренд увеличения доли женщин среди вновь зарегистрированных случаев инфицирования ВИЧ и феминизацией эпидемии. Таким образом, женщины, на современном этапе относятся к наиболее уязвимой в отношении инфицирования ВИЧ категории. Согласно оценкам ЮНЭЙДС, на конец 2021 года, среди всех взрослых людей, живущих с ВИЧ в мире (38,4 млн.) большинство (54%) составляют женщины и девочки (20,7 млн) [2].

**Цель исследования.** Дать оценку тенденциям и прогнозу эпидемиологического процесса по ВИЧ-инфекции среди женщин в Челябинской области.

**Материалы и методы.** Данные отчетных форм ГБУЗ «Областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» г. Челябинска, данные программного обеспечения электронной базы данных «АСОДОС», данные эпидемиологических исследований.

#### **Результаты исследования и их обсуждение.**

В 1987 году в России зарегистрирован первый случай ВИЧ-инфекции у гражданина нашей страны, инфицирование которого произошло половым путем при командировке в африканскую страну. На сегодняшний день, по данным ФНМЦ ПБ СПИД в России кумулятивно зарегистрировано 1492 998 человек. К концу 2020 г. в РФ проживало 1 104 768 лиц с лабораторным диагнозом «ВИЧ-инфекция», исключая 388 230 больных, умерших за весь период наблюдения. К концу 2020 г. в Российской Федерации женщины и девочки составили 37,5% (557 432 человек) от всех зарегистрированных случаев выявления ВИЧ-инфекции [3]. Среди новых случаев ВИЧ-инфекции, в последние несколько лет, в России доля женщин растет, в 2020 г. на них приходилось 39,3% впервые зарегистрированных случаев заболевания.

Первый случай заражения ВИЧ в Челябинской области зарегистрирован в 1990 г., инфицирование произошло у мужчины, практикующим секс с мужчинами на территории Свердловской области [4]. Челябинская область относится к высоко поражённым регионам, так, на конец 2021 г. в области, кумулятивно с лабораторным диагнозом зарегистрировано 35216 лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), показатель заболеваемости составил 77,4 на 100 тыс. населения, показатель поражённости 1022,9 на 1000 тыс. населения. Доля женщин среди ЛЖВ из года в год неуклонно растет. Общее число ВИЧ-инфицированных женщин, зарегистрированных в Челябинской области составило 15171, 85% из которых относится к фертильному возрасту.

По данным проведенных эпидемиологических исследований, с 2016 г. ведущий путь передачи ВИЧ-инфекции в регионе является половой (гетеросексуальный) с долей 53,8% (в 2016 г.) в общей структуре путей передачи ВИЧ, а в 2021 г. – 74,1% - увеличение на 20,3% (рисунок 1). Среди женщин половой путь инфицирования составил 87,8 %, среди мужчин 63,9 %. Средний возраст инфицирования женщин составляет 39 лет и 3 месяца, мужчин 39 лет и 8 месяцев. На ранних этапах развития эпидемии инфицирование, как мужчин, так и женщин в основном происходило при внутривенном употреблении наркотических средств. Феминизация эпидемии в регионе в основном связана с половым путем инфицирования, хотя в общей

массе зарегистрированных ВИЧ-инфицированных пациентов с известным путем передачи заболевания за весь период наблюдения преобладает наркотический путь передачи заболевания, который составляет 50,2%, половой 48,9 %, вертикальный 0,9 %. Однако, учитывая общий тренд динамики, данная ситуация может измениться.

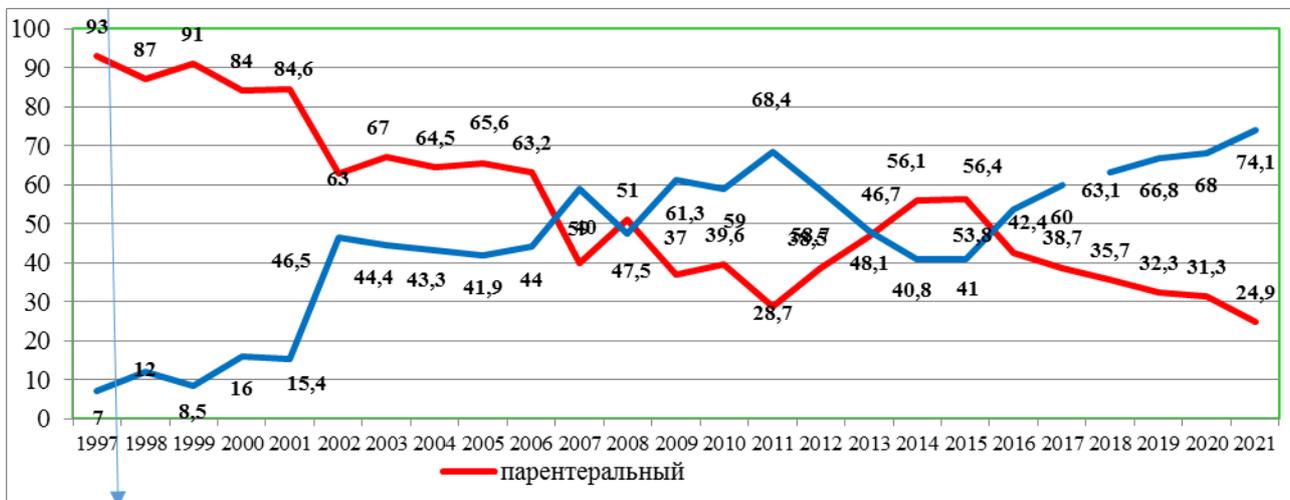


Рисунок 1. Динамика доли путей передачи ВИЧ-инфекции 1997-2021 гг. (%)

До 2010 г. по данным впервые выявленных в реакции иммунный блот в Челябинской области в гендерной структуре большая доля относилась к женщинам (рисунок 2). Аналогично обстояла ситуация и с установленными диагнозами, что определяется большей мотивацией женщин сохранить свое здоровье и приверженностью к медицинскому наблюдению. Всего за весь период регистрации диагнозов ВИЧ-инфекции установлен 15171 женщинам и 20045 мужчинам.

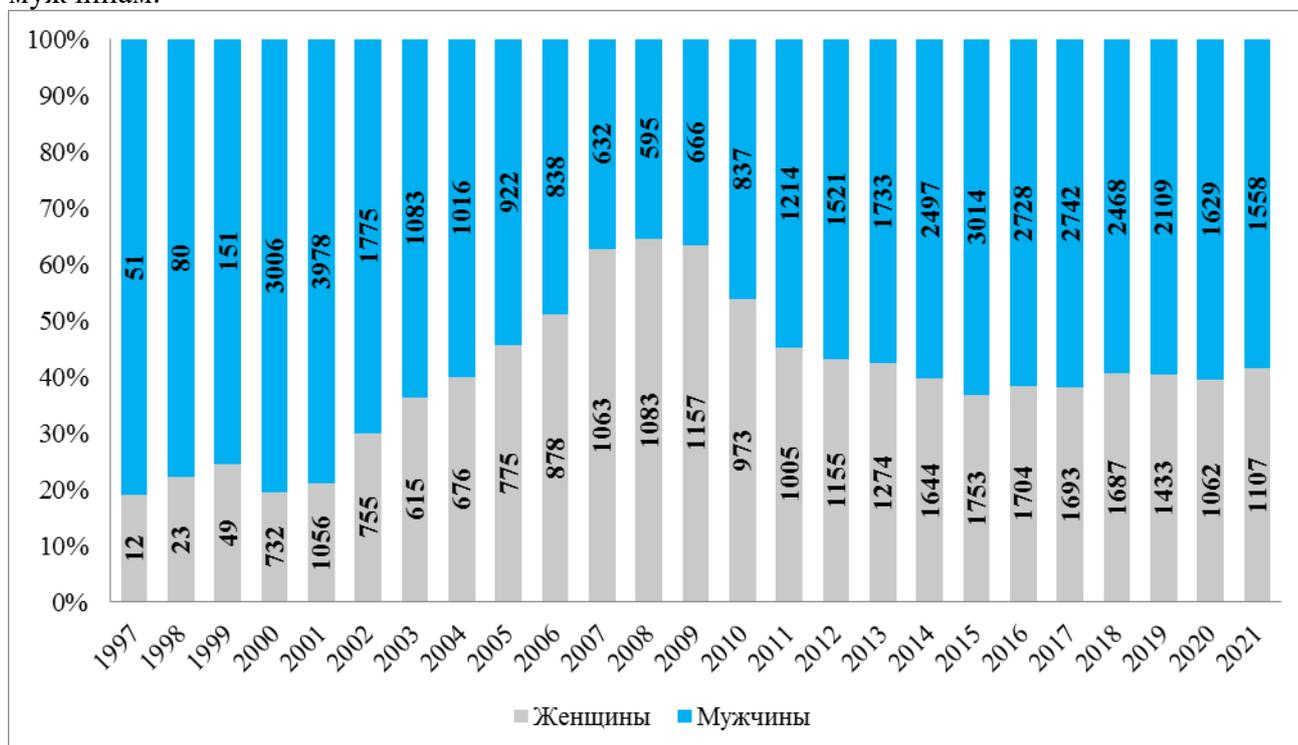


Рисунок 2. Динамика гендерного распределения среди впервые выявленных в реакции иммунный блот, 1997-2021 гг. (абс.)

С течением времени претерпевает изменение и возрастная структура впервые зарегистрированных ВИЧ-инфицированных женщин. За 2012 г. ВИЧ инфекция регистрировались в

основном у женщин в возрасте 18-30 лет (55,8%), с течением времени отмечается смещение заболеваемости в более старшие возрастные группы 31-40 лет (42,4%) (рисунок 3). Полученные данные свидетельствуют о меньшей информированности о безопасном поведении в отношении ВИЧ-инфекции и более рисковом половым поведением женщин среднего возраста.

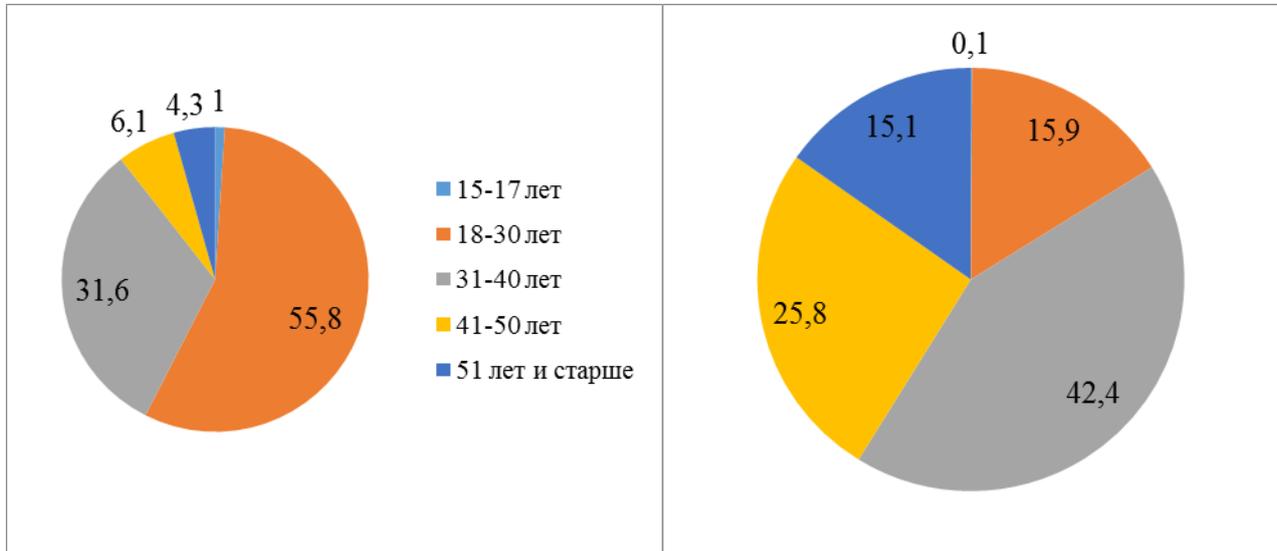


Рисунок 3. Возрастная структура впервые выявленных ВИЧ-инфицированных женщин (%).

Основными эпидемиологическими характеристиками процесса распространения инфекционных заболеваний являются показатели заболеваемости и смертности. Динамика показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди женщин за десятилетний период имеет волнообразный характер с пиковым значением в 2015 г. – 92,5 на 100 тыс. женского населения, что меньше данного индикатора среди мужского населения на 50,9%. Динамика снижения показателя заболеваемости среди женщин составила 35,9%, среди мужчин – на 47,5% за период 2015-2021 гг. Полученные данные гендерного различия динамики снижения показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией свидетельствуют о улучшении эпидемиологии ВИЧ-инфекции связанной более всего с широким применением АРТ и популяционном снижении вирусной нагрузки, а не высокой эффективностью мероприятий первичной (превентивной) профилактики (рисунок 4). Сохранение данного тренда позволит снизить заболеваемость среди мужчин до 32,9 на 100 тыс. мужского населения и до 55,6 – среди женского населения к 2026 г., и в целом – 44,3 на 100 тыс. населения, что позволит достичь индикатора Государственной стратегии – 56,0 на 100 тыс. населения (рисунок 4)[5].

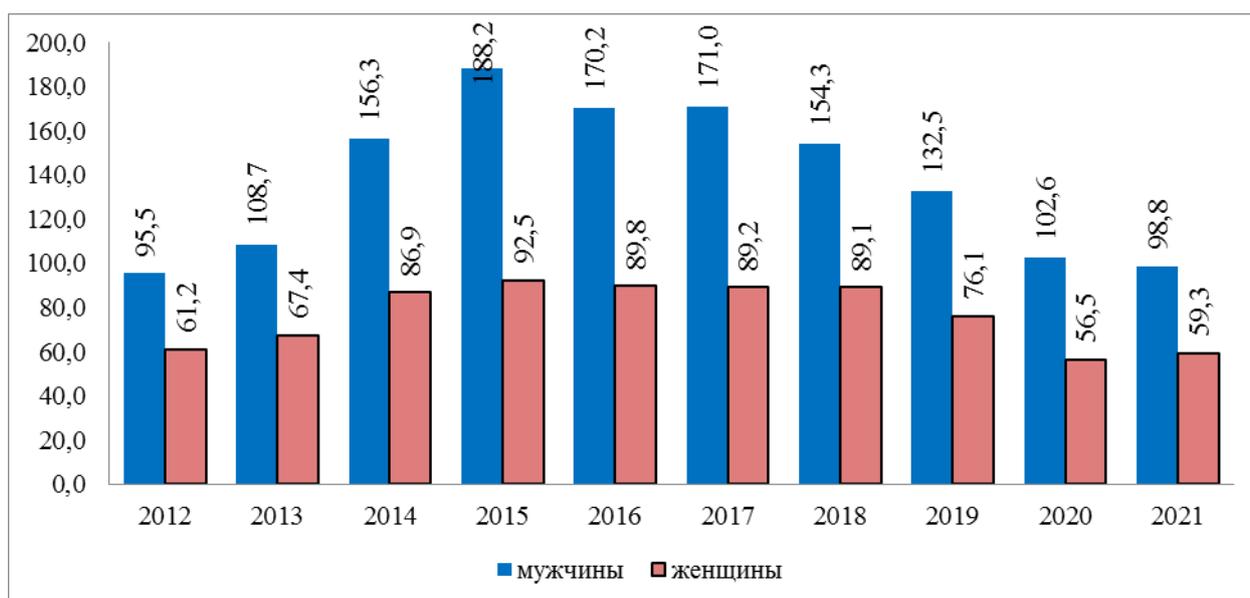


Рисунок 4. Гендерная дифференциация динамики показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией, 2012-2021 гг. (на 100 тыс. населения).

По официальным данным, всего за весь период наблюдения, умерло от разных причин, в том числе и не связанных с ВИЧ-инфекцией 16778 человек, из них женщин 4691 (28 %), мужчин 12087 (72%). От 904 случаев погибших ВИЧ-инфицированных в 2012 г., до 1567 случаев за 2021 г., прирост составил в 1,7 раз, или на 663 случая. Исследование показало увеличение доли женщин, среди умерших ВИЧ-инфицированных на 6,2% за 2012-2021 гг.

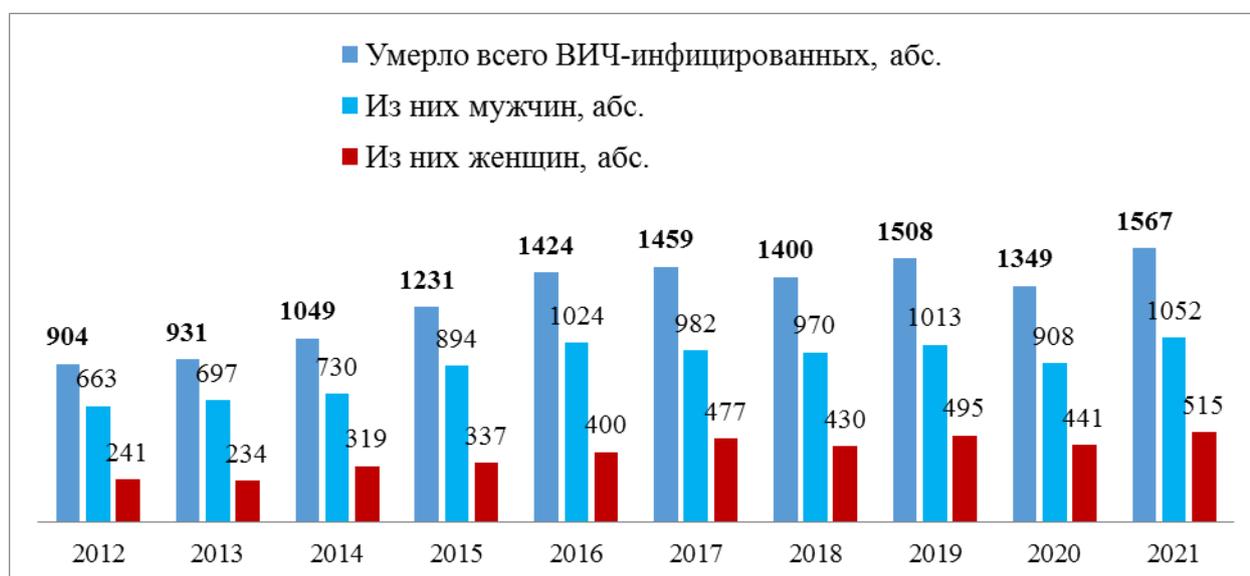


Рисунок 5. Гендерная дифференциация количества умерших ВИЧ-инфицированных лиц, 2012-2021 гг. (абс.)

По данным анализа амбулаторных карт, основной причиной гибели являлось поздняя диагностика заболевания, отсутствие приверженности к диспансерному наблюдению и лечению. Средний возраст умерших ВИЧ-инфицированных женщин составил  $38 \pm 3,4$  года, ВИЧ-инфицированных мужчин  $40 \pm 4,2$  года. Полученные данные демонстрируют увеличение

влияния ВИЧ-инфекции на показатели смертности трудоспособного населения, особенно в условиях уменьшения численности населения региона.

**Заключение.** На современном этапе установлено снижение заболеваемости от ВИЧ-инфекцией в высокопораженном регионе. Данный факт в большей мере связан с широким применением антиретровирусной терапии, Однако, показатели смертности имеют тенденцию к росту, что обусловлено недостаточной эффективностью мер, направленных к привлечению данной группы пациентов к медицинскому наблюдению и лечению.

#### **Литература.**

1. История возникновения проблемы ВИЧ/СПИДА/И.В.Красильникова, М.В. Пешикова //Вестник совета молодых учёных и специалистов Челябинской области. - 2018. -Т.2, №2. - С.39-41.

2. Информационный бюллетень ЮНЭЙДС.-2022. – 34с.

3.Основные тенденции развития эпидемии ВИЧ- инфекции среди женщин в Российской Федерации в 2020 году/Н.Н.Ладная, Е.В. Соколова, В.В.Покровский// Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья матери и ребенка. Международная научно- практическая конференция. Тезисы..- 2021.- С.5-14.

4. Особенности развития эпидемии ВИЧ-инфекции на территории Челябинской области./М.Г.Москвичева., М.В Радзиховская // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2014 . - № 5. - С.- 11-16.

5. Государственная стратегия противодействия распространению ВИЧ-инфекции в Российской Федерации на период до 2030 года от 21 декабря 2020 года № 3468-р [Электронный ресурс, <https://docs.cntd.ru/document/573200412>, дата обращения 24.10.2022].

#### **Сведения об авторах.**

**Радзиховская Маргарита Владимировна**, профессор кафедры Общественного здоровья и здравоохранения Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ, доктор медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», г. Челябинск, ул. Пекинская, 7, телефон 8 (351) 214-99-01, e-mail: rita-rad@mail.ru.

**Батин Кирилл Олегович**, аспирант кафедры Общественного здоровья и здравоохранения Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ, заведующий отделом эпидемиологии ГБУЗ «Областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», г. Челябинск; e-mail: aids174epid@mail.ru.

**Анисимова Оксана Сергеевна**, аспирант кафедры Общественного здоровья и здравоохранения Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО ЮУГМУ врач акушер-гинеколог ГБУЗ «Областной Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», г. Челябинск; e-mail: oksanaanis82@mail.ru.

УДК 61:614.2

## ОРГАНИЗАЦИОННО-МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К УПРАВЛЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТЬЮ В МЕДИЦИНСКИХ ОРГАНИЗАЦИЯХ

Щепилина Е.С., Москвичева М.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия

## ORGANIZATIONAL AND METHODOLOGICAL APPROACHES TO DRUG SAFETY MANAGEMENT IN MEDICAL ORGANIZATIONS

Shchepilina E.S., Moskvicheva M.G.

South Ural State Medical University, Russian Federation, Chelyabinsk, Russia

**Аннотация.** Вопросы обеспечения лекарственной безопасности пациентов и медицинских работников при осуществлении медицинской деятельности являются одним из обязательных направлений внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности. Реализация данных направлений невозможна без эффективной работы медицинских организаций по фармаконадзору. **Целью** исследования явилась разработка организационно-методических предложений по организации работы медицинских организаций по фармаконадзору на основе анализа нормативных правовых актов в области фармаконадзора и результатов опроса должностных лиц медицинских организаций. **Материал и методы.** Аналитический метод включил изучение и анализ нормативных правовых актов Российской Федерации, регламентирующих работу медицинских организаций в сфере фармаконадзора, Социологический метод включил онлайн-исследование (интернет-опрос) мнения 89 должностных лиц медицинских организаций Челябинской области за период июнь-сентябрь 2022 года по критериям для оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору. **Результаты и выводы.** Должны быть утверждены локальные нормативные акты, регламентирующие порядок регистрации, сбора и направления информации о серьезных и непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов в Росздравнадзор, обязанности ответственного должностного лица за фармаконадзор в медицинской организации, алгоритм взаимодействия медицинской организации с Росздравнадзором, проверочный лист (список контрольных вопросов) для проведения внутреннего аудита работы медицинской организации по фармаконадзору.

**Ключевые слова:** фармаконадзор; качество и безопасность медицинской деятельности; лекарственная безопасность.

**Abstract.** Issues related to the medical care of patients in large medical institutions are mandatory for a high level of quality control and safety of medical institutions. **The aim of the study** was to develop organizational and methodological proposals for organizing advanced training of pharmacovigilance organizations based on the analysis of regulatory legal acts in the field of pharmacovigilance and the results of a survey of top officials of organizations. **Material and methods.** Analytical method of selective study and analysis of the regulatory legal acts of the Russian Federation regulating the work of medical organizations in the field of pharmacovigilance, Sociological method of direct online research (Internet survey) of the opinions of 89 prospective persons involved in research of organizations in the Chelyabinsk region for the period June-September 2022 according to the criteria to evaluate the development work of pharmacovigilance organizations. **Results and samples.** Local regulations should be registered that reg-

ulate the procedure for registering, collecting and sending information about serious and unforeseen adverse events in the use of drugs in Roszdravnadzor, the duties of the person responsible for pharmacovigilance in a medical organization, the participation of a forensic medical organization with Roszdravnadzor, a checklist (list of checklists ) to conduct an internal audit of the work of a medical organization on pharmacovigilance.

**Keywords:** pharmacovigilance; quality and safety of medical activity; drug safety.

**Актуальность.** Обеспечение качества и безопасности медицинской деятельности является стратегической задачей и одним из основных приоритетов государственной политики в сфере охраны здоровья граждан в Российской Федерации [9, 16]. Вопросы обеспечения лекарственной безопасности пациентов и медицинских работников при осуществлении медицинской деятельности являются одним из обязательных направлений внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности [5, 8, 11]. Неотъемлемым компонентом в обеспечении лекарственной безопасности является выявление и предотвращение развития нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов [4, 15]. Реализация данных направлений невозможна без эффективной работы медицинских организаций по фармаконадзору. Анализ результатов исследований отечественных авторов [3, 6, 7] свидетельствует о необходимости улучшения работы системы фармаконадзора на всех этапах обращения лекарственных препаратов.

**Целью исследования** явилась разработка организационно-методических предложений по организации работы медицинских организаций по фармаконадзору на основе анализа нормативных правовых актов в области фармаконадзора и результатов опроса должностных лиц медицинских организаций.

**Материалы и методы исследования.**

Аналитический метод включил изучение и анализ нормативных правовых актов Российской Федерации, регламентирующих работу медицинских организаций в сфере фармаконадзора, Социологический метод включил онлайн-исследование (интернет-опрос) мнения 89 должностных лиц медицинских организаций Челябинской области за период июнь-сентябрь 2022 года по критериям для оценки работы медицинских организаций по фармаконадзору в соответствии с письмом Росздравнадзора от 17.02.2020 N 02И-313/20 "Об организации работы фармаконадзора в медицинских организациях".

**Результаты и обсуждение.**

В соответствии со ст. 4 Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" фармаконадзор - вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов.

Фармаконадзор осуществляется Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) путем анализа предоставляемой субъектами обращения лекарственных средств информации о побочных действиях<sup>1</sup>, нежелательных реакциях<sup>2</sup>, серьезных нежелательных реакциях<sup>3</sup>, непредвиденных нежелательных реакциях<sup>4</sup> при при-

<sup>1</sup> Побочное действие - реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации (Статья 4 Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств").

<sup>2</sup> Нежелательная реакция - непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата (Статья 4 Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств").

<sup>3</sup> Серьезная нежелательная реакция - нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности (Статья 4 Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств").

менении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах [15].

Фармаконадзор осуществляется Росздравнадзором на основании сведений, полученных в виде: сообщений субъектов обращения лекарственных средств; периодических отчетов по безопасности лекарственных препаратов, направляемых в Росздравнадзор держателями или владельцами регистрационных удостоверений лекарственных препаратов или уполномоченными ими иными юридическими лицами; периодических отчетов по безопасности разрабатываемого (исследуемого) лекарственного препарата, направляемых в Росздравнадзор юридическими лицами, на имя которых выданы разрешения на проведение клинических исследований в Российской Федерации, либо другими уполномоченными юридическими лицами; информации, полученной в ходе осуществления государственного контроля (надзора) в сфере обращения лекарственных средств [14].

Обязательность организации работы в медицинских организациях по фармаконадзору определена нормативными правовыми актами в сфере обращения лекарственных средств и охраны здоровья граждан.

В соответствии с частью 3 статьи 64 Федерального закона от 12 апреля 2010 года N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" медицинские организации как субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в Росздравнадзор о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах [5].

За несообщение или сокрытие информации, предусмотренной частью 3 статьи 64 Федерального закона от 12 апреля 2010 года N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств", должностные лица, которым эта информация стала известна по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Непредставление или несвоевременное представление в федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий функции по контролю и надзору в сфере здравоохранения, если представление таких сведений является обязательным в соответствии с законодательством в сфере охраны здоровья, либо представление заведомо недостоверных сведений, влечет за собой наступление административной ответственности юридических лиц и должностных лиц в порядке, установленном законодательством Российской Федерации, включая статью 19.7.8 Кодекса Российской Федерации об административных правонарушениях, а именно:

---

<sup>4</sup> Непредвиденная нежелательная реакция - нежелательная реакция организма, которая связана с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя, или с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению для профилактики, диагностики, лечения заболевания или медицинской реабилитации пациента, и сущность, тяжесть или исход которой не соответствует информации о лекарственном препарате, содержащейся в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя или в инструкции по применению лекарственного препарата (Статья 4 Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств").

- влечет наложение административного штрафа на должностных лиц в размере от десяти тысяч до пятнадцати тысяч рублей; на юридических лиц - в размере от тридцати тысяч до семидесяти тысяч рублей.

Порядок осуществления фармаконадзора в медицинских организациях определен приказом Росздравнадзора от 15.02.2017 N 1071 "Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора" [14] и письмом Росздравнадзора от 17.02.2020 N 02И-313/20 "Об организации работы фармаконадзора в медицинских организациях" [10], на основании которых в медицинской организации должны быть утверждены локальные нормативные акты, регламентирующие осуществление работы по выявлению нежелательных реакций и иной информации по безопасности и эффективности при применении лекарственных препаратов в медицинской организации, регламентирующих порядок регистрации и сбора информации о нежелательных реакциях в медицинской организации и передачу сведений о них в Росздравнадзор.

Приказом руководителя медицинской организации должно быть назначено уполномоченное лицо медицинской организации ответственное за фармаконадзор в медицинской организации.

В соответствии со статьей 73 Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" «медицинские работники обязаны сообщать уполномоченному должностному лицу медицинской организации информацию, предусмотренную частью 3 статьи 64 Федерального закона от 12 апреля 2010 года N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" [16], а именно «Субъекты обращения лекарственных средств в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, обязаны сообщать в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека либо животного при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов в Российской Федерации и других государствах».

В соответствии с приказом Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 N 502н "Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации" врачебная комиссия в рамках реализации своих функций принимает решения о направлении сообщений в Росздравнадзор в целях осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов о выявленных случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, серьезных нежелательных реакций и непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, в том числе послуживших основанием для назначения лекарственных препаратов при наличии медицинских показаний (индивидуальная непереносимость, по жизненным показаниям): не входящих в соответствующий стандарт медицинской помощи; по торговым наименованиям [12].

Медицинские организации в срок, не превышающий более 3 рабочих дней, обязаны сообщать в Росздравнадзор о серьезных нежелательных реакциях с летальным исходом или угрозой жизни, за исключением нежелательных реакций, выявленных в ходе проведения клинических исследований, проводимых в данной медицинской организации<sup>5</sup>.

---

<sup>5</sup> Информация о нежелательных явлениях, выявленных и ходе проведения клинических исследований, направляется исследователем спонсору в соответствии с требованиями решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 79 "Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза"

Случаи индивидуальной непереносимости лекарственных средств, явившиеся основанием для выписки лекарственных препаратов по торговому наименованию в рамках программы льготного лекарственного обеспечения, подлежат направлению в Росздравнадзор врачебными комиссиями в порядке, установленном приказом Минздрава России от 05.05.2012 N 502н "Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации", в срок, не превышающий пяти рабочих дней с даты выписки соответствующего лекарственного препарата по торговому наименованию.

В срок 15 календарных дней медицинские организации обязаны информировать Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения о следующих категориях нежелательных реакций, а также фактах и обстоятельствах, создающих угрозу жизни и здоровью человека:

- серьезные нежелательные реакции на лекарственные препараты, за исключением серьезных нежелательных реакций, за исключением реакций с летальным исходом или угрозой жизни;
- случаи передачи инфекционного заболевания через лекарственный препарат;
- случаи отсутствия заявленной эффективности лекарственных препаратов, применяемых при заболеваниях, представляющих угрозу для жизни человека, вакцин для профилактики инфекционных заболеваний, лекарственных препаратов для предотвращения беременности, когда отсутствие клинического эффекта не вызвано индивидуальными особенностями пациента и (или) спецификой его заболевания;
- нежелательных реакциях, возникших вследствие злоупотребления препаратом, в случаях умышленной передозировки лекарственного препарата, при воздействии, связанном с профессиональной деятельностью, или в случаях использования лекарственного препарата в целях умышленного причинения вреда жизни и здоровью человека.

Срок для сообщения о нежелательных реакциях и иной информации по безопасности и эффективности исчисляется с даты, когда ответственному по фармаконадзору в медицинской организации стали известны следующие сведения о нежелательной реакции или особой ситуации:

- информация, позволяющая идентифицировать юридическое или физическое лицо, выявившее нежелательную реакцию или особую ситуацию;
- информация, позволяющая идентифицировать физическое лицо, у которого наблюдалась нежелательная реакция;
- информация, позволяющая идентифицировать лекарственный препарат;
- информация, позволяющая идентифицировать симптомы нежелательной реакции.

Пациенты, самостоятельно выявившие нежелательные реакции, вправе потребовать у лечащего врача или иного медицинского работника заполнения данного извещения и направления его в Росздравнадзор во исполнение статьи 64 Федерального закона от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств". В данных случаях, при отсутствии симптомов нежелательной реакции, на момент обращения пациента, допустимо указать, что сообщение о нежелательной реакции заполнено со слов пациента.

Сообщения направляются в Росздравнадзор по рекомендуемому образцу "Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата", приведенному в приложении №1 к приказу Росздравнадзора от 15.02.2017 N 1071 "Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора". В случае, если характер сведений не соответствует содержанию полей формы или в случае, если указанные сведения были выявлены за пределами Российской Федерации, допускается их представление в Росздравнадзор в произвольной форме. Копии сообщений, направленных в Росздравнадзор, сохраняются в медицинской документации пациентов.

Сообщения направляются в Росздравнадзор через Автоматизированную информационную систему Росздравнадзора (АИС Росздравнадзора) (данный вид подачи предпо-

чителен) либо по электронной почте [pharm@roszdravNadzor.ru](mailto:pharm@roszdravNadzor.ru). Регистрация в базе данных "Фармаконадзор 2.0" АИС Росздравнадзора юридическими лицами осуществляется самостоятельно путем выбора раздела "Регистрация" сайта <http://external.roszdravnadzor.ru>. Сообщения, поступающие в электронном виде в АИС Росздравнадзора, регистрируются автоматически. Сообщения, поступающие в Росздравнадзор по электронной почте, регистрируются и вносятся в АИС Росздравнадзора в течение 5 рабочих дней с даты их поступления.

В соответствии с приказом Минздрава России от 31.07.2020 N 785н "Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности" анализ информации о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной непереносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека при применении лекарственных препаратов и выявленных на всех этапах обращения лекарственных препаратов, сообщаемой медицинской организацией в Росздравнадзор, проводится Комиссией (Службой) и (или) Уполномоченным лицом по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности не реже 1 раза в квартал в рамках мероприятий по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности [11].

Проведение Комиссией (Службой) и (или) Уполномоченным лицом по внутреннему контролю качества и безопасности медицинской деятельности данного мероприятия проверяется при осуществлении федерального государственного контроля (надзора) качества и безопасности медицинской деятельности по соблюдению осуществляющими медицинскую деятельность организациями и индивидуальными предпринимателями требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности [13].

По результатам фармаконадзора Росздравнадзор размещает на своем официальном сайте в сети "Интернет" информацию о:

- выявлении новых подтвержденных данных о побочных действиях, нежелательных реакциях, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственного препарата, в том числе влияющих на отношение ожидаемой пользы к возможному риску применения данного лекарственного препарата;
- принятых Министерством решениях о внесении изменений в инструкцию по применению лекарственного препарата, о приостановлении применения лекарственного препарата, об изъятии из обращения лекарственного препарата или о возобновлении применения лекарственного препарата, сведения о которых представляются Министерством в форме электронного документа, подписанного усиленной электронной квалифицированной подписью, в Росздравнадзор в течение трех рабочих дней со дня принятия соответствующего решения [14].

Результаты работы Росздравнадзора по организации и проведению фармаконадзора ежегодно публикуются в докладах Росздравнадзора об осуществлении государственного контроля (надзора) в сфере охраны здоровья граждан и об эффективности такого контроля (надзора) [1, 2].

По данным докладов Росздравнадзора, за период 2020 года поступило 58495 сообщений от субъектов обращения лекарственных средств о нежелательных реакциях и терапевтической неэффективности при применении лекарственных препаратов, из них 26658 сообщений (46 % от общего числа) отмечены как серьезные в соответствии с критериями серьезности нежелательной реакции, из которых 469 нежелательных реакций на территории Российской Федерации закончились летальным исходом. Проведен анализ всех случаев нежелательных реакций с летальным исходом при применении лекарственных пре-

паратов, у которых при проведении экспертизы качества было выявлено несоответствие требованиям нормативной документации. В результате анализа было установлено, что развитие нежелательных реакций с высокой степенью вероятности не было связано с проблемами качества лекарственного препарата.

Таблица №1 - Динамика поступления в Росздравнадзор сообщений о нежелательных реакциях и особенностях взаимодействия, представляющих угрозу для жизни и здоровья человека лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации (в 2010 – 2020 гг.)

Год	Количество сообщений, внесенных Росздравнадзором	Количество сообщений, внесенных фармацевтическими компаниями	Количество сообщений, внесенных медицинскими организациями	Итого
2010	1454	2682	5806	10181
2011	1455	4652	5979	12645
2012	1624	5186	5979	12789
2013	1413	7372	8478	17271
2014	1526	12339	7777	21642
2015	1574	14242	7702	23518
2016	1832	16167	9514	27513
2017	1632	10054	4801	28278
2018	3052	9525	6091	28116
2019	3672	7318	5070	28619
2020	2175	37851	18469	58495

В 2020 году по результатам фармаконадзора в Минздрав России направлено 29 писем о новых данных по безопасности и эффективности лекарственных препаратов для рассмотрения вопроса о необходимости внесения изменений в регистрационное досье лекарственного препарата, отмены государственной регистрации, либо иных дополнительных исследований качества, эффективности и безопасности лекарственного препарата. Указанные письма касались новых данных по безопасности и эффективности лекарственных препаратов амоксициллина, флуконазола, лоперамида, никорандила, нусинерсена, монтелукаста, циклоспорина, тапентадола, ксилометазолина, мефлохина, нифедипина, ранитидина, клозапина, гидроксихлорохина, тиазидных и тиазидоподобных диуретиков, глюкокортикостероидов, лекарственных препаратов заместительной гормональной терапии, одобренных для лечения менопаузального синдрома, нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, мифепристона, улипристала.

На сайте Росздравнадзора опубликовано 76 информационных писем для специалистов здравоохранения по новым данным по безопасности лекарственных препаратов и регуляторным решениям, принятым на основании фармаконадзора.

В связи с поступлением информации об угрозе причинения вреда или причинении вреда жизни и здоровью граждан, Росздравнадзором в 2020 году направлено 142 задания на проведение выборочного контроля качества лекарственных средств. В отношении пяти серий лекарственных препаратов выявлено несоответствие качества требованиям нормативной документации. Препараты изъяты из гражданского оборота. В связи с неисполнением законодательных требований к фармаконадзору Минздравом России на основании заключения Росздравнадзора было приостановлено применение лекарственных препаратов: Абакавир, Диданозин, Зидовудин, Кларитромицин, держателем регистрационного удостоверения которых является Ауробиндо Фарма Лтд (Индия).

В целях неукоснительного исполнения медицинскими организациями требований к фармаконадзору письмом Росздравнадзора от 17.02.2020 N 02И-313/20 "Об организации работы фармаконадзора в медицинских организациях" в адрес медицинских организаций была направлена информация о необходимости проведения внутреннего аудита работы системы фармаконадзора по установленным критериям [10]:

1. Знание сотрудниками медицинской организации законодательства в сфере мониторинга безопасности лекарственных средств (Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" и приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 N 1071 "Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора").
2. Наличие внутренних приказов, регламентирующих порядок регистрации и сбора информации о нежелательных реакциях в медицинской организации и передачу сведений о них в Росздравнадзор.
3. Наличие специалистов, ответственных за сбор и направление информации о нежелательных реакциях и проблемах безопасности лекарственных препаратов в Росздравнадзор.
4. Организация взаимодействия с территориальным органом Росздравнадзора. Организация информирования центрального аппарата Росздравнадзора или территориальных органов Росздравнадзора по субъектам Российской Федерации о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты в течение 3 рабочих дней с момента, когда произошла данная реакция.
5. Наличие персонализированного доступа в базу данных "Фармаконадзор 2.0" Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (<http://external.roszdravnadzor.ru>)
6. Среднее число выявляемых нежелательных реакций, количество сообщений, направленных в Росздравнадзор.
7. Наличие навыков заполнения извещений о нежелательной реакции на лекарственные препараты (в электронной форме или на бумажном носителе).
8. Фиксация сведений о выявленных в медицинской организации нежелательных реакций лекарственных препаратов в медицинской документации пациентов.
9. Направление в течение 5 рабочих дней врачебными комиссиями извещений о случаях индивидуальной непереносимости, явившихся основанием для выписки лекарственных препаратов по торговым наименованиям.
10. Обсуждение вопросов фармаконадзора на совещаниях, проводимых руководством медицинской организации (утренние конференции, планерки).
11. Консультирование медицинского персонала, проведение совещаний, учебных семинаров, направленных на повышение качества сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов.

Результаты проведения онлайн-исследования (интернет-опроса) мнения должностных лиц медицинских организаций Челябинской области по указанным критериям установили следующее:

- 15,7% респондентов указали на отсутствие внутренних приказов, регламентирующих порядок регистрации и сбора информации о нежелательных реакциях в медицинской организации и передачу сведений о них в Росздравнадзор;
- 18% респондентов отметили отсутствие в медицинской организации специалистов, ответственных за сбор и направление информации о нежелательных реакциях и проблемах безопасности лекарственных препаратов в Росздравнадзор;
- 10,1% опрошенных указали на отсутствие взаимодействия с территориальным органом Росздравнадзора;
- 36% должностных лиц отметили, что на совещаниях, проводимых руководством медицинской организации, не проводится обсуждение вопросов фармаконадзора;
- 34,8% специалистов указали, что в медицинской организации не осуществляется консультирование медицинского персонала по вопросам фармаконадзора, не проводятся

совещания, учебные семинары, направленные на повышение качества сообщений о нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов.

**Заключение и выводы:** Учитывая:

- требования законодательства об обязательности исполнения медицинскими организациями требований к фармаконадзору;
- увеличение количества поступлений в Росздравнадзор сообщений о нежелательных реакциях и особенностях взаимодействия, представляющих угрозу для жизни и здоровья человека лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации за период 2010-2020 годов, в 5,7 раза с 10181 в 2010 году до 58495 в 2020 году, из которых 469 закончились летальным исходом [1];

- результаты федерального государственного контроля (надзора) качества и безопасности медицинской деятельности, выявляющие в рамках проверок осуществления внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности нарушения обязательных требований, в части непринятия решения о направлении сообщений в Росздравнадзор в целях осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов (фармаконадзора) о выявленных случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, серьезных нежелательных реакций и непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов (в 2020 году - 61 случай (2,2% от всех нарушений осуществления внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности), в 2021 году – 45 случаев (4,8% от всех нарушений осуществления внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности)) [1, 2];

- результаты опроса должностных лиц медицинских организаций Челябинской области, которые указали на наличие проблем в организации работы медицинских организаций по фармаконадзору (отсутствие внутренних приказов, регламентирующих порядок регистрации и сбора информации о нежелательных реакциях в медицинской организации и передачу сведений о них в Росздравнадзор; отсутствие специалистов, ответственных за сбор и направление информации о нежелательных реакциях и проблемах безопасности лекарственных препаратов в Росздравнадзор; отсутствие взаимодействия с территориальным органом Росздравнадзора)

с целью организации работы медицинских организаций по фармаконадзору в медицинской организации должны быть утверждены локальные нормативные акты, регламентирующие:

1. Порядок регистрации, сбора и направления информации о серьезных и непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов в Росздравнадзор
2. Обязанности ответственного должностного лица за фармаконадзор в медицинской организации
3. Алгоритм взаимодействия медицинской организации с Росздравнадзором
4. Проверочный лист (список контрольных вопросов) для проведения внутреннего аудита работы медицинской организации по фармаконадзору.

**Список литературы:**

1. Доклад Росздравнадзора об осуществлении государственного контроля (надзора) в сфере охраны здоровья граждан и об эффективности такого контроля (надзора) в 2020 году
2. Доклад Росздравнадзора об осуществлении федерального государственного контроля (надзора) качества и безопасности медицинской деятельности в 2021 году
3. Журавлева М.В. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора / М.В. Журавлева, Б.К. Романов,

- Г.И. Городецкая, О.В. Муслимова, В.С. Крысанова, Е.Ю. Демченкова // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2019. – Т. 7, № 3. – с. 109-119.
4. Зырянов С.К. Актуальные вопросы обеспечения безопасности пациентов: роль фармаконадзора / С.К. Зырянов, К.Э. Затолочина, А.С. Казаков // Общественное здоровье. – 2022. – Т. 2, № 3. - с. 25-34.
  5. Иванов И.В. Внутренний контроль качества и безопасности медицинской деятельности в поликлинике: практические рекомендации / И.В. Иванов, Д.Т. Шарикадзе, О.Р. Швабский // Управление качеством в здравоохранении. – 2017. - №1. – С. 10-23
  6. Крашенинников А.Е. Организация российской системы фармаконадзора: результаты опроса уполномоченных лиц по фармаконадзору / А.Е. Крашенинников, А.В. Матвеев, С.Д. Марченко // Безопасность и риск фармакотерапии. - 2021. - Т. 9, № 3 - с. 154-160.
  7. Кушакова К.А. Нежелательный эффект лекарственных средств / К.А. Кушакова, А.В. Конакова // Аллея науки. – 2019. - №9. – с. 156-158.
  8. Москвичева М.Г. Основы организации внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности в медицинской организации: учебное пособие / М.Г. Москвичева, Е.С. Щепилина // Челябинск : Изд-во ЮУГМУ. - 2022. – 135 с.
  9. Мурашко М.А. Обеспечение качества и безопасности медицинской деятельности в Российской Федерации как национальная идея / М.А. Мурашко, А.В. Самойлова, О.Р. Швабский, И.В. Иванов, И.Б. Минулин, А.А. Щеплыкина, Д.Ф. Таут // Общественное здоровье. – 2022. – Т. 2, № 3 - с. 5-15.
  10. Письмо Росздравнадзора от 17.02.2020 N 02И-313/20 "Об организации работы фармаконадзора в медицинских организациях".
  11. Приказ Минздрава России от 31.07.2020 N 785н "Об утверждении Требований к организации и проведению внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности".
  12. Приказ Минздравсоцразвития России от 05.05.2012 N 502н "Об утверждении порядка создания и деятельности врачебной комиссии медицинской организации".
  13. Приказ Росздравнадзора от 11.02.2022 N 973 "Об утверждении форм проверочных листов (списков контрольных вопросов, ответы на которые свидетельствуют о соблюдении или несоблюдении контролируемым лицом обязательных требований), используемых Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и ее территориальными органами при осуществлении федерального государственного контроля (надзора) качества и безопасности медицинской деятельности".
  14. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 N 1071 "Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора"
  15. Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств".
  16. Федерального закона от 21.11.2011 N 323-ФЗ "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации".

***Сведения об авторах.***

**Щепилина Екатерина Сергеевна** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры Общественного здоровья и здравоохранения Института дополнительного профессионального образования Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск, адрес 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64, телефон +7 (351) 740-11-30, электронная почта [shchepilina\\_es@mail.ru](mailto:shchepilina_es@mail.ru).

**Москвичева Марина Геннадьевна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Общественного здоровья и здравоохранения Института дополнительного профессионального образования Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, электронная почта [moskvichevamg@mail.ru](mailto:moskvichevamg@mail.ru).

**ОНКОЛОГИЯ**  
**ONCOLOGY**

УДК 616-006.6 + 615.036.8

**УМЕНЬШЕНИЕ ПРОЯВЛЕНИЙ ДЕПРЕССИИ И ВЫРАЖЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОК С РАКОМ ТЕЛА МАТКИ: ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭМОКСИПИНА, ЭТОКСИДОЛА И МЕКСИДОЛ**

**Алексеева А.П.**

**ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия.**

**REDUCTION OF MANIFESTATIONS OF DEPRESSION AND SEVERITY OF CLINICAL SYMPTOMS IN CANCER PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER: PHARMACOECONOMICAL ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF EMOXIPINE, ETHOXIDOL AND MEXIDOL**

**Alekseeva A.P.**

**South Ural State Medical University Chelyabinsk, Russia.**

**Аннотация.**

**Цель:** провести сравнительный анализ стоимости «единицы эффекта» эмоксипина, этоксидола и мексидола, применяемых для уменьшения проявлений депрессии, снижения выраженности клинических симптомов на этапе послеоперационного лучевого лечения больных раком тела матки.

**Материалы и методы.** Фармакоэкономический анализ выполнен в соответствии с «Методическими рекомендациями по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов» и предусматривал определение позиции исследования и перечня затрат, а также временного периода учета затрат и расчет затрат.

**Результаты.** В результате клинико-экономического анализа было установлено, что во всех случаях наименьшим соотношением «затраты-эффективность» характеризуется мексидол. Это касается расчета данного показателя по динамике интегрального значения BDI и суммарного показателя «Давление жалоб» Гиссенского опросника. Во всех случаях наиболее затратным оказалось применение эмоксипина.

**Вывод.** В случае оценки динамики интегрального показателя BDI «стоимость единицы эффекта» эмоксипина в 3-6 раз превосходила соответствующие показатели мексидола и этоксидола. А при оценке динамики суммарного показателя «Давление жалоб» Гиссенского опросника этот показатель для эмоксипина был в 3-4 раза выше аналогичных значений для мексидола и этоксидола.

**Ключевые слова:** онкология; фармакоэкономический анализ; мексидол; эмоксипин; этоксидол.

**Abstract. The aim** is to conduct a comparative analysis of the cost of the "unit effect" of emoxypine, ethoxidol and mexidol used to reduce the manifestations of depression, reduce the severity of clinical symptoms at the stage of postoperative radiation treatment of patients with uterine cancer.

**Materials and methods.** The pharmacoeconomical analysis was performed in accordance with the "Methodological recommendations for calculating costs during clinical and economic studies of medicines" and provided for the determination of the position of the study and the list of costs, as well as the time period of cost accounting and cost calculation.

**Results.** As a result of clinical and economic analysis, it was found that in all cases, mexidol is characterized by the lowest cost-effectiveness ratio. This concerns the calculation of "CER" based on the dynamics of the integral indicator BDI and the total indicator "Pressure of

complaints" of the Giessen questionnaire. In all cases, the use of emoxypine proved to be the most costly.

**Conclusion.** In the case of assessing the dynamics of the integral indicator BDI, the "cost per unit of effect" of emoxypine was 3-6 times higher than the corresponding indicators of mexidol and ethoxidol. And when assessing the dynamics of the total indicator "Complaint pressure" of Giessensky, this indicator for emoxypine was 3-4 times higher than similar values for mexidol and ethoxidol.

**Keywords:** oncology; pharmacoeconomical analysis; mexidol; emoxypine; ethoxidol.

## ВВЕДЕНИЕ

Результаты ранее проведенного исследования позволяют рассматривать эмоксипин, этоксидол и мексидол в качестве равноэффективных средств поддерживающей терапии, уменьшающих проявления депрессии, снижающих выраженность клинических симптомов и эмоциональную окраску соответствующих жалоб на этапе послеоперационного лучевого лечения больных раком тела матки [1,2]. В подобной ситуации решение вопроса о покупке медицинским учреждением оптимального лекарственного средства тесно связано с рыночной стоимостью лекарственного препарата и фармакоэкономическим показателем «затраты-эффективность», позволяющим выбрать лекарственное средство из группы анализируемых на основании минимальной стоимости «единицы эффекта».

**Цель:** провести сравнительный анализ стоимости «единицы эффекта» эмоксипина, этоксидола и мексидола, применяемых для уменьшения проявлений депрессии, снижения выраженности клинических симптомов на этапе послеоперационного лучевого лечения больных раком тела матки.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Фармакоэкономический анализ выполнен в соответствии с «Методическими рекомендациями по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов» и предусматривал определение позиции исследования и перечня затрат, а также временного периода учета затрат и расчет затрат [3-5]. Позиция проведенного исследования - «Система здравоохранения (Российской Федерации, субъекта Российской Федерации)». При анализе учитывались только прямые медицинские затраты, оплачиваемые за счет средств системы обязательного медицинского страхования. Временной горизонт для оценки затрат и эффективности лекарственной терапии составлял 28 дней. Результаты (последствия) применения изученных препаратов оценивали по ранее опубликованной динамике интегрального показателя BDI (шкалы депрессии Бека) и суммарного показателя «Давление жалоб» Гиссенского опросника [1,2]. В процессе анализа проводилось сопоставление прямых затрат (Cost, в рублях) на приобретение каждого из изученных препаратов с последствиями (Ef) их курсового применения. Результат фармакоэкономического анализа выражали в виде коэффициента «затраты-эффективность» ( $CER = \frac{Cost}{Ef}$ ) в расчете на одну пациентку.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате клинико-экономического анализа было установлено, что во всех случаях наименьшим соотношением «затраты-эффективность» характеризуется мексидол. Это касается расчета коэффициента «затраты-эффективность» по динамике интегрального показателя BDI и суммарного показателя «Давление жалоб» Гиссенского опросника. Во всех случаях наиболее затратным оказалось применение эмоксипина (Таблица 1).

**Таблица 1 – Результаты фармакоэкономического анализа эффективности применения эмоксипина, этоксидола, мексидола на этапе послеоперационного лучевого лечения больных раком тела матки**

Инструмент оценки эффективности	Фармакологический препарат (МНН или группировочное название) [химическое название], производитель, форма выпуска	Разовая доза, мг	Стоимость упаковки, рубли	Стоимость разовой дозы, рубли	Курсовая стоимость, рубли	Эффективность (динамика), балл	Коэффициент «затраты-эффективность», рубли/балл	% от наименьшего показателя коэффициента «затраты-эффективность»
BDI (интегральный показатель)	Эмоксипин (Метилэтилпиридинол) [6-метил-2-этил-3-оксипиридина гидрохлорид] (ФГУП «Московский эндокринный завод», Москва), раствор для инъекций 1% в ампулах по 1 мл N.10.	150	287,76	431,64	6042,96	3	2014,32	597
	Этоксидол (Этилметилгидроксипиридина малат) [2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина малат] (Открытое акционерное общество "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез", Курган), раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5% в ампулах по 2 мл N.10.	225	608,71	182,61	2556,54	4	639,14	189
	Мексидол (Этилметилгидроксипиридина сукцинат) [2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат]	225	482,38	144,71	2025,94	6	337,66	100

	(ФГУП «Московский эндокринный завод», Москва), раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5% в ампулах по 2 мл N.10.							
Гиссенский опросник (давление жало́б)	Эмоксипин (Метилэтилпиридинол) [6-метил-2-этил-3-оксипиридина гидрохлорид] (ФГУП «Московский эндокринный завод», Москва), раствор для инъекций 1% в ампулах по 1 мл N.10.	150	287,76	431,64	6042,96	5	1208,59	358
	Этоксидол (Этилметилгидроксипиридина малат) [2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина малат] (Открытое акционерное общество "Акционерное Курганское общество медицинских препаратов и изделий "Синтез", Курган), раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5% в ампулах по 2 мл N.10.	225	608,71	182,61	2556,54	6	426,09	126
	Мексидол (Этилметилгидроксипиридина сукцинат) [2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцинат]	225	482,38	144,71	2025,94	6	337,66	100

	(ФГУП «Московский эндокринный завод», Москва), раствор для внутривенного и внутримышечного введения 5% в ампулах по 2 мл N.10.							
--	--	--	--	--	--	--	--	--

## ВЫВОДЫ

Эмоксипин, этоксидол и мексидол характеризуются равновыраженной клинической эффективностью по критериям уменьшения субъективной оценки депрессии по шкале BDI, снижения выраженности клинических симптомов по Гиссенскому опроснику на этапе послеоперационного лучевого лечения больных раком тела матки. По фармакоэкономическому критерию «затраты – эффективность» наиболее дорогостоящим является использование эмоксипина, а наименее затратным - применение мексидола.

В случае оценки динамики интегрального показателя BDI «стоимость единицы эффекта» эмоксипина в 3-6 раз превосходила соответствующие показатели мексидола и этоксидола. А при оценке динамики суммарного показателя «Давление жалоб» Гиссенского этот показатель для эмоксипина был в 3-4 раза выше аналогичных значений для мексидола и этоксидола (Рисунок 1).



**Рисунок 1 – Результаты фармакоэкономического анализа эффективности применения соляно-, яблочно- и янтарнокислой солей 2-этил-6-метил-3-оксипиридина (эмоксипина, этоксидола, мексидола) на этапе послеоперационного лучевого лечения больных раком тела матки.**

Примечание к рисунку 1 – Закуп лекарственных препаратов ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ» проводился в сроки с 03.2020-04.2021 и соответствовал всем требованиям Федерального закона "О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд" от 05.04.2013 N 44-ФЗ; фармакоэкономический анализ проводился в тех позициях, в которых была доказана клиническая эффективность изучаемых препаратов; эффективность лекарственных средств оценивалась на заключительном сроке исследования (через 28 дней от начала исследования), стоимость лекарственных препаратов указана на основании товарных накладных внутрибольничной аптеки ГБУЗ «ЧОКЦОиЯМ» за 03.2020-04.2021.

**Список литературы.**

1. Волчегорский, И.А. Влияние антиоксидантных препаратов на самооценку клинической симптоматики у женщин, получающих лучевую терапию после хирургического лечения рака тела матки: плацебо-контролируемое рандомизированное исследование / И.А. Волчегорский, А.В. Важенин, А.П. Алексеева // Современная онкология. – 2022. – Т. 24, №2. – С. 177-183.
2. Волчегорский, И.А. Влияние соляно-, яблочно- и янтарнокислой солей 2-этил-6-метил-3-оксипиридина на самооценку проявлений депрессии у женщин, получающих лучевую терапию после хирургического лечения рака тела матки / И.А. Волчегорский, А.В. Важенин, А.П. Алексеева // Казанский медицинский журнал. – 2022. – № 6. – С. 7-18.
3. Методические рекомендации по расчету затрат при проведении клинико-экономических исследований лекарственных препаратов: утверждены приказом ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Министерства здравоохранения Российской Федерации Минздрава России 29.12. 2017 г. № 185-од // 2017. – 20 с.
4. Ягудина, Р. И. Критерии эффективности в фармакоэкономическом анализе/ Р.И. Ягудина, В.Г.Серпик, В.В. Бабий, Д.Т. Угрехелидзе // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2017. - Т.5, №3. - С.5-10.
5. Макарова, Е.И. Методология расчета QALY в фармакоэкономическом моделировании: использование опросников изучения качества жизни пациента. / Е.И. Макарова, Р.И. Ягудина // Фармакоэкономика: теория и практика. - 2018. - Т.6, №1. - С.4-9.

**Сведения об авторе.**

Алексеева Анна Павловна, аспирант ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, адрес 454092, Челябинск, Воровского, 64, телефон +7 (351) 232-73-69, электронная почта [hramluk\\_ap@mail.ru](mailto:hramluk_ap@mail.ru).

УДК: 616.831-006.484-037.36-08

## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРОВАНИЕМ ПЕРВИЧНЫХ ГЛИАЛЬНЫХ ОПУХОЛЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА.

М.М. Сарычева<sup>1,2</sup>, А.В. Важенин<sup>2</sup>, А.С. Доможирова<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ "Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины", Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет" Минздрава России, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ "Научно - практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий департамента здравоохранения города Москвы", Россия.

## MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PATIENTS WITH PROGRESSION OF PRIMARY GLIAL BRAIN TUMORS.

M.M. Sarycheva<sup>1,2</sup>, A.V. Vazhenin<sup>2</sup>, A.S. Domozhirova<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Chelyabinsk regional clinical center of Oncology and nuclear medicine; Russia

<sup>2</sup>South Ural state medical University; Russia

<sup>3</sup>Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Health of the City of Moscow, Russia

**Аннотация.** Целью данного исследования было определение наиболее эффективного подхода к лечению пациентов с продолженным ростом глиом головного мозга.

**Материал и методы.** В исследование вошло 200 пациентов с прогрессированием первичных глиом головного мозга, которым в период с 2001г. по 2021г. проведено лечение на базе ГАУЗ «Челябинского областного центра онкологии и ядерной медицины». Средний возраст составил  $47,86 \pm 11,47$  лет. Соотношение мужчин и женщин 1:1. Реоперация была проведена у 46 пациентов. В 125 случаях диагностирован продолженный рост глиом высокой степени злокачественности, у 40 больных отмечена прогрессия глиом низкой степени злокачественности. И отдельно была выделена группа пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в высоко злокачественные глиомы. Повторная лучевая терапия была выполнена 140 пациентам из них: 17 больных получили курс нейронной терапии в монорежиме и у 23 пациентов в сочетании с дистанционной лучевой терапией; 45 проведена стереотаксическая лучевая терапии (СТЛТ) на аппарате CyberKnife; в 55 случаях - дистанционная лучевая терапия. У 60 пациентов выбором метода лечения стало проведение химиотерапии Темозоломидом (n=45) и Бевацизумаб+Иринотекан (n=15).

**Результаты и выводы.** Медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с прогрессированием глиом высокой степени злокачественности составила 36 мес., показатели 1-летней

ОВ – 96,0%; 2х-летней – 59,4%. Метод специфическая общая выживаемость- 15 месяцев. Показатели ОВ в группе пациентов с прогрессированием глиом головного мозга низкой степени злокачественности, как и ожидалось, были значительно выше и составили 130 мес., показатели 1-летней ОВ – 97,4%; 5-летней – 80,3%. Метод специфическая общая выживаемость- 60 месяцев. А вот показатели метод специфической ОВ у больных с трансформацией была значительно ниже -15 месяцев, при показателях ОВ в 98 месяцев. Нами была отмечена тенденция к увеличению показателей ОВ у повторно прооперированных больных во всех подгруппах. В зависимости от вида лучевой терапии: наиболее высокие показатели метод специфической ОВ оказались при проведении СТЛТ и сочетанной фотонно- нейтронной терапией 23мес. и 47 мес. ( $p>0,05$ ). в подгруппе глиом высокой степени злокачественности и 60 мес. и 72 мес. у больных с продолженным ростом глиом головного мозга низкой степени злокачественности ( $p>0,05$ ). У пациентов с трансформацией низко злокачественных глиом в высоко злокачественные метод специфическая ОВ была выше при проведении химиолучевой терапии в сравнении с пациентами, кому проведена только химиотерапия 32 мес. и 12 мес. соответственно ( $p>0,05$ ). Таким образом, наиболее оптимальным подходом тактики лечения больных с продолженным ростом первичных глиальных опухолей головного мозга является проведение реоперации. Методом выбора при проведении повторного курса лучевой терапии могут быть стереотаксическая лучевая терапия или сочетанный курс фотонно- нейтронной терапии. Лечение пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в высоко злокачественные глиомы должно проводится, как при первичных злокачественных глиомах и включать в себя проведение повторного курса химиолучевой терапии.

**Ключевые слова:** глиомы; нейтронная лучевая терапия; рецидивные опухоли головного мозга; нейроонкология.

**Astract: The aim of this study** was to determine the most effective approach to the treatment of patients with continued growth of brain glioma. **Material and methods.** The study included 200 patients with progression of primary brain glioma, who, since 2001. to 2021 treatment was carried out on the basis of the Chelyabinsk Regional Center for Oncology and Nuclear Medicine. The mean age was  $47.86\pm 11.47$  years. The ratio of men and women is 1:1. Reoperation was performed in 46 patients. In 125 cases, continued growth of high-grade glioma was diagnosed, and in 40 patients progression of low-grade glioma was noted. And a group of patients with the transformation of low-grade glioma into high-grade glioma was separately identified. Repeated radiation therapy was performed in 140 patients of them: 17 patients received a course of neuronal therapy in mono mode and in 23 patients in combination with external beam radiation therapy; 45 patients underwent stereotactic radiotherapy (STRT) using the CyberKnife machine; in 55 cases - remote radiation therapy. In 60 patients, the choice of treatment was chemotherapy with Temozolomide ( $n=45$ ) and Bevacizumab + Irinotecan ( $n=15$ ). **Results and conclusions.** Thus, the median overall survival (OS) of patients with progression of high-grade glioma was 36 months, the 1-year OS was 96.0%; 2-year-old - 59.4%. Specific overall survival method - 15 months. OS rates in the group of patients with progression of low-grade brain glioma, as expected, were significantly higher and amounted to 130 months, 1-year OS rates were 97.4%; 5-year-old - 80.3%. Specific overall survival method - 60 months. But the indicators of the specific OS method in patients with transformation were significantly lower -15 months, with OS indica-

tors of 98 months. We noted a trend towards an increase in OS in re-operated patients in all subgroups. Depending on the type of radiation therapy: the highest indicators of the method of specific RH were found during the implementation of STLT and combined photon-neutron therapy for 23 months. and 47 months. ( $p>0.05$ ). in the subgroup of high-grade glioma and 60 months. and 72 months. in patients with continued growth of low-grade brain glioma ( $p>0.05$ ). In patients with transformation of low-grade glioma into high-grade ones, the specific OS was higher during chemoradiotherapy compared with patients who received only chemotherapy for 32 months. and 12 months. respectively ( $p>0.05$ ). Thus, the most optimal approach for the treatment of patients with continued growth of primary glial brain tumors is reoperation. The method of choice for a repeated course of radiation therapy can be stereotactic radiation therapy or a combined course of photon-neutron therapy. Treatment of patients with transformation of low-grade glioma to high-grade glioma should be carried out as for primary malignant glioma and include a repeat course of chemoradiotherapy.

**Key words:** glioma; neutron beam therapy; recurrent brain tumors; neurooncology.

**Введение:** Согласно гистологической классификации ВОЗ 2016 года и пересмотру 2021 года все глиальные опухоли делятся на высоко и низко злокачественные [1]. Для всех высоко злокачественных глиом характерно агрессивное течение с высоким риском локального рецидива, определяющим неблагоприятный прогноз [2]. В отличие от высоко злокачественных глиом, низко злокачественные глиомы развиваются более медленно и, как правило, имеют относительно благоприятный прогноз. Однако, в течение 5 лет после лечения они также рецидивируют в 70–75 % случаев [3].

На сегодняшний день лечение рецидивирующих глиальных опухолей различных степеней злокачественности является достаточно сложной задачей, учитывая относительную неэффективность существующего лечения и отсутствие рандомизированных контролируемых исследований, на которых построилась бы базисная терапия. Так согласно рекомендациям американской национальной онкологической сети для лечения прогрессии злокачественных и низко злокачественных глиом могут применяться все те же методы, что и при лечении первичных опухолей: операция, химиотерапия и лучевая терапия [4].

Проспективные рандомизированные исследования, непосредственно оценивающие эффект повторной операции при прогрессии первичных глиом головного мозга, в литературе не представлены. Однако, имеющиеся на эту тему публикации в подавляющем большинстве приводят доказательства преимущества данного подхода и по мнению многих авторов, выполнение повторного хирургического вмешательства, достоверно улучшает результаты лечения [5].

Не до конца определена и роль химиотерапевтического компонента в лечении прогрессии глиом головного мозга. В лечение прогрессирования первичных низко злокачественных глиом головного мозга используется всего две схемы с доказанной эффективностью. Это монокимиотерапия темозоломидом и комбинация планиносодержащих препаратов и винкристина [6]. Препаратами выбора для лечения прогрессии первичных высоко злокачественных глиом головного мозга согласно литературным данным являются: темозоломид, бевацизумаб, карбоплатин, прокабазин, винкристин, ломустин. Но эффективность их, к сожалению, тоже не очень высока [7,8].

Наиболее часто встречаемым из всех вариантов лечения является лучевая терапия, хотя мнения специалистов об эффективности повторного облучения противоречивы. Сообщается о достижении клинического эффекта от 9% до почти 80% и объективного ответа от 22% до 80%. Причина может быть обусловлена тем обстоятельством, что большая часть рецидивов (90-95%) локализуется в поле облучения, в пределах 95% изодозы и в этой связи очевидно, что повторное стандартное облучение не всегда эффективно [9].

Возможности повторного облучения продолженного роста первичных глиом головного мозга удалось расширить за счет современных технологий, обеспечивающих точное подведение высоких доз к ограниченной мишени, таких как брахитерапия и стереотаксическая лучевая терапия. Другим направлением, позволяющим преодолеть радиорезистентность рецидивных опухолей является применение излучений с большей биологической эффективностью в сравнении с фотонным излучением, речь идет об адронной терапии: протонной и нейтронной.

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) за счет высокого градиента дозы на границе с окружающими тканями имеет несомненные преимущества при повторном облучении. По данным литературы медиана общей выживаемости у пациентов с прогрессированием первичных глиом головного мозга после СТЛТ колеблется от 10 до 26 месяцев, но недостатком метода является ограничение по объему поражения и высокий риск возможного развития радионекроза [10].

Последние годы расширяется применение адронной, преимущественно протонной, терапии в лечении пациентов с продолженным ростом глиом головного мозга. Так согласно исследованию Саеда медиана ОВ после повторного облучения составляет 14,2 мес., но имеется высокий риск развития поздних токсических эффектов таких как радиационно-индуцированный некроз [11].

Также в лечении пациентов с рецидивами злокачественных глиом головного мозга наряду с протонной ЛТ применяется еще одна разновидность адронной терапии - нейтронная терапия, но она менее популярна что обусловлено различными физическими и техническими проблемами ее реализации. Вместе с тем, опыт применения нейтронов и результаты завершенных исследований, свидетельствует о высокой эффективности нейтронов в определенных клинических ситуациях, в частности при облучении местнораспространенных и рецидивных опухолевых процессов с высоким уровнем гипоксии, определяющим высокую радиорезистентность последних [12,13,14]. До настоящего времени практически нет публикаций, посвященных влиянию нейтронной терапии на результаты лечения пациентов с прогрессированием первичных глиом головного мозга.

Таким образом, целью нашего исследования стала попытка разобраться в этой сложной и непростой теме, как лечить пациентов с подтвержденной прогрессией глиом головного мозга и что выбрать в конкретной клинической ситуации.

**Материалы и методы:** В данное исследование вошли результаты лечения 200 пациентов с подтвержденным по данным гистологического заключения, МР- перфузии или ПЭТ-КТ с метионином прогрессированием глиальных опухолей головного мозга, находившихся на стационарном лечении с 2001г. по 2021г. в ГАУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины». Средний возраст всех пациентов составил  $47,86 \pm 11,47$ . Соотношение мужчин и женщин было приблизительно равным. Повтор-

но прооперированы 46% (n-92). Ретроспективно все пациенты были разделены на больных с прогрессирующим высоко злокачественных глиом головного мозга (n-125)- 62,5%, с прогрессирующим глиом низкой степени злокачественности (n-40)- 20% и отдельно была выделена подгруппа с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в высоко злокачественные глиомы на этапе выявления рецидива (n-35; 17,5%). Более подробно характеристика пациентов в группах представлена в таблице №1.

Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемых групп.

Показатель		Пациенты с G1- G2ст.		Пациенты с G3- G 4ст.		Пациенты с трансформацией G1- G2ст в G3- G 4ст.	
		%	Абс	%	Абс	%	Абс
пол	муж	40%	16	54,4 %	68	48,5%	17
	жен	60%	24	45,6 %	57	51,5%	13
Возраст	> 50 лет	60%	24	53,6%	67	68,5%	24
	< 50 лет	40%	16	46,4%	58	31,5%	11

После установки диагноза прогрессирующее глиальной опухоли головного мозга, вопрос о назначении того или иного метода лечения, в каждом конкретном случае решался индивидуально. Так, стереотаксическая радиотерапия (СТЛТ) на аппарате CyberKnife была назначена 46 пациентам с небольшими: от 2 до 3 см – рецидивными опухолями с четкими, ровными границами, определяемыми при МР- перфузии или по данным ПЭТ-КТ с метионином, как в самостоятельном варианте (n-34) так и в сочетании с химиотерапией темозоломидом (n-12). Планирование осуществлялось по 75-80% изодозе с подведением от 25 до 42 Гр за 3-7 фракций с отступом на CTV до 2-3 мм.

Нейтронная лучевая терапия (НТ) была проведена 43 больным, из них 15 больным проведена в монорежиме, 7 пациентам к нейтронной терапии добавлена химиотерапия темозоломидом, у 21 пациента проведен курс сочетано фотонно- нейтронной терапии (СФНТ). Нейтронная терапия выполнялась в центре нейтронной терапии г. Снежинск нейтронным пучком (12 МВ) в режиме мультифракционирования с РОД 0,3 Гр 2 раза в день с интервалом между фракциями не менее 3 ч. до подведения суммарной очаговой дозы 2,4 Гр. Вклад нейтронного облучения в суммарную дозу нейтронно-фотонной терапии составлял в среднем 20 -25%.

Дистанционная лучевая терапия (n-45) выполнялась на линейных ускорителях Elekta Synergy, Varian Unique, Varian Clinac с разовой дозой 2 Гр на визуализируемые по данным МРТ (МРТ -перфузии) рецидивные опухолевые очаги размерами более 3 см с отступом не менее 1-1,5см с подведением суммарной дозы в 30-40 Гр (с учетом остаточной дозы от предыдущего курса лучевой терапии) до суммарной кумулятивной дозы, не превышающей 100 Гр. Самостоятельный вариант дистанционной лучевой терапии был представлен у 24 больных, в 21 случае к нему была добавлена моно химиотерапия темозоломидом.

Химиотерапия назначалась, как в самостоятельном варианте (n-61), так и в дополнении к лучевому компоненту (n-40). Основными препаратами были Темозоломид в дозе 200мг\м<sup>2</sup> в с 1 по 5 день, каждые 28 дней от 6 до 9 циклов (n-45) и комбинация химиотерапии по схеме Бевоцумаб+ Иринотекан в стандартных дозах(n-16).

Для определения наиболее оптимального подхода к тактике лечения данных больных мы раздели всех пациентов на 3 подгруппы – с проведением химиотерапии, повторного курса лучевой терапии и третью группу составили пациенты с сочетанием лучевого и химиотерапевтического методов лечения.

В данной работе при оценке результатов лечения мы руководствовались наиболее значимым параметром, определяющим эффективность лечения – показателем общей выживаемости. Также с учетом того, что срок наступления прогрессии, после проведенного первичного лечения варьировал от 3 до 110 месяцев (медиана 31 месяц), нами проанализирована метод специфическая общая выживаемость или выживаемость без прогрессирования, а именно она на наш взгляд свидетельствует о эффективности проводимого лечения. Анализ результатов лечения выполнен при помощи программы IBM SPSS Statistics 20.0.

**Результаты и обсуждение:** Медиана общей выживаемости (ОВ) для всех пациентов с продолженным ростом глиом головного мозга после проведенного лечения составила 60 мес. (ДИ от 49,2 -70,8), показатели 1-летней ОВ – 97,0%; 2х-летней – 74,1%; 3х-летней – 63,7% (рисунок №1). Медиана общей выживаемости после лечения рецидива для всех пациентов составила 24 месяца (ДИ от 17,1 -30,1).

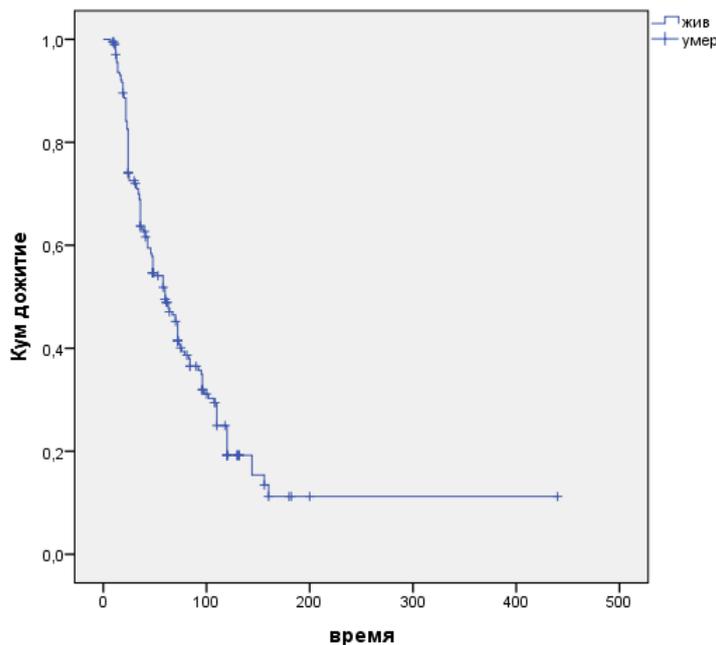


Рисунок 1. Общая выживаемость пациентов с прогрессированием глиальных опухолей головного мозга.

Не смотря на то, что все пациенты были объединены в одну группу – глиомы головного мозга, показатели выживаемости, прогноз и ответ на лечение в зависимости от уровня злокачественности были различные. В связи, с чем анализ показателей выживаемо-

сти был проведен отдельно для прогрессии первичных глиом высокой и низкой степени злокачественности, а также для подгруппы пациентов с трансформацией

Так, медиана общей выживаемости пациентов с прогрессированием глиом высокой степени злокачественности составила 36 мес., показатели 1-летней ОВ – 96,0%; 2-летней – 59,4%. Метод специфическая общая выживаемость- 15 месяцев. Рисунок № 2.

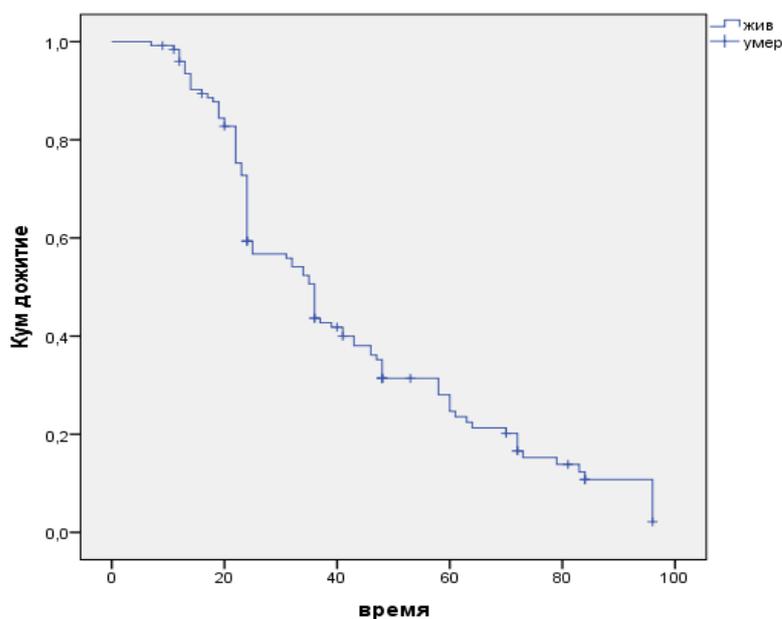


Рисунок 2. Показатели общей выживаемости у пациентов с прогрессированием первичных высоко злокачественных глиом головного мозга.

Анализируя результаты лечения с учетом выбранного варианта терапии мы не получили статистической значимости ( $p=0,79$ ), но отметили что наивысшие показатели метод специфической выживаемости в подгруппе больных с проведением повторного курса лучевой терапии были у пациентов кому провели сочетанный курс фотонно-нейтронной терапии -47 месяцев. В подгруппе химиолучевого лечения самым эффективным оказалось назначение стереотаксической лучевой терапии с последующим проведением монокимиотерапии темозоломидом в адьювантном режиме 23 месяца. При оценке эффективности схем химиотерапевтического компонент нами отмечено незначительное преимущество, но без статистической разницы при назначении темозоломида в моно режиме в сравнении со схемой бевацизумаб+ иринотекан 17 и 12 месяцев соответственно ( $p=0.87$ ). Более подробно данные отражены в таблице №2.

Таблица 2. Показатели выживаемости у пациентов с прогрессированием первичных высоко злокачественных глиом головного мозга в зависимости от варианта лечения.

Вариант лечения		1-летняя ОВ	2-х летняя ОВ	3-х летняя ОВ	Метод. Спец. ОВ/ВБП
Химиотерапия	Темозоломид	86,7%	63,9%	54,1%	17 мес.
	Бевацизумаб+ ирино-	93,3%	46,7%	26,7%	12мес.

	текан				
Лучевая терапия	Дистанционная лучевая терапия	87,5 %	43,8%	-	18 мес.
	Нейтронная терапия	93,3%	46,7%	-	12 мес.
	Стереотаксическая лучевая терапия	96,0%	64,0%	40%	16 мес.
	Сочетано фотонно-нейтронная лучевая терапия	98,9%	87,0%	-	47 мес.
Химиолучевое лечение	Дистанционная лучевая терапия + химиотерапия	91,4%	38,6 %	15,4%	13 мес.
	Нейтронная терапия + химиотерапия	91,7 %	66,7%	41,7 %	9 мес.
	Стереотаксическая лучевая терапия + химиотерапия	96,3%	66,7 %	33,3%	23 мес.

Показатели ОБ в группе пациентов с прогрессированием первичных глиом головного мозга низкой степени злокачественности, как и ожидалось, были значительно выше и составили 130 мес., показатели 1-летней ОБ – 97,4%; 5-летней – 80,3%. Метод специфическая общая выживаемость- 60 месяцев. Рисунок №3.

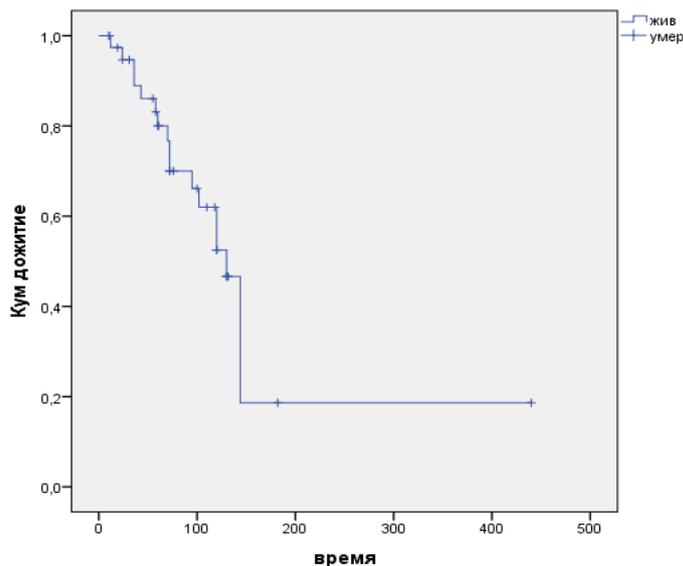


Рисунок 3. Показатели общей выживаемости у пациентов с прогрессированием первичных низко злокачественных глиом головного мозга.

Анализ показателей метод специфической выживаемости или выживаемости без прогрессирования у больных с прогрессированием первичных низко злокачественных глиом головного мозга, как и в случае с высоко злокачественными глиомами наилучшие результаты лечения достигнуты при проведении сочетанного курса фотонно-нейтронной терапии и стереотаксической терапии 72 и 60 месяцев ( $p=0,47$ ). Что на наш взгляд свидетельствует о том, что сочетание нейтронной терапии и повторного курса дистанционной лучевой терапии позволяет преодолевать радиорезистентность и оказывать более значимый эффект в сравнении только с повторным курсом дистанционной лучевой терапии в моно режиме. Что же касается СТЛТ, то вероятнее всего достаточно высокие результаты лечения связаны с тем, что изначально это были пациенты с небольшими опухолевыми очагами (не более 2-3 см). А повторную дистанционную лучевую терапию в большинстве случаев получали больные с размерами опухолевого очага более 3-4 см. Таблица №3.

Таблица 3. Показатели выживаемости у пациентов с прогрессированием первичных низко злокачественных глиом головного мозга в зависимости от варианта лечения.

Вариант лечения		1-летняя ОВ	3-х летняя ОВ	5-летняя ОВ	Метод. Спец. ОВ/ВБП
Химиотерапия	Темозоломид	91,9%	87,0 %	78,9%	24 мес.
Лучевая терапия	Дистанционная лучевая терапия	83,0%	56,3%	-	10 мес.
	Сочетано фотонно-нейтронная лучевая терапия	97,3%	89,4%	83,0%	72 мес.
	Стереотаксическая лучевая терапия	96,4%	87,2%	82,3%	60 мес.

Рассматривая результаты лечения больных с трансформацией первичных низко злокачественных глиом головного мозга в высоко злокачественные глиомы, после проведенного лечения мы получили следующие данные, так показатели метод специфической ОВ у больных с трансформацией была значительно ниже -15 месяцев, при показателях ОВ в 98 месяцев. Рисунок № 4.

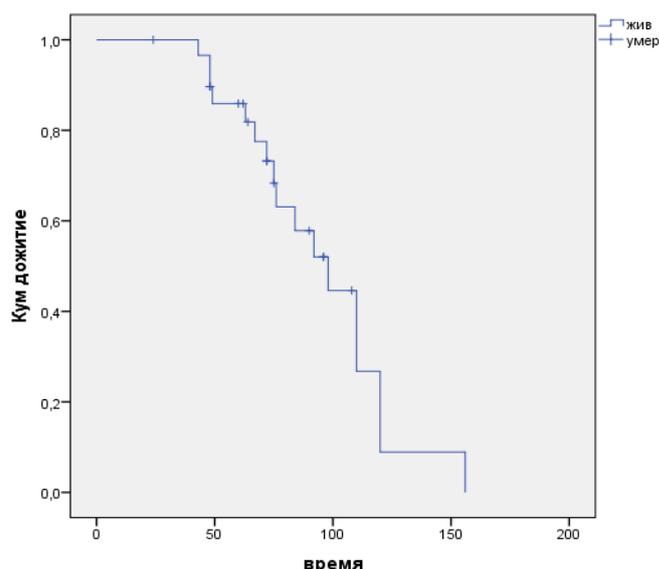


Рисунок 4. Показатели общей выживаемости у пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в высоко злокачественные глиомы.

Но самым главным для нас стало определение дальнейшей тактики лечения пациентов с трансформацией. И основным вопросом, который у нас возник - необходимо ли проводить рекомендованные для больных с прогрессированием глиом низкой степени злокачественности курсы химиотерапии темозоломидом, или лечение должно быть более агрессивным и предусматривать сочетание лучевого с химиотерапевтическим компонентом, как при первичных высоко злокачественных глиомах?

Мы не получили статистически достоверного ответа в виду малого количества больных, вошедших в исследование, но отметили тенденцию к увеличению показателей метод специфической ОВ у пациентов, кому проведена химиолучевая терапия в сравнении с пациентами, кому проведена только химиотерапия 32 мес. и 12 мес. соответственно ( $p=0,78$ ). Более подробно полученные нами данные представлены в таблице № 4.

Таблица 4. Показатели выживаемости у пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в высоко злокачественные глиомы в зависимости от варианта лечения.

Вариант лечения		1-летняя ОВ	3-х летняя ОВ	5-летняя ОВ	Метод. Спец. ОВ/ВБП
Химиотерапия	Темозоломид	98,9%	85,7%	68,6 %	12 мес.
Лучевая терапия	Дистанционная лучевая терапия	92,3%	86,4%	64,0%	24 мес.
Химиолучевая терапия	Дистанционная лучевая терапия+ химиотерапия	99,5%	91,3%	87,5%	32 мес.
	Сочетано фотонно-нейтронная луче-	100%	89,3%	50,3%	38 мес.

	вая терапия +химиотерапия				
--	------------------------------	--	--	--	--

Еще одной из задач данного исследования было оценить влияние повторного хирургического вмешательства на результаты лечения. Так нами была отмечена тенденция к увеличению показателей ОБ у повторно прооперированных больных, как с прогрессированием высоко злокачественных так и низко злокачественных глиом головного мозга: 17 и 72 месяца в сравнении с 13 и 60 месяцами у пациентов без хирургического вмешательства ( $p=0,599$ ).

**Заключение:** Таким образом, на основании полученных данных, на наш взгляд всем пациентам с продолженным ростом глиом головного мозга рекомендовано проведение реоперации. Методом выбора при проведении повторного курса лучевой терапии могут быть стереотаксическая лучевая терапия или сочетанный курс фотонно-нейтронной терапии. Лечение пациентов с трансформацией глиом низкой степени злокачественности в высоко злокачественные глиомы должно проводиться, как при первичных злокачественных глиомах.

#### Список литературы:

1. Louis D., Perry A., Wesseling P., Brat D., Cree I. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary //Neuro-oncology. – 2021. – Т. 23. – №. 8. – С. 1231-1251.
2. Maurizio S., Placido B., Michela R., Mariagrazia N. Retrospective and randomized analysis of influence and correlation of clinical and molecular prognostic factors in a mono-operative series of 122 patients with glioblastoma treated with STR or GTR //Brain sciences. – 2020. – Т. 10. – №. 2. – С. 91.
3. Tom M., Park D., Yang K. Tom M. C. et al. Malignant transformation of molecularly classified adult low-grade glioma //International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics. – 2019. – Т. 105. – №. 5. – С. 1106-1112.
4. Wen P., Weller M., Lee E. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO) consensus review on current management and future directions //Neuro-oncology. – 2020. – Т. 22. – №. 8. – С. 1073-1113.
5. Zhao Y., Wang Z., Pan Z., Péus D. A meta-analysis of survival outcomes following reoperation in recurrent glioblastoma: time to consider the timing of reoperation //Frontiers in neurology. – 2019. – Т. 10. – С. 286.
6. Brian V., Navid R., Daniel J. et al. Management of patients with recurrence of diffuse low grade glioma //Journal of neuro-oncology. – 2015. – Т. 125. – №. 3. – С. 609-630.
7. Wick W., Gorlia T., Bendszus M. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma //New England Journal of Medicine. – 2017. – Т. 377. – №. 20. – С. 1954-1963.
8. Wei W., Chen X., Ma X. et al. The efficacy and safety of various dose-dense regimens of temozolomide for recurrent high-grade glioma: a systematic review with meta-analysis //Journal of neuro-oncology. – 2015. – Т. 125. – №. 2. – С. 339-349.

9. Buglione M., Pedretti S., Poliani P. et al. Pattern of relapse of glioblastoma multiforme treated with radical radio-chemotherapy: could a margin reduction be proposed? //Journal of neuro-oncology. – 2016. – Т. 128. – №. 2. – С. 303-312.
10. Morris S., Zhu P., Rao M. Gamma knife stereotactic radiosurgery in combination with bevacizumab for recurrent glioblastoma //World neurosurgery. – 2019. – Т. 127. – С. e523-e533.
11. Saeed A., Khairnar R., Sharma A. et al. Clinical outcomes in patients with recurrent glioblastoma treated with proton beam therapy reirradiation: analysis of the Multi-Institutional Proton Collaborative Group Registry //Advances in Radiation Oncology. – 2020. – Т. 5. – №. 5. – С. 978-983.
12. Мусабаяева Л.И., Чойнзонов Е.Л., Грибова О.В. и др. Нейтронная терапия в лечении радиорезистентных злокачественных новообразований //Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15. – №. 3. – С. 67-71.
13. Терапия быстрыми нейтронами в онкологии //Сибирский онкологический журнал. – 2015. – №. 2. – С. 88-94.
14. Кандакова Е.Ю., Важенин А.В., Кузнецова А.И. и др. Результаты сочетанной фотонно нейтронной терапии в условиях эскалации дозы нейтронов в общем курсе сочетанной фотонно нейтронной терапии //Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России. – 2014. – №. 4. – С. 7.
15. **Список сокращений:**  
 АА- анапластические астроцитомы  
 ГБ-глиобластомы  
 ЗГ- злокачественные глиомы  
 ОВ- общая выживаемость  
 РОД- разовая очаговая доза  
 СОД-суммарная очаговая доза  
 СФНТ- сочетанная нейтронно-фотонная терапия

***Сведения об авторах:***

**Сарычева Марина Михайловна**, к.м.н., врач-радиотерапевт, ГАУЗ "Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины"; ассистент кафедры «Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии» ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет", адрес 454087, г. Челябинск, ул. Блюхера, д. 42 телефон 83512328166., электронная почта [Pimenovamm@mail.ru](mailto:Pimenovamm@mail.ru);

**Важенин Андрей Владимирович**, академик РАН., д.м.н., профессор, и.о ректора ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет"; зав. кафедрой «Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии» ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет", электронная почта [vav222@mail.ru](mailto:vav222@mail.ru) ;

**Доможирова Алла Сергеевна**, д.м.н., профессор кафедры «Онкологии, лучевой диагностики и лучевой терапии» ФГБОУ ВО "Южно-Уральский государственный медицинский университет"; ученый секретарь ГБУЗ "Научно - практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий департамента здравоохранения города Москвы", электронная почта [2328033@mail.ru](mailto:2328033@mail.ru);

## ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ INTERNAL DISEASES

УДК 615.015.5

### ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТИПИРОВАНИЯ ДЛЯ ПОДБОРА ДОЗЫ ВАРФАРИНА

Кетова Г.Г.<sup>1,2</sup>, Барышникова И.Н.<sup>1</sup>, Шамина О.М.<sup>1,2</sup>, Федорова О.М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия

<sup>2</sup> - Клиника ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России

### POSSIBILITIES OF PHARMACOGENETIC TYPING TO SELECT THE DOSE OF WARFARIN

G.G. Ketova<sup>1,2</sup>, I.N. Baryshnikova<sup>1</sup>, O.M. Shamina<sup>1,2</sup>, O.M. Fyodorova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Russia

<sup>2</sup> Clinic of the South Ural State Medical University, Russia

**Аннотация.** Перспективным направлением в подборе оптимальной дозы варфарина является фармакогенетическое типирование, учитывающее сопутствующую патологию и прием других лекарственных препаратов. **Цель:** проанализировать результаты фармакогенетического типирования с подбором индивидуальной поддерживающей дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий, протезированными клапанами сердца, а также у перенесших в анамнезе тромбоз глубоких вен или тромбоэмболию легочной артерии. **Материал и методы.** За период с 2013 года по 2021 год в центре Персонализированной медицины Клиники ЮУГМУ (г. Челябинск) 159 пациентам выполнено фармакогенетическое исследование (генотипирование и определение комбинации аллелей генов) с подбором индивидуальной дозы варфарина. Показаниями для направления на проведение фармакогенетического типирования были перенесенные тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, фибрилляция предсердий, протезирование клапанов сердца. **Результаты и выводы.** Поддерживающие подобранные дозы варфарина были различны при определенных вариантах генотипов. Наиболее высокие средние показатели индивидуальной подобранной поддерживающей дозы варфарина были подобраны пациентам с полиморфизмом гена *VKORC1* с комбинацией аллелей GG, минимальные средние показатели индивидуальной подобранной поддерживающей дозы варфарина наблюдались у пациентов с полиморфизмом гена *CYP2C9\*3* с комбинацией аллелей AC и гена *VKORC1* с комбинацией аллелей AA.

**Ключевые слова:** фармакогенетическое типирование; варфарин; ген *CYP2C9\*2*, ген *CYP2C9\*3*, ген *VKORC1*, ген *CYP4F2*.

**Abstract.** A promising direction in the selection of the optimal dose of warfarin is pharmacogenetic typing, taking into account concomitant pathology and taking of other medications. **The aim** is to analyze the results of pharmacogenetic typing with the selection of an individual maintenance dose of warfarin in patients with atrial fibrillation, prosthetic heart valves, as well as in those who had a history of deep vein thrombosis or pulmonary embolism. **Material and methods.** For the period from 2013 to 2021, at the Center for Personalized Medicine of the Clinic of South Ural State Medical University (Chelyabinsk), 159 patients underwent a pharmacogenetic study (genotyping and determination of a combination of gene alleles) with the selection of an individual dose of warfarin. Indications for referral for pharmacogenetic typing were transferred

deep vein thrombosis and pulmonary embolism in anamnesis, atrial fibrillation, prosthetics of heart valves. **Results and conclusions.** Maintenance adjusted doses of warfarin were different for certain genotype variants. The highest average values of an individually selected maintenance dose of warfarin were selected for patients with a polymorphism of the VKORC1 gene with a combination of GG alleles, the minimum average values of an individual selected maintenance dose of warfarin were observed in patients with a polymorphism of the CYP2C9 \* 3 gene with a combination of AC alleles and the VKORC1 gene with a combination of AA alleles.

**Keywords:** pharmacogenetic typing; warfarin; CYP2C9\*2 gene, CYP2C9\*3 gene, VKORC1 gene, CYP4F2 gene.

**Актуальность.** Пациенты с фибрилляцией предсердий и протезированными клапанами сердца, а также пациенты, перенесшие в анамнезе тромбоз глубоких вен или тромбоз эмболию легочной артерии, нуждаются в постоянном приеме антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений. Появление новых оральных антикоагулянтов, не требующих контроля МНО, позволило снизить риски геморрагических и тромбоэмболических осложнений. Однако для некоторых пациентов их использование может быть ограничено в связи с высокой стоимостью препаратов, а также в настоящее время пациенты с протезированными клапанами сердца вынуждены пожизненно принимать варфарин, без возможности альтернативной замены на бесконтрольные новые оральные антикоагулянты.

Прием варфарина связан с проблемами постоянного мониторинга уровня МНО, взаимодействия с другими лекарственными препаратами и продуктами питания, лабильного МНО на фоне хронических заболеваний печени и других сопутствующих хронических неинфекционных заболеваний. В связи с этим у этих пациентов постоянно остается высокий риск тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Подбор дозы варфарина в стационаре или в поликлинике может занимать достаточно длительное время, соответственно увеличивая сроки госпитализации или нагрузку на амбулаторно-поликлиническое звено.

Перспективным направлением в решении данных проблем является фармакогенетическое типирование пациентов с подбором индивидуальной дозы варфарина, учитывающее сопутствующую патологию и прием других лекарственных препаратов.

Рандомизированное проспективное исследование ВАРФАГЕН продемонстрировало, что у 31,5% пациентов, которым требуется назначение варфарина, встречаются генотипы ассоциированные с нарушением чувствительности к этому препарату [1].

Фармакогенетическое исследование является современным перспективным направлением персонализированной медицины, идентифицирующее генетические маркеры эффективности и безопасности фармакотерапии.

**Цель:** проанализировать результаты фармакогенетического типирования с подбором индивидуальной поддерживающей дозы варфарина у пациентов с фибрилляцией предсердий, протезированными клапанами сердца, а также у перенесших в анамнезе тромбоз глубоких вен или тромбоз эмболию легочной артерии.

**Материалы и методы:** За период с 2013 года по 2021 год в центре Персонализированной медицины Клиники ЮУГМУ (г. Челябинск) 159 пациентам выполнено фармакогенетическое исследование (генотипирование и определение комбинации аллелей генов) с подбором индивидуальной дозы варфарина. Все пациенты европеоидной расы.

Средний возраст пациентов составил  $64,23 \pm 11,1$  лет. По половому составу мужчин в исследовании включено 68 чел. (42,8%), женщин-91 чел. (57,2%).

143 пациентам (90%) фармакогенетическое типирование было выполнено до назначения варфарина, 16 человек (10%) были направлены для коррекции дозировки с учетом лабильных цифр МНО.

При фармакогенетическом типировании определяли комбинации аллелей, представленные в таблице 1.

Таблица 1.

**Изучаемые комбинации аллелей  
при фармакогенетическом типировании**

Изучаемый ген	Комбинации аллелей		
<i>CYP2C9*2</i>	CC	CT	TT
<i>CYP2C9*3</i>	AA	AC	CC
<i>VKORC1</i>	GG	GA	AA
<i>CYP4F2</i>	CC	CT	TT

Фармакогенетическое типирование у пациентов проводилось согласно рекомендациям Международного консорциума фармакогенетики варфарина [1,4].

На основании фармакогенетического типирования расчет индивидуальной дозы варфарина осуществлялся по формуле Gage [1,3].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и Statistica.

**Результаты исследования:**

Показаниями для направления на проведение фармакогенетического типирования в центре Персонализированной медицины Клиники ЮУГМУ (г. Челябинск) были перенесенные тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе (18 чел. (11,3%)), фибрилляция предсердий (122 чел. (76,7%)), протезирование клапанов сердца (29 чел. (18,2%)). На рисунке 1 представлено распределение пациентов по нозологиям.

При расчете рекомендуемой дозы варфарина учитывались такие факторы сердечно-сосудистого риска, как курение и ожирение, патология печени и другие сопутствующие заболевания, прием других лекарственных препаратов. Особое внимание уделялось приему амиодарона, статинов, сульфаниламидов и противогрибковых препаратов.

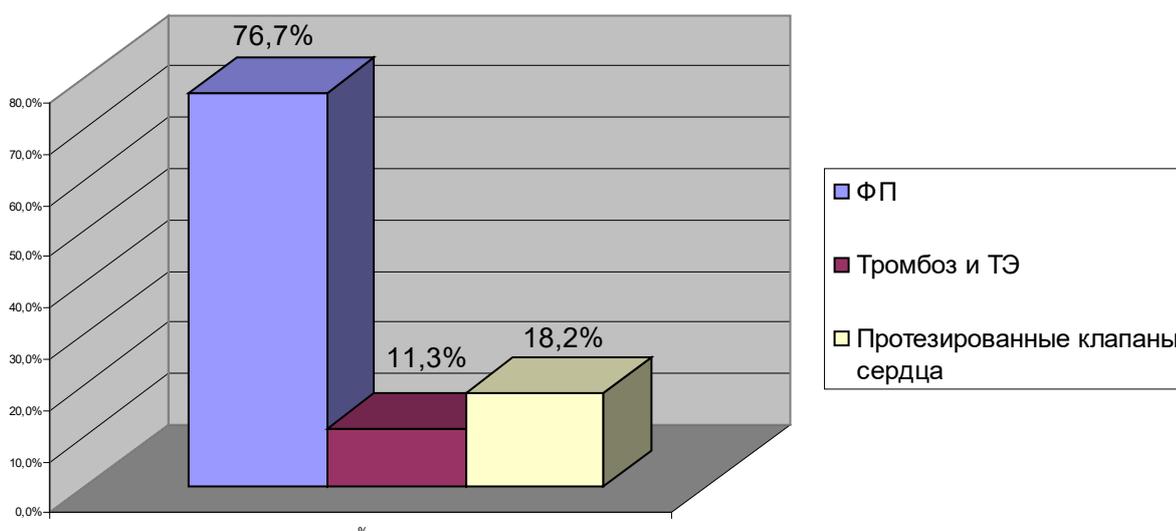


Рис.1. Распределение пациентов по нозологиям

Индивидуальные характеристики пациентов, которым выполнено фармакогенетическое типирование, представлены в таблице 2. У 51,6% пациентов встречалось ожирение, у 12,6 % пациентов – курение. 69,2% пациентов принимали статины, 8,2% пациентов принимали амиодарон, причем в 5% случаев пациенты принимали комбинацию амиодарона со статином. Случаев приема сульфаниламидных и противогрибковых препаратов не было зарегистрировано.

Таблица 2.

**Индивидуальные характеристики пациентов**

Признак	Абс. число	%
Ожирение	82 чел.	51,6%
Курение	20 чел.	12,6%
Заболевания печени	6 чел.	3,8%
Прием амиодарона	13 чел.	8,2%
Прием статинов	110 чел.	69,2%
Комбинация амиодарон + статин	8 чел.	5%
Прием сульфаниламидов	0 чел.	0 %
Прием противогрибковых препаратов	0 чел.	0 %

В расчете индивидуальной дозировки варфарина большое значение имеют генетические маркеры. Согласно ряду исследований индивидуальную чувствительность к варфарину определяют полиморфизмы генов CYP2C9, CYP4F2 и VKORC1 [1,3].

Ген CYP2C9 кодирует фермент цитохром P450. Данный фермент обеспечивает метаболизм S-варфарина в печени. Полиморфизм гена CYP2C9 влияет на изменение функциональной активности цитохрома P450, что в свою очередь определяет фармакокинетику варфарина и, соответственно, на индивидуальную чувствительность пациента к варфарину и риск геморрагических осложнений. Ген CYP4F2 также ассоциирован с изменением активности ферментов, участвующих в метаболизме варфарина. Соответственно, полиморфизм данного гена определяет индивидуальную чувствительность пациента к антикоагулянтной терапии варфарином. Ген VKORC1 кодирует субъединицу 1 комплекса эпоксидредуктазы витамина К. Эпоксидредуктаза участвует в метаболизме неактивного витамина К в его активную форму. Следовательно, исследование полиморфизма гена VKORC1 позволяет определить необходимую дозу варфарина для уменьшения активности факторов свертывания крови и снижения риска тромбоэмболических осложнений [3].

Таблица 3.

**Частота встречаемости комбинации аллелей при фармакогенетическом типировании**

Изучаемый ген	Комбинации аллелей		
	CC	CT	TT
CYP2C9*2	131 чел. (82,4%)	27 чел. (17,0%)	1 чел. (0,6%)
	134 чел. (84,3%)	25 чел. (15,7%)	0 чел. (0%)
CYP2C9*3	59 чел. (37,1%)	65 чел. (40,9%)	35 чел. (22,0%)
	101 чел. (63,5%)	50 чел. (31,4%)	8 чел. (5,0)

В таблице 3 представлена частота встречаемости комбинации аллелей при фармакогенетическом типировании у исследуемых пациентов.

Наиболее часто встречались полиморфизмы гена CYP2C9\*2 с комбинацией аллелей CC (131 чел. (82,4%)), гена CYP2C9\*3 с комбинацией аллелей AA (134 чел. (84,3%)), гена CYP4F2 с комбинацией аллелей CC (101 чел. (63,5%)).

Согласно таблице 4, у пациентов с полиморфизмом гена VKORC1 с комбинацией аллелей GG средние показатели индивидуальной подобранной поддерживающей дозы варфарина составили наиболее высокие показатели (5,6±1,6 мг). В этих группах различия были статистически значимы (p<0.001, t=10; p<0.001, t=9,8).

Таблица 4.

**Средние показатели индивидуальной подобранной поддерживающей дозы варфарина при различных вариантах полиморфизмов генов**

Ген	Комбинации аллелей		
	CC	CT	TT
<b>CYP2C9*2</b>			
Доза варфарина	4,4±1,8	3,7±1,7	2,8
<b>CYP2C9*3</b>			
Доза варфарина	4,5±1,7	2,6±1,1*	-
<b>VKORC1</b>			
Доза варфарина	5,6±1,6*	3,7±1,3	2,9±1,1*
<b>CYP4F2</b>			
Доза варфарина	4,4±1,7	4,1±2,0	3,7±1,3

\* - p<0.001, t=10 и p<0.001, t=9,8.

Вероятно, это связано с формированием резистентности к варфарину на фоне увеличения синтеза фермента витамин-К-эпоксидредуктазы при активации транскрипции данного гена [2]. Минимальные средние показатели индивидуальной подобранной поддерживающей дозы варфарина наблюдались у пациентов с полиморфизмом гена CYP2C9\*3 с комбинацией аллелей AC 2,6±1,1 и гена VKORC1 с комбинацией аллелей AA 2,9±1,1. Согласно некоторым исследователям при полиморфизме гена CYP2C9\*3 снижен клиренс S-варфарина, соответственно у данной категории пациентов повышен риск кровотечений и требуется снижение суточной дозы варфарина [2].

**Выводы:** Поддерживающие подобранные дозы варфарина различны при определенных вариантах генотипов. Наиболее высокие средние показатели индивидуальной подобранной поддерживающей дозы варфарина необходимы пациентам с полиморфизмом гена VKORC1 с комбинацией аллелей GG, минимальные средние показатели индивидуальной подобранной поддерживающей дозы варфарина требуются пациентам с полиморфизмом гена CYP2C9\*3 с комбинацией аллелей AC и гена VKORC1 с комбинацией аллелей AA.

Фармакогенетическое тестирование должно проводится пациентам до назначения варфарина для подбора оптимальной индивидуальной дозы препарата, а также при лабильном МНО уже на фоне приема варфарина для коррекции дозы препарата.

Широкое внедрение метода фармакогенетического типирования до назначения варфарина позволит снизить риск геморрагических и тромбоэмболических осложнений, уменьшить сроки госпитализации пациента и снизить нагрузку на амбулаторно-поликлиническое звено здравоохранения.

Ограничениями использования и широкого внедрения данного метода является его стоимость и отсутствие возможности выполнения фармакогенетического исследования по программам государственных гарантий в системе ОМС.

**Список литературы:**

1. Кропачёва Е.С., Комаров А.Л., Донников А.Е. Исследование фармакогенетики варфарина и клопидогрела для оптимизации антитромботической терапии. Пособие для врачей., 2015. - С. 74.
2. Зотова И.В., Никитин А.Г., Фаттахова Э.Н и соавт. Влияние полиморфизма генов CYP2C9 И VKORC1 на безопасность терапии варфарином // Клиническая практика. - 2013. - №4 – С.3-10.
3. Прикладная фармакогенетика: Монография / Под. Ред. Д.А. Сычева. – М.- Тверь: ООО «Издательство «Триада»», 2021. – 496 с.
4. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data//The New England journal of medicine - 2009. - № 360. - С. 753-764.

***Сведения об авторах.***

**Кетова Галина Григорьевна** - доктор медицинских наук, профессор кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, заведующая отделением клинической фармакологии Клиники ФГБОУ ВО ВО ЮУГМУ Минздрава России, Адрес: г. Челябинск, ул. Черкасская 2 А, телефон (351)-721-82-55, электронная почта: [galina\\_ketova@mail.ru](mailto:galina_ketova@mail.ru);

**Барышникова Ирина Николаевна** - кандидат медицинских наук, доцент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, электронная почта: [merdian@mail.ru](mailto:merdian@mail.ru);

**Шамина Ольга Маратовна** - врач клинический фармаколог Клиники ФГБОУ ВО ВО ЮУГМУ Минздрава России, ассистент кафедры поликлинической терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ, электронная почта: [olmashamina@gmail.com](mailto:olmashamina@gmail.com);

**Федорова Ольга Михайловна** - врач гастроэнтеролог, клинический фармаколог Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, электронная почта: [karpar-79@mail.ru](mailto:karpar-79@mail.ru).

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

УДК: 618.145-02:612.017/.062:612.438

### МЕЛАТОНИН И БОЛЬ ПРИ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ.

Качурина М.С., Зайнетдинова Л.Ф., Куренков Е.Л., Правдин Е.В., Коряушкина А.В., Мякишев К.И., Игенбаева Е.В., Козырев И.С.,

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия

### MELATONIN AND PAIN IN GENITAL ENDOMETRIOSIS.

Kachurina M.S., Zaynetdinova L.F., Kurenkov E.L., Pravdin E.V., Koryaushkina A.V., Myakishev K.I., Igenbaeva E.V., Kozyrev I.S.

South Ural State Medical University, Russia

**Аннотация. Цель исследования:** изучить особенности уровня мелатонина при разном характере болевого синдрома и хронобиологическом типе женщин с эндометриозом яичников. **Материал и методы.** Проведено проспективное когортное исследование 62 женщин с эндометриозом яичников. Определяли уровень 6-SOMT (ИФА), степень тяжести боли (ВАШ), качественные особенности боли (опросника Мак-Гилла), хронобиологический тип женщин (тест Хорна-Остберга в модификации проф. С.И. Степановой). Статистическая обработка - IBMSPSSStatistics 19. **Результаты и выводы.** Уровень мелатонина у женщин с болевым синдромом и эндометриозом яичников зависит от хронобиологического типа. Наиболее низкие значения мелатонина при эндометриозе яичников и наличии боли наблюдаются у женщин умеренно-утреннего и умеренно-вечернего хронотипов.

**Ключевые слова:** мелатонин; эндометриоз; боль.

**Abstract. The aim** of the study is to teach the characteristics of the level of melatonin in the different nature of the pain syndrome and the chronobiological type of women with ovarian endometriosis. **Material and methods.** A prospective cohort study of 62 women with ovarian endometriosis was performed. The level of 6-SOMT (ELISA), the severity of pain (VAS), the qualitative characteristics of pain (the McGill questionnaire), the chronobiological type of women (the Horn-Ostberg test modified by Prof. S.I. Stepanova) were determined. Statistical processing - IBMSPSSStatistics 19. **Results.** The level of melatonin in women with pain syndrome and ovarian endometriosis depends on the chronobiological type. the lowest value of melatonin in ovarian endometriosis and the presence of pain in women of moderate morning and moderate evening chronotypes.

**Keywords:** melatonin; endometriosis; pain.

**Актуальность.** Эндометриоз – хроническое, воспалительное, гормонзависимое заболевание, развивающееся преимущественно у женщин репродуктивного возраста.

Боль – основной патогномичный клинический симптом генитального эндометриоза (частота 91,4%). Болевой синдром наиболее часто имеет характер дисменореи, диспареунии, хронической тазовой боли, а также их сочетание [1,2]. Наличие болевого синдрома при эндометриозе не зависит от распространенности и продолжительности патологического процесса. Нет специфичных болевых симптомов при разных стадиях заболевания. Следствие болевого синдрома - психоэмоциональные нарушения, характерные для 77% больных эндометриозом [3,4,5,6,7].

Комплексная терапия, направленная на радикальное иссечение эктопических очагов с последующим длительным гормональным лечением не купирует полностью болевой синдром; он поддерживается за счет формирования центральной сенситизации. Патогенетические механизмы тазовой боли при эндометриозе окончательно не известны.

В очагах эктопического эндометрия происходит нейрогенное воспаление, необратимые деструктивные изменения нервных волокон, повышение экспрессии фактора роста нервов. В очагах эндометриоза и окружающей ткани происходит нарушение иммунной защиты, активация нейтрофилов и макрофагов перитонеальной жидкости, синтез цитокинов, ПГ, факторов нейроангиогенеза (BDNF, NGF, VEGF, окислительный стресс. При длительном персистировании болевой симптоматики происходит истощение антиноцицептивной активности серотонинергической церебральной системы (особенно при рецидивах заболевания), периферическая сенситизация под воздействием эстрогенов. Кроме этого, эндометриоз вызывает выраженный рубцово-спаечный процесс в брюшной полости.

Для эндометриоза характерен ноцицептивный и нейропатический механизм боли [8]. Ноцицептивная боль формируется когда повреждающий ткань раздражитель действует на периферические болевые рецепторы. Она хорошо локализована, однако могут быть висцеральные боли, менее четко локализованные, а также отраженные боли; быстро регрессируют после прекращения действия повреждающего фактора и проведения курса лечения болеутоляющими средствами; длительно продолжающееся периферическое раздражение может привести к дисфункции центральных ноцицептивных и антиноцицептивных систем на спинальном и церебральном уровнях. Основой нейропатической центральной боли при эндометриозе является периферическая сенситизация. Она возникает в результате повреждения или изменений в периферической и/или центральной нервной системе, имеет персистирующий характер, может сочетаться с вегетативными симптомами, чаще характеризуется как жгучая, колющая, ноющая, стреляющая; возможны парестезии, невралгия, гиперестезия, аллодиния, гипералгезия; лечение анальгетиками, как правило, не купирует эту боль. Нейропатический характер хронической боли имеет наиболее тяжелое клиническое течение и резистентность к терапии [4,9,10,11, 12,13].

В настоящее время отмечается значительный интерес к изучению функциональных эффектов мелатонина и его роли в формировании соматической патологии человека [14]. Хронические болевые синдромы практически всегда сопряжены с нарушением биологических ритмов [15]. Мелатонин (N-ацетил-5-метокситриптамиин) впервые обнаружен в 1958 г. в пинеальной железе. Представляет собой индольное соединение и вырабатывается эпифизом, сетчаткой и кишечником. Синтез мелатонина в эпифизе осуществляется наступлением темноты и снижается в светлую фазу суток. Как известно, мелатонин обладает большим спектром биологической активности: он отвечает в организме за регуляцию ночного сна, циркадного ритма, является нейропротектором, нейрорегулятором, антиоксидантом, иммуномодулятором, участвует в созревании и развитии половых органов, пигментном обмене, оказывает антигонадотропное, антиэстрогенное, онкостатическое действие, отвечает за пролиферацию и дифференцировку клеток, стабилизацию психической деятельности [16, 17, 18, 19].

Хорошо изучены его хронобиологические свойства и способность регулировать циркадный ритм [20,21,22,23]. Циркадные ритмы связаны с физиологическими процессами в организме: цикл сон—бодрствование, регуляция температуры тела, секреция гормонов, деление и пролиферация клеток, функционирование желудочно-кишечного тракта и др. За регуляцию циркадных ритмов отвечают супрахиазматические ядра гипоталамуса. Биологические ритмы присутствуют на всех уровнях организации живой природы: от однокле-

точных до биосферы. Они являются важнейшим механизмом регуляции функций организма, обеспечивая гомеостаз, динамическое равновесие и процессы адаптации в биологических системах. Обнаружены биологические ритмы чувствительности организмов к действию факторов химической (среди них лекарственные средства) и физической природы. Закономерности биологических ритмов учитывают при профилактике, диагностике и лечении заболеваний. Нарушения циркадных ритмов могут приводить к ряду патологических состояний, в тоже время, подавляющее большинство заболеваний могут вызывать их десинхронизацию.

Боль – стресс, проявлением которого является среди прочего дезорганизация биологических ритмов разного периода: нарушение суточного периодизма (цикла покой-активность), формирование расстройства ночного сна при острой и хронической боли. Мелатонин способен купировать боль, устраняя дизритмию путем прямого влияния на супрахиазматические ядра гипоталамуса, а также восстанавливая ночной сон и ограничивая тревожное состояние. При этом происходит стабилизация психического состояния, естественное повышение болевого порога. Таким образом, анальгетический эффект мелатонина обусловлен нормализацией циркадных ритмов, улучшением сна и адаптивных возможностей организма, снижением выраженности тревоги и вегетативных реакций, а также непосредственным влиянием на структуру головного мозга, ответственные за восприятие и контроль боли [24, 25, 26, 27, 28].

Кроме этого рецепторы мелатонина (MT1 и MT2), представленные в таламусе, гипоталамусе, передней доле гипофиза, задних рогах спинного мозга, спино - тригеминальном пути, ядрах тройничного нерва, в структурах центральной нервной системы, участвуют в ноцицептивной передаче болевого сигнала. Мелатонин оказывает влияние на спинальные и церебральные механизмы передачи и переработки боли, активизирует калиевые каналы и ингибирует кальциевые, усиливает экспрессию опиоидных пептидов, увеличивает концентрацию ГАМК. Периферические клеточные механизмы обезболивающего действия мелатонина осуществляются за счет противовоспалительного действия (снижает уровень оксида азота (NO) и малонового диальдегида (MDA), иммуномодулирующего (повышение активности Т-лимфоцитов, снижение циклооксигеназы-2, ПГ; 5LOX в В лимфоцитах), антиоксидантного действия. Мелатонин подавляет активность мозгового нейротрофического фактора и местных факторов роста нервов. Экспериментальные и клинические исследования показали эффективность мелатонина как при ноцицептивной, так и нейропатической боли [15,16,17,27,28,30,31, 32,33,34 35,36,37].

Применение мелатонина эффективно у пациенток с эндометриозом, характеризующимся болевым синдромом и бесплодием. При этом мелатонин назначался как дополнение к стандартным схемам лечения, так и в качестве монотерапии [23, 27,28,38, 39].

**Цель исследования:** изучить особенности уровня мелатонина при разном характере болевого синдрома и хронобиологическом типе женщин с эндометриозом яичников.

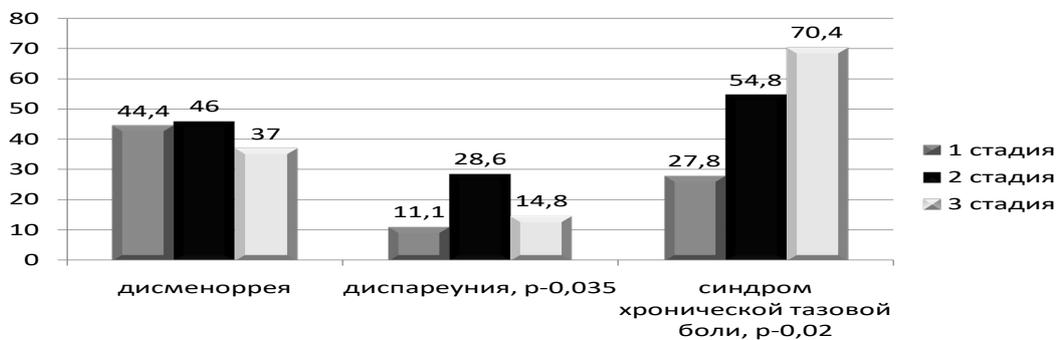
**Материалы и методы.** Проведено проспективное когортное исследование в Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ МЗ РФ (2019-2020г). Основную группу составили пациентки с эндометриозом яичников (ЭЯ) (n=62), поступавшие в гинекологическое отделение для проведения лечебно-диагностической лапароскопии. Стадию эндометриоза определяли в соответствии с классификацией Л.В. Адамян(1998г): 1 стадия n= 18 пациенток, 2 стадия n= 29, 3 стадия n=15 (с 4 стадией пациенток не было). Все женщины были репродуктивного возраста (средний возраст  $34,5 \pm 2,5$ ). Уровень 6-COMT определяли методом иммуноферментного анализа (ELISA). Забор мочи проводили с 23.00 до 7.00ч., т.к.уровень 6-COMT в данной порции мочи отражает ночное содержание мелатонина в крови, измеренное в 2 ча-

са ночи [40] Степень тяжести боли определяли с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Качественные особенности боли оценивали с помощью опросника Мак-Гилла (сенсорная шкала). Для определения хронобиологического типа женщин использовали тест Хорна-Остберга (в модификации проф. С.И. Степановой). Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета программ IBM SPSS Statistics 19.

**Результаты.** Наличие боли отметили 47 (75,8%) женщин с ЭЯ. Среди них легкая степень выраженности боли была у 10 (21,2%), умеренная – у 31 (65,9%), тяжелая – у 7 (14,8%) женщин.

Рисунок 1. Характер болевого синдрома при различных стадиях эндометриоза яичников

### ХАРАКТЕР БОЛИ



Дисменоррея и диспареуния одинаково часто встречались у женщин с разными стадиями ЭЯ. Так дисменоррея была при 1 стадии у 44,4%, при 2 стадии у 46%, при 3 стадии у 37%; диспареуния – у 11,1%, 28,6%, 14,8% соответственно. Хроническая тазовая боль (ХТБ) встречалась более чем у половины женщин со 2 и 3 стадиями ЭЯ: при 1 стадии у 27,8%, при 2 стадии у 54,8%, при 3 стадии у 70,4% женщин. ( Рисунок 1). При наличии дисменореи пациентки отмечали преимущественно умеренную боль (ВАШ 4-7 баллов) – 55%, при диспареунии – легкую (ВАШ 1-3 балла) – 75%, при ХТБ – также умеренную (ВАШ 4-7 баллов) – 65%. Болевые ощущения пациенток с ЭЯ в 16 (35%) случаях соответствовали ноцицептивной боли (ноющая, тянущая, распирающая боль без четких границ); в 31 (65,9%) случае – нейропатической (стреляющие, колющие, сжимающие, аллодиния).

Более половины женщин с ЭЯ относились к промежуточному хронобиологическому типу: 1 стадия – 75%, 2 стадия – 80,6%, 3 стадия – 58,3%. Реже встречались умеренно утренний тип и умеренно-вечерний тип. При этом женщин с умеренно-утренним и умеренно-вечерним хронотипами было достоверно меньше при 2 стадии в сравнении с 3 ( $p_{2-3}=0,048$ ,  $p_{2-3}=0,037$ ) (рисунок 2).

Рисунок 2. Хронотип женщин при различных стадиях эндометриоза яичников.

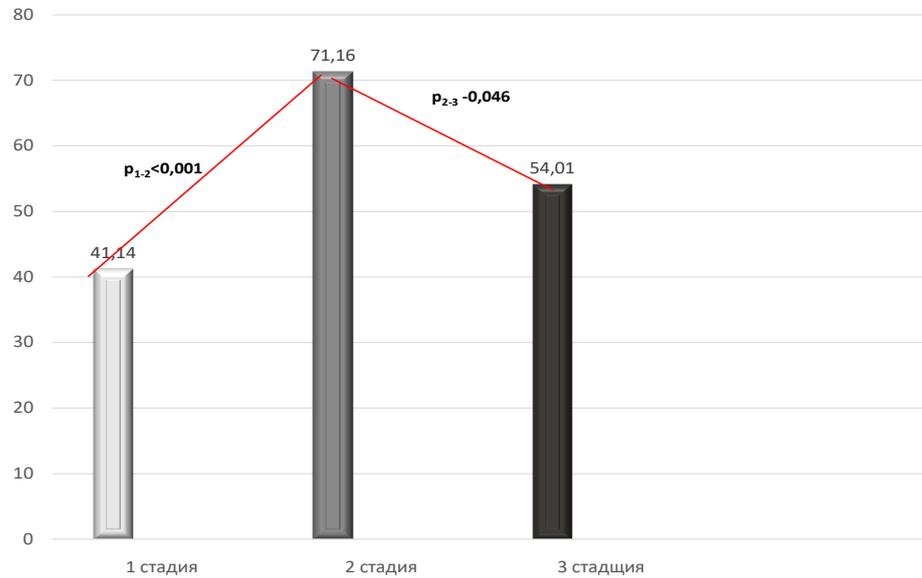


Далее исследован уровень мелатонина у пациенток с ЭЯ. Результаты представлены на рисунке 3.

Уровень ночного мелатонина был значительно выше при 2 стадии ЭЯ в сравнении с 1 и 3 стадиями: 1 стадия – 41,14 нг/мл, 2 стадия – 71,16 нг/мл, 3 стадия – 54,01 нг/мл ( $p_{1-2} < 0,001$ ,  $p_{2-3} = 0,046$ ).

Рисунок 3. Уровень мелатонина (нг/мл) при различных стадиях эндометриоза яичников.

## УРОВЕНЬ МЕЛАТОНИНА (нг/мл)



Результаты анализа уровня мелатонина при разном характере боли и в зависимости от стадии ЭЯ представлены в таблице 1.

Таблица 1 Уровень мелатонина (нг\мл) в зависимости от стадии эндометриоза и болевого синдрома.

Показатель	Дисменоррея		P, значимость (Манна-Уитни)	Диспареуния		P, значимость (Манна-Уитни)
	+	-		+	-	
1 стадия	51,39 $\pm$ 3,10	34,88 $\pm$ 7,30	0,093	47,96 $\pm$	42,45 $\pm$ 4,95	0,874
2 стадия	67,23 $\pm$ 16,03	51,70 $\pm$ 4,39	0,904	66,16 $\pm$ 0,98	55,91 $\pm$ 8,11	0,984
3 стадия	64,98 $\pm$ 12,01	44,14 $\pm$ 5,19	0,292	42,02 $\pm$ 10,31	53,57 $\pm$ 6,49	0,394
P, значимость (Краскелла-Уоллеса, Манна-Уитни)	0,530 P <sub>1-2</sub> 0,984 P <sub>2-3</sub> 0,336 P <sub>1-3</sub> 0,248	0,235 P <sub>1-2</sub> 0,081 P <sub>2-3</sub> 0,727 P <sub>1-3</sub> 0,232		0,915 P <sub>1-2</sub> 0,790 P <sub>2-3</sub> 0,720 P <sub>1-3</sub> 1	0,327 P <sub>1-2</sub> 0,254 P <sub>2-3</sub> 0,508 P <sub>1-3</sub> 0,154	

Как видно из представленных данных, уровень мелатонина не зависел от стадии ЭЯ и характера болевого синдрома.

Далее уровень мелатонина был исследован у женщин с ЭЯ в зависимости от наличия и характера боли, а также хронобиологического типа (таблица 2).

При умеренно-утреннем хронотипе дисменорея присутствовала во всех случаях, а уровень мелатонина был самый низкий (28,6 нг/мл); у женщин умеренно-вечернего и промежуточного типов уровень мелатонина был выше, чем при умеренно-утреннем. При диспареунии уровень мелатонина был низкий у женщин, относящихся к хронотипу умеренно-утренний или умеренно-вечерний и выше при промежуточном хронотипе. При хронической тазовой боли самый низкий уровень мелатонина был у женщин с умеренно-утренним хронотипом.

Таблица 2 Уровень мелатонина (нг\мл) в зависимости от хронотипа и болевого синдрома

Хронотип	Дисменорея		Р, значимость(Манна-Уитни)	Диспареуния		Р, значимость(Манна-Уитни)
	+	-		+	-	
Умеренноутренний-2	28,47+12,33			22,57+18,77	50,78+110,51	0,043
Промежуточный-3	56,35+1,61	47,52+3,16	0,021*	52,64+5,06	50,58+2,34	0,394
Умеренно-вечерний-4	45,98+8,79	55,09+3,74	0,909	29,16+16,91	57,10+1,91	0,030
Р, значимость (Краскела-Уоллеса, Манна-Уитни)	0,048* P <sub>2-3</sub> 0,011* P <sub>2-4</sub> 0,138 P <sub>3-4</sub> 0,504	0,356		0,144 P <sub>2-3</sub> 0,050* P <sub>2-4</sub> 0,563 P <sub>3-4</sub> 0,030*	0,554 P <sub>2-3</sub> 0,972 P <sub>2-4</sub> 0,769 P <sub>3-4</sub> 0,267	

При проведении корреляционного анализа уровня мелатонина и различных проявлений болевого синдрома у женщин с ЭЯ во всех случаях получены отрицательные корреляции: между уровнем мелатонина и дисменореей ( $r=0,023$ ,  $p=0,034$ ), уровнем мелатонина и диспареунией ( $r=0,048$ ,  $p=0,005$ ), уровнем мелатонина и хронической тазовой болью ( $r=0,198$ ,  $p=0,042$ ).

**Заключение.** Изменение уровня мелатонина при эндометриозе яичников в большей степени зависит от хронотипа женщин, чем от стадии заболевания. Наиболее низкие значения мелатонина наблюдаются у женщин хронотипа умеренно-утренний или умеренно-вечерний. Хронобиологический тип, вероятно, следует учитывать при назначении мелатонина в комплексной терапии ЭЯ. При этом назначение мелатонина наиболее эффективно

у женщин с хронобиологическим типом умеренно-утренний или умеренно-вечерний и, вероятно, менее эффективно у женщин с промежуточным хронотипом.

### Список литературы.

1. Адамян Л.В. Эндометриозы : рук. для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков, Е.Н. Андреева. – 2-е изд. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
2. Fraser I.S. Mysteries of endometriosis pain: Chien-Tien Hsu Memorial Lecture 2009 / I.S. Fraser // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. – 2010. – Vol.36, №1. – P. 1-10.
3. Яроцкая Е.Л. Особенности тактики ведения гинекологических больных, страдающих тазовыми болями / Е.Л. Яроцкая, Л.В. Адамян // *Проблемы репродукции*. – 2003. – №3. – С. 17-26.
4. Куценко И.И. Повышение эффективности лечения рецидивов хронической тазовой боли при перитонеальном эндометриозе / И.И. Куценко, Р.А. Гукеев, Е.И. Кравцова, С.К. Батмен // *Главный врач Юга России*. – 2019. – №2(66). – С. 17-19.
5. Беда Ю.В. Психосоматические механизмы болевого синдрома при эндометриозе : специальность 14.00.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Беда Юлия Владимировна. – Ижевск, 1999. – 21 с.
6. Тимофеева Ю.С. Анализ проявлений болевого синдрома при наружном генитальном эндометриозе I-III стадий / Ю.С. Тимофеева, А.В. Волчек, В.М. Кулешов, И.О. Маринкин, С.В. Айдагулова // *Акушерство и гинекология*. – 2019. – №11. – С. 129-135.
7. Кузнецов Д.Е. Дифференцированная терапия инфильтративного эндометриоза и синдрома хронической тазовой боли в зависимости от вегетативного статуса пациенток / Д.Е. Кузнецов, С.В. Прокопенко, Т.А. Макаренко, Е.Г. Шанина, Н.В. Сизых // *Проблемы репродукции*. – 2018. – Т.24, №6. – С. 121-131.
8. Ростовцева О.О. Клинико-морфологические особенности хронической тазовой боли при наружном генитальном эндометриозе : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология» : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ростовцева Оксана Олеговна. – М., 2011. – 24 с.
9. Ефименко Т.О. Клинико-лабораторные детерминанты эффективности комбинированного лечения хронической тазовой боли при различных формах генитального эндометриоза : специальность 14.01.01 «Акушерство и гинекология»: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ефименко Татьяна Олеговна. – СПб., 2016. – 23 с.
10. Адамян Л.В. Роль цитокинов в клинике наружного генитального эндометриоза и хронической тазовой боли / Л.В. Адамян, М.М. Сонова, К.Н. Арсланян, О.Н. Логина // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2020. – Т.19, №1. – С. 5-11.
11. Simoens S. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres / S. Simoens, G. Dunselman, C. Dirksen, L. Hummelshoj, A. Bokor, I. Brandes, V. Brodzky, M. Canis, G.L. Colombo, T. DeLeire, T. Falcone, B. Graham, G. Halis, A. Horne, O. Kanj, J.J. Kjer, J. Kristensen, D. Lebovic, M. Mueller, P. Vigano, M. Wullschleger, T. D'Hooghe // *Human Reproduction*. – 2012. – Vol.27, №5. – P. 1292-1299.
12. Овакимян А.С. Болевой синдром при эндометриозе: клинико-морфологические и молекулярные механизмы / А.С. Овакимян, Л.В. Адамян, Е.А. Коган, И.Ф. Козаченко, Д.Н. Чернов, К.Н. Арсланян // *Проблемы репродукции*. – 2015. – №6. – С. 31-38.

13. Данилов А.Б. Ноцицептивная и нейропатическая боль / А.Б. Данилов. – Текст: электронный // Боль: информационный портал [сайт]. – URL: <http://www.paininfo.ru/practitioner/neurology/common/nnpain> (дата обращения : 20.10.2022).
14. Курганова Ю.М. Мелатонин и боль / Ю.М. Курганова, Д.В. Горячев, А.Б. Данилов // *Manage pain*. – 2014. – №1. – С. 50-56.
15. Курганова Ю.М. Мелатонин при хронических болевых синдромах / Ю.М. Курганова, А.Б. Данилов // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2015. – №10, вып. 2. – С. 47-54.
16. Ярмолинская М.И. Генитальный эндометриоз. Различные грани проблемы / М.И. Ярмолинская, Э.К. Айламазян. – СПб.: Эко-Вектор, 2017. – 615 с.
17. Pandi-Perumal S.R. Melatonin: Nature's most versatile biological signal? / S.R. Pandi-Perumal, V. Srinivasan, G.J.M. Maestroni, D.P. Cardinali, B. Poeggeler, R. Hardeland // *FEBS Journal*. – 2006. – Vol.273. – P. 2813-2838.
18. Арушанян Э.Б. Обезболивающие свойства эпифизарного гормона мелатонина / Э.Б. Арушанян // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2021. – Т.75, №8. – С. 44-48.
19. Ярмолинская М.И. Мелатонин и генитальный эндометриоз – новые возможности терапии / М.И. Ярмолинская, Д.В. Зайцев, С.Ш. Тхазаплизева // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2015. – Т.64, вып.1. – С. 67-75.
20. Guney M. Regression of endometrial explants in a rat model of endometriosis treated with melatonin / M. Guney, B. Oral, N. Karahan, T. Mungan // *Fertility and Sterility*. – 2008. – Vol.89. – P. 934-942.
21. Toffol E. Melatonin in perimenopausal and postmenopausal women: associations with mood, sleep, climacteric symptoms, and quality of life / E. Toffol, N. Kalleinen, J. Haukka, O. Vakkuri, T. Partonen, P. Polo-Kantola // *Menopause*. – 2013. – Vol.21, №15. – P. 493-500.
22. Romeu L.R.G. Effects of melatonin on histomorphology and on the expression of steroid receptors, VEGF, and PCNA in ovaries of pinealectomized female rats / L.R.G. Romeu, E.L.A. Motta, C.C. Maganhin, C.T.F. Oshima, M.C. Fonseca, K.F. Barrueco, R.S. Simões, R. Pellegrino, E.C. Baracat, J.M. Soares-Junior // *Fertility and Sterility*. – 2011. – Vol. 95, №4. – P. 1379-1384.
23. Радзинский В.Е. О роли мелатонина в оптимизации исходов вспомогательных репродуктивных технологий / В.Е. Радзинский, К.С. Ермоленко, Р.С. Рапопорт // *Доктор.ру*. – 2014. – №8 (96), часть I. – С. 35-38.
24. Deshmukh V.D. Retino-hypothalamic-pineal hypothesis in the pathophysiology of primary headaches / V.D. Deshmukh // *Medical Hypotheses*. – 2006. – Vol.66. – P. 1146-1151.
25. Lutsch E.F. Light reversal of a morphine-induced analgesia susceptibility rhythm in mice / E.F. Lutsch, R.W. Morris // *Experientia*. – 1971. – Vol.27, №6. – P. 420-421.
26. Lakin M.L. Involvement of the pineal gland and melatonin in murine analgesia / M.L. Lakin, C.H. Miller, M.L. Stott, W.D. Winters // *Life Sciences*. – 1981. – Vol.29, №24. – P. 2543-2551.
27. Esposito E. Melatonin reduces hyperalgesia associated with inflammation / E. Esposito, I. Paterniti, E. Mazzon, P. Bramanti, S. Cuzzocrea // *Journal of Pineal Research*. – 2010. – Vol.49, №4. – P. 321-331.
28. Mantovani M. Melatonin exerts an antidepressant-like effect in the tail suspension test in mice: evidence for involvement of N-methyl-D-aspartate receptors and the L-argininenitric oxide pathway / M. Mantovani, R. Pertile, J.B. Calixto, A.R.S. Santos, A.L.S. Rodrigues // *Neuroscience Letters*. – 2003. – Vol.343, №1. – P. 1-4.

29. Wilhelmsen M. Analgesic effects of melatonin: a review of current evidence from experimental and clinical studies / M. Wilhelmsen, I. Amirian, R.J. Reiter, J. Rosenberg, I. Gögenur // *Journal of Pineal Research*. – 2011. – Vol.51, №3. – P. 270-277.
30. Tu Y. Effects of intrathecal injections of melatonin analogs on capsaicin-induced secondary mechanical allodynia and hyperalgesia in rats / Y. Tu, R.Q. Sun, W.D. Willis // *Pain*. – 2004. – Vol.109, №3. – P. 340-350.
31. Paul S. Melatonin protects against endometriosis via regulation of matrix metalloproteinase-3 and an apoptotic pathway / S. Paul, P. Bhattacharya, P. Das Mahapatra, S. Swarnakar // *Journal of Pineal Research*. – 2010. – Vol.49, №2. – P. 156-168.
32. Golombek D.A. Time dependent melatonin analgesia in mice: inhibition by opiate or benzodiazepine antagonism / D.A. Golombek, E. Escobar, L.J. Burin, M.G. De Brito Sánchez, D.P. Cardinali // *European Journal of Pharmacology*. – 1991. – Vol.194. – P. 25-30.
33. Yu C.X. The analgesic effects of peripheral and central administration of melatonin in rats / C.X. Yu, B. Zhu, S.F. Xu, X.D. Cao, G.C. Wu // *European Journal of Pharmacology*. – 2000. – Vol.403. – P. 49-53.
34. El-Shenawy S.M. Studies on the anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of melatonin in the rat / S.M. El-Shenawy, O.M. Abdel-Salam, A.R. Baiuomy, S. El-Batran, M.S. Arbid // *Pharmacological research*. – 2002. – Vol.46, №3. – P. 235-243.
35. Ulugol A. Antihyperalgesic, but not antiallodynic, effect of melatonin in nerve-injured neuropathic mice: Possible involvements of the L-arginine-NO pathway and opioid system / A. Ulugol, D. Dokmeci, G. Guray, N. Sapolyo, F. Ozyigit, M. Tamer // *Life Sciences*. – 2006. – Vol.78, №14. – P. 1592-1597.
36. Masruha M.R. Low urinary 6-sulphatoxy-melatonin concentrations in acute migraine / M.R. Masruha, D.S. de Souza Viera, T.S. Minett, J. Cipolla-Neto, E. Zukerman, L.C. Pereira Vilanova, M.F. Prieto Peres // *The Journal of Headache and Pain*. – 2008. – Vol.9. – P. 221-234.
37. Peres M.F. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention / M.F. Peres, E. Zukerman, F. da Cunha Tanuri, F.R. Moreira, J. Cipolla-Neto // *Neurology*. – 2004. – Vol.63. – P. 757.
38. Патент №2693050 Российская Федерация. Способ лечения наружного генитального эндометриоза : №2018132521 : заявл. 11.09.2018: опубл. 01.07.2019 / Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Тхазаплизева С.Ш.
39. Ермоленко К.С. Современное состояние проблемы реализации фертильной функции женщин позднего репродуктивного возраста / К.С. Ермоленко, В.Е. Радзинский, С.И. Раппорт // *Клиническая медицина*. – 2016. – Т.94, №1. – С. 10-15.
40. Кветная Т.В. Мелатонин – нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии / Т.В. Кветная, И.В. Князькин, И.М. Кветной. – СПб.: Деан, 2005. – 142 с.

**Сведения об авторах.**

1. Качурина М.С., врач акушер-гинеколог гинекологического отделения Клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Челябинск. Ул. Черкасская, д.2, корпус 6, Тел. +79028621525, электронная почта masha.kachurina@mail.ru;
2. Зайнетдинова Л.Ф., д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, электронная почта masha.kachurina@mail.ru;
3. Куренков Е.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой анатомии и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, электронная почта masha.kachurina@mail.ru; ;

4. Правдин Е.В., д.м.н., зав. гинекологическим отделением Клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, электронная почта [masha.kachurina@mail.ru](mailto:masha.kachurina@mail.ru);
5. Коряшкина А.В., к.м.н., врач акушер-гинеколог гинекологического отделения Клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, электронная почта [masha.kachurina@mail.ru](mailto:masha.kachurina@mail.ru);
6. Мякишев К.И., врач акушер-гинеколог гинекологического отделения Клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, электронная почта [masha.kachurina@mail.ru](mailto:masha.kachurina@mail.ru);
7. Игенбаева Е.В., к.м.н., врач акушер-гинеколог гинекологического отделения Клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, электронная почта [masha.kachurina@mail.ru](mailto:masha.kachurina@mail.ru);
8. Козырев И.С., врач акушер-гинеколог гинекологического отделения Клиники ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, электронная почта [masha.kachurina@mail.ru](mailto:masha.kachurina@mail.ru);

УДК 618.3-008.6-06

### ПРЕЭКЛАМПСИЯ СЕГОДНЯ: АНАЛИЗИРУЕМ ФАКТОРЫ РИСКА

Рябикина М.Г.<sup>2</sup>, Сяндюкова Е.Г.<sup>1</sup>, Чулков В.С.<sup>1</sup>, Медведев Б.И.<sup>1</sup>, Узлова Т.В.<sup>1,2</sup>, Динер Н.М.<sup>2</sup>, Филиппова Н.А.<sup>1</sup>, Яковлева Ю.А.<sup>1</sup>, Михайловская Т.С.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия

<sup>2</sup> - Клиника Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Россия

### PREECLAMPSIA TODAY: ANALYZING RISK FACTORS

Ryabikina M.G.<sup>2</sup>, Syundyukova E.G.<sup>1</sup>, Chulkov V.S.<sup>1</sup>, Medvedev B.I.<sup>1</sup>, Uzlova T.V.<sup>1,2</sup>, Diner N.M.<sup>2</sup>, Fillipova N.A.<sup>1</sup>, Yakovleva Yu.A.<sup>1</sup>, Mikhailovskaya T.S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> South Ural State Medical University, Russia

<sup>2</sup> Clinic of the South Ural State Medical University, Russia

**Аннотация. Цель исследования:** на основании изучения особенности семейного и личного анамнеза женщин с преэклампсией выделить наиболее значимые факторы риска данной патологии. **Материал и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование методом сплошной выборки историй родов 95 женщин, которые были родоразрешены в Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (г. Челябинск) в 2021 году. Изучены семейный и личный анамнез женщин, исходы беременности (результаты получены методом анализа медицинской документации: диспансерная книжка беременной женщины, история родов). **Результаты и выводы.** Преэклампсия ассоциирована с отягощенным по избыточной массе тела/ ожирению семейным анамнезом, низким социально-экономическим статусом (среднее образование, статус безработная), наличием у женщины в прошлом преэклампсии, хронической артериальной гипертензии и избыточной массы тела / ожирения. Протективным фактором оказалось наличие статуса служащая. При использовании анамнестической шкалы прогноза преэклампсии (NICE, 2019 г.) частота правильного прогноза преэклампсии составила 59,1% (для тяжелой преэклампсии 50%), ложноположительного - 44,8%, ложноотрицательного – 40,9% (при тяжелой преэклампсии –50%). Отмечена низкая частота профилактики преэклампсии в группе высокого риска – 56,4%.

**Ключевые слова:** преэклампсия; профилактика преэклампсии; факторы риска; прогноз преэклампсии.

**Abstract. The aim** of the study is to based on the study of the features of the family and personal history of women with preeclampsia, to identify the most significant risk factors for this pathology. **Material and methods.** A retrospective cohort study was conducted using the method of continuous sampling of birth histories of 95 women who were delivered in the Clinic of the South Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Chelyabinsk) in 2021. The family and personal anamnesis of women, pregnancy outcomes were studied (the results were obtained by analyzing medical documentation: the dispensary book of a pregnant woman, the history of childbirth). **Results and conclusions.** Preeclampsia is associated with a family history of overweight/obesity, low socioeconomic status (secondary education, unemployed status), a woman's past preeclampsia, chronic arterial hypertension, and overweight/obesity. A protective factor was the status of an employee. Using the Preeclampsia Prediction History Scale (NICE, 2019), the rate of correct preeclampsia prediction was 59.1% (50% for severe preeclampsia), 44.8% false positive, and 40.9% false negative (50% for severe preeclampsia). ). A low frequency of prevention of preeclampsia in the high-risk group was noted - 56.4%.

**Keywords:** preeclampsia; prevention of preeclampsia; risk factors; prognosis of preeclampsia.

**Актуальность.** По данным зарубежных авторов артериальная гипертензия (АГ) во время беременности встречается в 5,2–8,2% случаев [8]. Ежегодно преэклампсия становится причиной более 70000 материнских и 500000 перинатальных случаев летальности [5]. Частота АГ при беременности в Российской Федерации в 2018 году на 1000 родов составила 46,9, при этом умеренной преэклампсии - 27,4, тяжелой - 8,4 и эклампсии - 0,12 соответственно. В структуре причин материнской смертности гипертензивные расстройства при беременности по данным Минздрава России ежегодно занимают 3-4 место [1]. Кроме того, многочисленные исследования доказали связь между АГ во время беременности и повышением рисков реализации в более позднем возрасте таких хронических инфекционных заболеваний, как сердечно-сосудистые, цереброваскулярные, метаболические патологии, хроническая болезнь почек [2, 4, 6, 7]. Таким образом, преэклампсия остается одной из основных причин материнской и перинатальной заболеваемости и летальности, что определяет медико-социальную значимость проблемы. Однако недостаточность понимания патогенеза этой патологии значительно ограничивает разработку эффективных предиктивных и профилактических мероприятий.

**Цель исследования:** на основании изучения особенности семейного и личного анамнеза женщин с преэклампсией выделить наиболее значимые факторы риска данной патологии.

**Материалы и методы.** Проведено ретроспективное когортное исследование методом сплошной выборки историй родов 95 женщин, которые были родоразрешены в Клинике ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России (г. Челябинск) в 2021 году. Критериями включения в исследование явились диспансерное наблюдение в женской консультации, наличие медицинской документации. В контрольную группу 1 были включены 29 женщин, течение беременности которых не осложнилось преэклампсией (ацетилсалициловую кислоту на сроке 12-16 недель не получали), группу 2 составили 32 беременные с умеренной преэклампсией, группу 3 – 34 пациентки с тяжелой преэклампсией. Изучены семейный и личный анамнез женщин, исходы беременности (результаты получены методом анализа медицинской документации: диспансерная книжка беременной женщины, история родов). Диагноз, классификации нозологий акушерской патологии устанавливались согласно действующим клиническим рекомендациям ([https://cr.minzdrav.gov.ru/clin\\_recomend](https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend)). Статистические методы исследования выполнены с помощью лицензионного статистического пакета программ SPSS Statistica for Windows 17.0. Категориальные переменные представлены в виде частот (%), а непрерывные переменные – в виде медианы и межквартильного размаха [(Me (Q1-Q3)]. Межгрупповые различия оценивали с помощью критериев Манна-Уитни, хи-квадрата Пирсона. Проводился расчет показателя относительного риска с 95% доверительным интервалом [OR (95% ДИ)]. Значение  $p \leq 0,05$  принималось статистически значимым.

**Результаты.** Возраст женщин, участвовавших в исследовании, статистически не отличался (1 группа 31 (27-34,5) год; 2 группа 30 (27-4,75); 3 группа 33 (26-37)). При анализе социально-экономического статуса выявлено, что женщины с умеренной преэклампсией достоверно чаще в сравнении с группой контроля имели среднее образование (40,62% против 13,8%,  $p_{1-2}=0,019$ ) и являлись домохозяйками (34,4% против 13,8%;  $p_{1-2}=0,064$ ). В группе контроля основная когорта беременных оказалась служащими (79,3%) (группа 2 - 53,1%,  $p_{1-2}=0,032$ ; группа 3 - 52,95,  $p_{1-3}=0,029$ ), чаще с высшим образованием (79,3% против 59,4%;  $p_{1-2}=0,096$ ). Отмечена тенденция к более частой зависимости от никотина у пациенток с преэклампсией (1 группа - 0 случаев; 2 группа - 9,4%; 3 группа - 5,9%;  $p_{1-2}=0,094$ ). При оценке частоты употребления алкоголя у женщин контрольных и клинических групп значимых отличий не получено.

Семейный анамнез женщин с преэклампсией в сравнении с группой контроля был чаще отягощен наличием у родственников 1 линии метаболического синдрома и его компонентов: избыточная масса тела / ожирение (1 группа - 31%; 2 группа - 65,6%; 3 группа - 47,1%;  $p_{1-2}=0,006$ ) и сахарный диабет (1 группа - 6,9%; 2 группа - 28,1%; 3 группа - 29,4%;  $p_{1-2}=0,031$ ;  $p_{1-3}=0,023$ ). Частота встречаемости артериальной гипертензии в разных группах оказалось статистически сопоставимой. Семейная история пациенток с тяжелой преэклампсией в сравнении со 2 группой оказалась чаще ассоциирована со случаями ранних (до 60 лет) венозных тромбоэмболических осложнений (23,5%;  $p_{2-3}=0,015$ ) и онкологических заболеваний (11,8%;  $p_{2-3}=0,046$ ).

При анализе структуры нозологий соматической патологии оказалось, что у женщин с преэклампсией чаще встречались избыточная масса тела/ожирение (1 группа – 31%; 2 группа - 62,5%; 3 группа - 52,9%;  $p_{1-2}=0,014$ ;  $p_{1-3}=0,082$ ) и хроническая артериальная гипертензия (1 группа – 10,3%; 2 группа – 43,8%; 3 группа – 44,1%;  $p_{1-2}=0,003$ ;  $p_{1-3}=0,003$ ). Действительно, в клинических группах в сравнении с группой контроля были выше показатели индекс массы тела (1 группа - 25,44 (21,68-29,99) кг/м<sup>2</sup>, 2 группа - 29,01 (22,44-33,68); 3 группа - 25,44 (21,68-29,99);  $p_{1-2}=0,002$ ,  $p_{1-3}=0,043$ ) и уровень исходного систолического (САД) (1 группа - 110 (110-120) мм. рт. ст.; 2 группа - 120 (120-140); 3 группа - 120 (110-142,5);  $p_{1-2}<0,001$ ,  $p_{1-3}=0,003$ ) и диастолического артериального давления (ДАД) до беременности (1 группа - 70 (70-80) мм. рт. ст.; 2 группа - 80 (80-90); 3 группа - 80 (70-90);  $p_{1-2}<0,001$ ;  $p_{1-3}<0,001$ ). Кроме того, заболевания органов дыхания (1 группа – 3,4%; 2 группа – 21,9%; 3 группа – 17,6%;  $p_{1-2}=0,034$ ) чаще выявлялись у пациенток с умеренной преэклампсией.

Повторнобеременные первородящие женщины чаще встречались в 3 группе (1 группа - 13,7%; 2 группа - 6,3%; 3 группа - 26,5%;  $p_{2-3}=0,028$ ). В анамнезе у пациенток с тяжелой преэклампсией частота преждевременных родов (1 группа - 10,3%; 2 группа - 3,1%; 3 группа - 23,5%;  $p_{2-3}=0,015$ ), операций кесарево сечение (2 группа - 9,4%; 3 группа - 32,4%;  $p_{2-3}=0,022$ ), рождения маловесного ребенка (1 группа - 6,9%; 2 группа - 0; 3 группа - 20,6%;  $p_{2-3}=0,006$ ) была больше, а срочных родов - меньше (1 группа - 20,6%; 2 группа - 44,8%; 3 группа - 46,9%;  $p_{1-3}=0,04$ ,  $p_{2-3}=0,044$ ) в сравнении с другими группами. Обращает внимание, что случаи гипертензивных расстройств во время прошлых беременностей встречались только у пациенток 2 и 3 групп, причем чаще у женщин с тяжелой преэклампсией (1 группа - 0; 2 группа - 15,6%; 3 группа - 26,5%;  $p_{1-2}=0,026$ ;  $p_{1-3}=0,002$ ). При изучении частоты искусственных (1 группа - 27,6%; 2 группа - 25%; 3 группа - 20,6%) и

самопроизвольных (1 группа - 20,7%; 2 группа - 21,9%; 3 группа - 29,4%) прерываний беременности в анамнезе женщин изучаемой когорты достоверных отличий не выявлено, однако отмечена тенденция к увеличению случаев выкидышей и неразвивающихся беременностей у пациенток с тяжелой преэклампсией. Бесплодие встречалось одинаково часто в разных группах обследованных.

Частота и структура гинекологических заболеваний в группах была одинакова, однако воспалительные заболевания органов малого таза (1 группа - 6,9%; 2 группа - 21,9%; 3 группа - 20,6%) и миома матки (1 группа - 6,9%; 2 группа - 12,5%; 3 группа - 20,6%) чаще регистрировались у пациенток, беременность в последующем осложнилось развитием преэклампсией. Отмечена тенденция к низкой частоте использования гормональных контрацептивов до настоящей беременности среди пациенток с преэклампсией, особенно тяжелой.

Прегравидарную подготовку получили половина женщин группы контроля (51,7%). Несмотря на наличие соматической патологии и отягощенного акушерского анамнеза, основная часть женщин с преэклампсией прегравидарную подготовку не проходили (2 группа - 28,1%, 3 группа - 35,3%;  $p_{1-2}=0,061$ ). Следует отметить, что беременность в программе экстракорпорального оплодотворения во всех группах встречалась одинаково часто (1 группа - 10,3%; 2 группа - 9,4%; 3 группа - 8,88%).

При оценке анамнестических факторов риска преэклампсии использована шкала прогноза Hypertension in pregnancy: diagnosis and management (NICE, 2019 г.) [9]. Аналогичная модель представлена в Клинических рекомендациях «Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия» (2016 г.) [3]. Наиболее значимыми предикторами преэклампсии оказались наличие преэклампсии в анамнезе, хроническая артериальная гипертензия, индекс массы тела  $35 \text{ кг/м}^2$  и более (таблица 1).

Таблица 1

Факторы риска развития преэклампсии (NICE, 2019 г.)  
контрольной и клинических групп, n (%)

	1 группа (n = 29)	2 группа (n = 32)	3 группа (n = 34)
Факторы высокого риска			
Преэклампсия в анамнезе	0	5 (15,6%) $p_{1-2}=0,026$	9 (26,5%) $p_{1-3}=0,002$
Хроническая болезнь почек	7 (24,1%)	6 (18,8%)	5 (14,7%)

Аутоиммунные заболевания (СКВ, АФС)	4 (13,8%)	1 (3,1%)	1 (2,9%)
Сахарный диабет	0	0	1 (2,9%)
Хроническая АГ	3 (10,3%)	14 (43,8%) $p_{1-2}=0,003$	15 (44,1%) $p_{1-3}=0,003$
Факторы умеренного риска			
Первобеременная	9 (31%)	14 (43,8%)	13 (38,2%)
Возраст 40 лет и более	1 (3,4%)	4 (12,5%)	1 (2,9%)
Перерыв между беременностями 10 лет и более	1 (3,4%)	4 (12,5%)	4 (11,8%)
Многоплодная беременность	0	1 (3,1%)	1 (2,9%)
Индекс массы тела 35 кг/м <sup>2</sup> и более	0	6 (18,8%) $p_{1-2}=0,014$	4 (11,8%)
Риски преэклампсии	13 (44,8%)	22 (68,8%)	17 (50%)
Прием аспирина в группе высокого риска		12 (54,5%)	10 (58,8%)
Эффективность прогноза преэклампсии			
Ложноположительный прогноз преэклампсии	13 (44,8%)		
Правильный прогноз преэклампсии		22 (68,8%)	17 (50%)
		39 (59,1%)	
Ложноотрицательный прогноз преэклампсии		10 (31,2%)	17 (50%)
		27 (40,9%)	

Обращает внимание, что достоверных отличий по результатам оценки факторов риска преэклампсии между группами не выявлено. Наиболее информативным оказался прогноз для женщин с умеренной преэклампсией (68,8%), при этом только половина женщин с реализовавшейся тяжелой преэклампсией были отнесены в группу высокого риска. Частота правильного прогноза преэклампсии оказалась 59,1% (для тяжелой преэклампсии только 50%), ложноположительного - 44,8%, ложноотрицательного – 40,9% (при тяжелой преэклампсии – 50%). Следует отметить, что частота использования ацетилсалициловой кислоты на сроке 12-16 недель для профилактики данной патологии в группе высокого риска оказалась достаточно низкой – 56,4%: 2 группа – 54,5%, 3 группа – 58,8%.

С целью выявления наиболее значимых предикторов манифестации преэклампсии по результатам настоящего исследования рассчитан показатель ОР (95% ДИ) (таблица 2).

Таблица 2

Вероятные факторы риска преэклампсии [ОР (95% ДИ)].

	Контроль (n = 29)	Преэклампсия (n = 66)	ОР 95% ДИ
Хроническая артериальная гипертензия	3 (10,3%)	29 (43,9%)	4,25 (1,41-12,83) p=0,01
Избыточная масса тела / ожирение	9 (31%)	38 (57,6%)	1,86 (1,04-3,32) p=0,037
Семейный анамнез по избыточной массе тела/ ожирению	9 (31%)	37 (56,1%)	1,81 (1,00-3,24) p=0,047
Преэклампсия в анамнезе	0	14 (21,2%)	12,99 (0,80-210,6)
Среднее общее	4 (13,8%)	23 (34,9%)	2,53 (0,96-6,65)
Домохозяйка	4 (13,8%)	21 (34,4%)	2,31 (0,87-6,12)
Служащая	23 (79,3%)	35 (53%)	0,67 (0,50-0,90) p=0,007

Согласно результатам настоящего исследования преэклампсия ассоциирована с отягощенным по избыточной массе тела/ ожирению семейным анамнезом, низким социально-экономическим статусом (среднее образование, статус безработная), наличием у женщины в прошлом преэклампсии, хронической артериальной гипертензии и избыточной массы тела / ожирения. Протективным фактором оказалось наличие статуса служащая

#### Выводы.

1. При использовании анамнестической шкалы прогноза преэклампсии (NICE, 2019 г.) частота правильного прогноза преэклампсии составила 59,1% (для тяжелой преэклампсии 50%), ложноположительного - 44,8%, ложноотрицательного – 40,9% (при тяжелой преэклампсии –50%).
2. Отмечена низкая частота профилактики преэклампсии в группе высокого риска – 56,4%.
3. Преэклампсия ассоциирована с отягощенным по избыточной массе тела / ожирению семейным анамнезом (ОР 1,81(95% ДИ 1,00-3,24; p=0,047), низким социально-экономическим статусом (среднее образование (ОР 2,53 (95% ДИ 0,96-6,65), статус безработная (ОР 2,31 (95% ДИ 0,87-6,12), наличием у женщины преэклампсии в прошлом (ОР

12,99 (95% ДИ 0,80-210,6), хронической артериальной гипертензии (ОР 4,25 (95% ДИ 1,41-12,83;  $p=0,01$ ) и избыточной массы тела / ожирения (ОР 1,86 (95% ДИ 1,04-3,32;  $p=0,037$ ). Протективным фактором оказалось наличие статуса служащая (ОР 0,67 (95% ДИ 0,50-0,90);  $p=0,007$ ).

### **Литература.**

1. Голубев Н.А. Заболеваемость и патологические состояния беременных в Российской Федерации. / Голубев Н.А., Огрызко Е.В., Залевская О.В., Капустина М.В. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2021. – Т.21. №3. С. 11-19.
2. Долгушина В.Ф. Отдаленные последствия перенесенных гипертензивных расстройств во время беременности. / Долгушина В.Ф., Сяндюкова Е.Г., Чулков В.С., Рябикина М.Г. // Акушерство и гинекология. - 2021. - № 10. - С. 14-20.
3. Клинические рекомендации (протокол лечения). Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. – Москва. - 2016. – 72 с.
4. Чулков В.С. Гипертензивные нарушения во время беременности и риск сердечно-сосудистых заболеваний. / Чулков В.С., Сяндюкова Е.Г., Чулков Вл.С., Тарасова О.А., Романюго Г.Д. // Профилактическая медицина. - 2021. - Т. 24. № 12. - С. 97-104.
5. Burton G.J. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. / Burton G.J., Redman C.W., Roberts J.M., Moffett A. // BMJ. - 2019. – P. 366.
6. Cho G.J. Is preeclampsia itself a risk factor for the development of metabolic syndrome after delivery? / Cho G.J., Jung U.S., Sim J.Y., Lee Y.J., Bae N.Y., Choi H.J., Park J.H., Kim H.J., Oh M.J. // Obstet. Gynecol. Sci. - 2019. – Т.62. №4. - 233-241.
7. Covella B. A systematic review and meta-analysis indicates long-term risk of chronic and end-stage kidney disease after preeclampsia. / Covella B., Vinturache A.E., Cabiddu G., Attin R., Gesualdo L., Versino E., Piccoli G.B. // Kidney Int. – 2019. – Т.96. №3. P. 711-727.
8. Regitz-Zagrosek V. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. / Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J., Blomström-Lundqvist C., Cifková R., De Bonis M., Iung B., Johnson M.R., Kintscher U., Kranke P., Lang I.M., Morais J., Pieper P.G., Presbitero P., Price S., Rosano G.M.C., Seeland U., Simoncini T., Swan L., Warnes C.A. // ESC Scientific Document Group. Eur Heart J. - 2018. – Т. 39. №34. - P. 3165-3241.
9. Webster K. Guideline Committee. Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. / Webster K., Fishburn S., Maresh M., Findlay S.C., Chappell L.C. // BMJ. 2019. - №9. – P. 366.

### **Сведения об авторах.**

**Рябикина Мария Геннадьевна**, врач акушер-гинеколог Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава., адрес г. Челябинск, ул. Черкасская 2, Тел. 721-55-05, электронная почта [mryabikina@mail.ru](mailto:mryabikina@mail.ru);

**Сюндюкова Елена Геннадьевна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, электронная почта [seg269@mail.ru](mailto:seg269@mail.ru);

**Чулков Василий Сергеевич**, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, электронная почта [vschulkov@rambler.ru](mailto:vschulkov@rambler.ru);

**Медведев Борис Иванович** д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, электронная почта [seg269@mail.ru](mailto:seg269@mail.ru);

**Узлова Татьяна Васильевна**, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, Заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, электронная почта [tatiana.uzlova@mail.ru](mailto:tatiana.uzlova@mail.ru);

**Динер Наталья Михайловна**, заведующий ОПБ Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, электронная почта [natashadiner@mail.ru](mailto:natashadiner@mail.ru);

**Михайловская Татьяна Сергеевна**, врач терапевт Клиники ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, электронная почта [michailovskaya74@mail.ru](mailto:michailovskaya74@mail.ru);

**Филиппова Наталия Александровна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, электронная почта [filnat\\_69@mail.ru](mailto:filnat_69@mail.ru);

**Яковлева Юлия Александровна**, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, электронная почта [seg269@mail.ru](mailto:seg269@mail.ru).

**КАРДИОХИРУРГИЯ**  
**CARDIAC SURGERY**

УДК: 616.136-007.64-085.8

**АНЕВРИЗМЫ БРЮШНОЙ АОРТЫ, НЕ ПОДЛЕЖАЩИЕ ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ - КАКОВА РОЛЬ КОНСЕРВАТИВНЫХ СРЕДСТВ?**

А.А. Фокин, А.В. Макаров

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия

**ABDOMINAL AORTIC ANEURYSMS NOT SUBJECT TO SURGERY - WHAT IS THE ROLE OF CONSERVATIVE MEANS?**

A.A. Fokin, A.V. Makarov

South Ural State Medical University, Russia.

**Аннотация.** Современный подход к консервативной терапии аневризм брюшной аорты направлен на неподлежащие операции аневризмы (малые аневризмы, субаневризматическую дилатацию аорты) с целью замедлить рост и предупредить осложнения, в первую очередь разрыв. Большинство используемых препаратов (статины, доксициклин, рокситромицин, ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина, бета-блокаторы) демонстрируют хороший результат в эксперименте, но не в реальной клинической практике. Наиболее значимый факт последних лет - данные об эффекте метформина на стабилизацию аневризматической трансформации аорты.

Несмотря на доказательную базу, коррекция артериальной гипертензии и липидов крови обязательный элемент лечения пациентов с аневризмой всех отделов аорты. Здоровая диета, умеренная физическая активность, антиагреганты у пациентов с АБА снижают риск развития сердечно-сосудистых катастроф, но не темпы роста аневризмы. **Ключевые слова:** аневризма брюшной аорты; доксициклин; метформин; консервативная терапия.

**Abstract.** The modern approach to the conservative treatment of abdominal aortic aneurysms is aimed at non-surgical aneurysms (small aneurysms, subaneurysmal aortic dilatation) in order to slow growth and prevent complications, primarily rupture. Most of the drugs used (statins, doxycycline, roxithromycin, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, beta-blockers) show good results in the experiment, but not in real clinical practice. The most significant fact of recent years is the data on the effect of metformin on the stabilization of aortic aneurysmal transformation.

Despite the evidence base, the correction of arterial hypertension and blood lipids is an obligatory element in the treatment of patients with aneurysms of all parts of the aorta. A healthy diet, moderate physical activity, and antiplatelets in patients with AAA reduce the risk of cardiovascular events, but not the rate of aneurysm growth.

**Keywords:** abdominal aortic aneurysm; doxycycline; metformin; conservative treatment.

Рекомендации Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (1) аневризмами брюшной аорты (АБА) называют расширение брюшной аорты более 30 мм или локальное расширение в 1,5 раза превышающее диаметр брюшной аорты в не расширенном участке. Эти же рекомендации обозначают АБА диаметром от 4 мм до 4,5 мм как «малые», а рекомендации Европейского общества сосудистых хирургов (2) определяют «субаневризматическую дилатацию аорты» - от 2,5 мм до 2,9 мм.

Выявление аневризмы брюшной аорты не означает, что больному сразу будет предложена операция. В настоящее время хирургическое лечение предлагается пациентам с максимальным диаметром атеросклеротической аневризмы 50 мм для женщин и 55 мм для мужчин (2, 3, 4). В половине случаев первично выявленные АБА имеют максимальный поперечный диаметр меньше 50 мм, а с учетом что у 80% пациентов рост АБА относительно медленный (не более чем на 4 мм в год), нехирургическое лечение приобретает значение.

Современный подход к консервативной терапии АБА направлен на неподлежащие операции аневризмы (малые аневризмы, субаневризматическую дилатацию аорты) с целью замедлить рост и предупредить осложнения, в первую очередь разрыв (5, 6, 7).

Патогенез развития аневризм (протеолизис, воспаление, изменение биомеханических свойств стенки аорты) определяет направления терапии (7, 8, 9). Медикаментозное воздействие включает ингибирование иммунных расстройств, коррекцию дислипидемии, артериальной гипертензии, деградации соединительной ткани, оксидативного стресса и деградации гладкомышечных клеток (7). Ограничением в создании лекарственной терапии является сложность формирования экспериментальной модели аневризмы (10). И хотя экспериментальные исследования показывают эффективность части препаратов, у реальных пациентов результаты не всегда соответствуют ожиданиям (2, 11).

Артериальная гипертензия всегда считалась важным фактором появления и роста аневризм (5, 10, 12). Бета-блокаторы успешно применяются в качестве средств по предот-

вращению диссекции грудного отдела аорты (13, 14). Первоначальные данные клинических исследований использования этих препаратов при АБА для предотвращения роста были оптимистичны, но рандомизированные исследования на большом количестве случаев, обобщенные за продолжительный период, указанные факты не подтвердили (15, 16, 17).

Длительные исследования не подтвердили и обоснованность использования ингибиторов ангиотензин конвертирующего фермента (3). Предполагалось, что воздействие на металлопротеиназы и замедление деградации экстрацеллюлярного матрикса в стенке аорты (14, 18) окажет положительный эффект, однако это не было доказано. Более того, резкая отмена этих препаратов в некоторых случаях провоцировала разрыв аневризмы (18).

Оснований для эффективного применения при АБА блокаторов кальциевых каналов также не получено (19).

Таким образом четкой доказательной базы успешности антигипертензивной терапии в качестве предотвращения роста АБА в настоящее время не существует. Но исходя из логики патогенеза, необходимость контролируемой коррекции артериального давления при любом размере абдоминальной аорты указывается как обязательная мера во всех использованных в статье руководствах, монографиях и рекомендациях. В ряде исследований коррекцию и контроль артериального давления предлагается использовать в сочетании со статинами (3, 13), но в большей степени, как средство снижения операционного риска и повышения последующей выживаемости.

Доксициклин (полусинтетический антибиотик из группы тетрациклинов), как и макролиды, в той или иной степени блокируют трансформацию металлопротеиназ (17). Теоретическая и экспериментальная база в терапии АБА антибиотиками не получила подтверждения в клинической практике. Полученные положительные результаты экспериментов на животных не продемонстрировали таких же результатов у людей (2, 3, 20, 21, 22), а в некоторых исследованиях применение доксициклина оценивалось как эффект плацебо.

Учитывая атеросклеротический характер большинства встречающихся сейчас аневризм, терапия статинами обоснована и хорошо показала себя в лабораторных условиях. Однако на практике, рандомизированные исследования рассматривают статины только как возможное направление по лечению больных с малыми АБА (2, 11). Уменьшение сер-

дечно-сосудистых катастроф на фоне статинов после ликвидации АБА улучшают результаты операций, но не профилактики (5, 17).

Антитромбоцитарная терапия в настоящее время также не рассматривается в качестве эффективного средства против роста аневризмы. Уменьшение тромбообразования в аневризматическом мешке как фактора нарастания размера аневризмы и разрыва (12, 23), демонстрирует хорошие результаты в эксперименте, но не в реальной жизни. Консенсус Европейского общества кардиологов (ESC) по антитромботической терапии патологии аорты и периферических артерий в 2021 г. даже не рассматривает ее использование при изолированных аневризмах аорты (24).

В 2017 году появилось сообщение о большой группе пациентов (1697 больных), у которых удалось добиться значительного снижения темпов роста АБА. В качестве основного препарата, повлиявшего на стабилизацию АБА, называлось антидиабетическое средство класса бигуанидов метформин. Больные наблюдались на протяжении от 1 до 3,6 лет, размеры аневризмы контролировались с помощью дуплексного сканирования и компьютерной томографии. У больных, которым назначался метформин, фиксировались значительно более низкие темпы роста АБА даже с учетом других факторов риска. Метформин известен тем, что уменьшает снижает риск сердечно-сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом (5). В основе его влияния лежит механизм увеличения чувствительности к инсулину. Известны наблюдения о кардиопротективном эффекте метформина, снижении риска больших кардиоваскулярных осложнений и вероятности смерти по этим причинам. Однако, на данный момент рандомизированные исследования по этому препарату, как методу профилактики роста АБА, не завершены. Ближайшее окончание исследования планируется в 2026 году («Limiting Abdominal Aortic Aneurysms with Metformin Trial (LIMIT), с опубликованием результатов в 2028 г.

Использование бета-блокаторов, ингибиторов рецепторов ангиотензина и ангиотензин конвертирующего фермента, противовирусных иммуностимуляторов, эффективных против вирусов герпеса и ряда возбудителей респираторных заболеваний оправдывает себя у пациентов с генетической патологией (14, 25). Но доля таких пациентов незначительна, а для атеросклеротических АБА эта терапия не подтверждена.

Если факторы и препараты, сдерживающие рост АБА, по данным современных рекомендаций не определены, то провоцирующие увеличение моменты указываются во всех. В первую очередь провоцирующим фактором роста аневризм называется курение (2,

3, 4, 11, 17, 26, 27). Нарушения синтеза коллагена, ускорение экскреции металлопротеиназ, появление оксидативного стресса представляются причинами такого воздействия (13). Также рост аневризм провоцирует ряд препаратов - цистамин, бета-аминопропионитрил, все средства, повышающие артериальное давление (5).

К сожалению, следует констатировать, что в настоящее время медикаментозная стратегия профилактики развития и предотвращения роста существующих атеросклеротических аневризм абдоминальной аорты, отсутствует (14). Рекомендации по изменению образа жизни, поддержанию физической активности, рациональной диеты, имеют низкий уровень доказательности (IIA, B) и вряд ли могут оказать существенный эффект (2).

Таким образом, консервативная терапия АБА находится в основном на стадии исследований. Однозначный клинический эффект зарегистрирован только в отношении курения. Вместе с тем, коррекция артериальной гипертензии и липидов крови обязательный элемент лечения пациентов с аневризмой всех отделов аорты. Здоровая диета, умеренная физическая активность, антиагреганты у пациентов с АБА снижают риск развития сердечно-сосудистых катастроф, но не темпы роста аневризмы.

#### **Список литературы.**

1. Национальные рекомендации по ведению пациентов с аневризмами аорты. Российский согласительный документ. / Текст : электронный // Российское Общество ангиологов и сосудистых хирургов [angiolsurgery.org](http://angiolsurgery.org). - 2013. - URL: [https://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations\\_AAA.pdf](https://www.angiolsurgery.org/recommendations/2013/recommendations_AAA.pdf) (дата обращения: 27.10.2022)
2. Wanhainen A., Verzini F., Van Herzelee I. и соавт. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aortoiliac Artery Aneurysms // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* - 2019. -Т.57, №1. - С.8-93.
3. Chaikof E.L., Dalman R.L., Eskandari M.K., и соавт. The Society for Vascular Surgery practice guidelines on the care of patients with an abdominal aortic aneurysm // *J. Vasc. Surg.* - 2018. - Т.67, №1. - С.2-77.
4. Abdominal aortic aneurysm: diagnosis and management // NICE guideline 2020 URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng156/resources/abdominal-aortic-aneurysm-diagnosis-and-management-pdf-66141843642565> (дата обращения: 27.10.2022)
5. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume / Zipes D.P., Libby P., Bonow R.O., и соавт. – Elsevier, 2018. - 2128 с.

6. Oxford Specialist Handbooks in Surgery Vascular Surgery. 2nd ed / Hands L., Thompson M. - Oxford University Press, 2015. – 448 с.
7. Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy. 9th ed. // Sidawy A., Perler B. – Elsevier, 2019. – 2832 с.
8. Endovascular Interventions / Wiley J. M., Sanina C., Faries P. и соавт. - Wiley-Blackwell, 2019. – 328 с.
9. Vascular and Endovascular Surgery. A Companion to Specialist Surgical Practice / Loftus I., Hinchliffe R.J. – Elsevier, 2018. – 352 с.
10. Mechanisms of Vascular Disease: A Textbook for Vascular Specialists. 3rd ed. / Fritidge R. - Springer International Publishing, 2020. – 733 p.
11. Vascular Surgery: Principles and Practice. 4th ed. / Wilson S.E., Jimenez J.C., Veith F.J. и соавт. - CRC Press, 2016. – 950 pc
12. Ziegler K.R., Curci J.A. In patients with small AAA, does medical therapy prevent growth? // Difficult decisions in vascular surgery: An evidence-based approach. - Springer International Publishing, 2017. – С.37-48.
13. Newman J. D., Motiwala A., Turin A. и соавт. Abdominal Aortic Aneurysms // Diseases of the aorta. - Springer International Publishing, 2019. - С.199-216.
14. Лунева Е. Б., Малев Э. Г., Панкова И. А., Земцовский Э. В. Медикаментозная терапия при аневризме грудного отдела аорты // Артериальная гипертензия. - 2018. - Т.24, №3. - С.264-271.
15. Propranolol Aneurysm Trial Investigators. Propranolol for small abdominal aortic aneurysms: results of a randomized trial // J. Vasc. Surg. - 2002. -Т.35 №1. – С.72-79
16. Wilmink AB, Hubbard CS, Day NE, и соавт. Effect of propranolol on the expansion of abdominal aortic aneurysms: a randomized study // Br. J. Surg. – 2000.- Т.87, №4. – С.499.
17. Rooke T.W. Drugs that slow down or accelerate the growth of abdominal aortic aneurysms // Mayo Clinic - International Vascular Symposium 2011: Advances and Controversies in Vascular Medicine, Vascular Surgery and Endovascular Interventions. - Edizioni Minerva Medica, 2011. - С.210-211.
18. Baxter B.T., Terrin M.C., Dalman R.L. Medical Management of Small Abdominal Aortic Aneurysms // Circulation – 2008. – Т.117, №14. – С.1883-1889
19. McFadyen J., Peter K. Platelets in the Pathogenesis of Vascular Disease and Their Role as a Therapeutic Target // Mechanisms of Vascular Disease: A Textbook for Vascular Specialists. 3rd ed. - Springer International Publishing, 2020. – С.233-261.

20. Vammen S., Lindholt J.S., Ostergaard L. и соавт. Randomized Double-Blind Controlled Trial of Roxithromycin for Prevention of Abdominal Aortic Aneurysm Expansion // Br. J. Surg. – 2001. – Т.88, №8. – С.1066-1072
21. Lindeman J.H., Abdul-Hussien H., van Bockel J.H. и соавт. Clinical trial of doxycycline for matrix metalloproteinase-9 inhibition in patients with an abdominal aneurysm: doxycycline selectively depletes aortic wall neutrophils and cytotoxic T cells // Circulation – 2009. – Т.119, №16. – С.2209-2216.
22. Mosorin M., Juvonen J., Biancari F. и соавт. Use of doxycycline to decrease the growth rate of abdominal aortic aneurysms: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study // J. Vasc. Surg. – 2001. – Т.34, №4. - С.606-610.
23. Aboyans V., Bauersachs R., Mazzolai L. и соавт. Antithrombotic therapies in aortic and peripheral arterial diseases in 2021: a consensus document from the ESC working group on aorta and peripheral vascular diseases, the ESC working group on thrombosis, and the ESC working group on cardiovascular pharmacotherapy // Eur. Heart J. – 2021. – Т.42, №39. – С.4013-4024.
24. Никоненко А.А. Медикаментозное лечение аневризмы брюшной аорты // Запорожский медицинский журнал – 2013. – Т.81, №6, С.28-31.
25. Evidence-based Therapy in Vascular Surgery / Debus E.S., Grundmann R. - Springer International Publishing, 2017. – 285 с.
26. Kent K.C., Zwolak R.M., Egorova N.N. и соавт. Analysis of risk factors for abdominal aortic aneurysm in a cohort of more than 3 million individuals // J. Vasc. Surg. - 2010.- Т.52, №3. – С.539-548

***Сведения об авторах.***

1. **Фокин Алексей Анатольевич**, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Хирургии института дополнительного профессионального образования, адрес: Челябинск, ул. Доватора, 23, телефон Тел. 8(351) 268-47-98, электронная почта [AlAnFokin@yandex.ru](mailto:AlAnFokin@yandex.ru);
2. **Макаров Алексей Владимирович**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии Южно-Уральского государственного медицинского университета, электронная почта [vsurg@mail.ru](mailto:vsurg@mail.ru).

