РЕДАКЦИЯ

Главный редактор:
Шереметьева Ирина Игоревна
доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора:
Жариков Александр Юрьевич
доктор биологических наук, доцент

Выпускающий редактор:
Хавило Марина Вадимовна

Редакционная коллегия

14.01.01 – Акушерство и гинекология
Игитова Марина Борисовна
доктор медицинских наук, доцент
Николаева Мария Геннадьевна
доктор медицинских наук, доцент
Ремнёва Ольга Васильевна
доктор медицинских наук, доцент
Соколова Татьяна Михайловна
доктор медицинских наук, профессор
Фадеева Наталья Ильинична
доктор медицинских наук, профессор

14.01.05 – Кардиология
Антропова Оксана Николаевна
доктор медицинских наук, профессор
Воевода Михаил Иванович
академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Осипова Ирина Владимировна
доктор медицинских наук, профессор
Пырикова Наталья Викторовна
доктор медицинских наук, доцент
Чумакова Галина Александровна
доктор медицинских наук, профессор

14.01.06 – Психиатрия
Бохан Николай Александрович
академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Строганов Александр Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор
Шереметьева Ирина Игоревна
доктор медицинских наук, профессор

14.01.08 – Педиатрия
Лобанов Юрий Федорович
доктор медицинских наук, профессор
Скударнов Евгений Васильевич
доктор медицинских наук, профессор
Строзенко Людмила Анатольевна
доктор медицинских наук, профессор

14.01.17 – Хирургия
Лазарев Александр Федорович
доктор медицинских наук, профессор
Хорев Николай Германович
доктор медицинских наук, профессор
Цеймах Евгений Александрович
доктор медицинских наук, профессор
Шойхет Яков Нахманович
член-корреспондент РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Штофин Сергей Григорьевич
доктор медицинских наук, профессор

14.01.21 – Гематология и переливание крови
Елыкомов Валерий Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор
Мамаев Андрей Николаевич
доктор медицинских наук, профессор
Момот Андрей Павлович
доктор медицинских наук, профессор
Неймарк Михаил Израилевич
доктор медицинских наук, профессор

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология
Дыгай Александр Михайлович
академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Жариков Александр Юрьевич
доктор биологических наук, доцент
Мадонов Павел Геннадьевич
доктор медицинских наук, профессор

Адрес редакции:
656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40
Телефон: +7(3852) 566869
Email: bmn@agmu.ru www.bmn.asmu.ru

Свидетельство о регистрации СМИ
ПИ № ФС 77 – 69379 от 06 апреля 2017 г., выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Русскоязычная версия ISSN 2541-8475
Англоязычная версия ISSN 2542-1336

Учредитель и издатель
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России)
656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40
www.asmu.ru

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов публикаций. Воспроизведение опубликованных материалов в каком-либо виде без письменного разрешения редакции не допускается. При перепечатке ссылка на издание обязательна. Материалы, помеченные знаком «R», публикуются на правах рекламы. За содержание рекламных материалов редакция ответственности не несет.

Отпечатано в ООО «АЗБУКА».
656049, РФ, Алтайский край, Барнаул, ул. Мерзликина, 10.
Формат 60x90/8. Усл. печ. л. 6,6.
Заказ 617. Тираж 500 экземпляров.
Цена свободная.
Дата выхода в свет – 20.04.2021 г.

Editor-in-chief
Sheremetyeva Irina Igorevna
Doctor of Medical Sciences, Professor
Deputy editor-in-chief
Zharikov Aleksandr Yuryevich
Doctor of Biological Sciences
Associate Professor

Executive editor
Khavilo Marina Vadimovna

Editorial board

14.01.01 – Obstetrics and Gynaecology
Igitova Marina Borisovna
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor
Nikolaeva Maria Gennadyevna
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor
Remneva Olga Vasilyevna
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor
Sokolova Tatyana Mikhailovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
Fadeeva Natalya Ilyinichna
Doctor of Medical Sciences, Professor

14.01.05 – Cardiology
Antropova Oksana Nikolaevna
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor
Voeyvoda Mikhail Ivanovich
Academician of the RAS,
Doctor of Medical Sciences, Professor
Osipova Irina Vladimirovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
Pyrikova Natalya Viktorovna
Doctor of Medical Sciences,
Associate Professor
Chumakova Galina Aleksandrovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

14.01.06 – Psychiatry
Bokhan Nikolai Aleksandrovich
Academician of the RAS,
Doctor of Medical Sciences, Professor
Stroganov Aleksandr Evgenyevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Sheremetyeva Irina Igorevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

14.01.08 – Pediatrics
Lobanov Yury Fedorovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Skudarnov Evgeny Vasilyevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Strozenko Lyudmila Anatolyevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

14.01.17 – Surgery
Lazarev Aleksandr Fedorovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Khorev Nikolai Germanovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Tseimakh Evgeny Aleksandrovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Shoikhet Yakov Nahmanovich
Corresponding member of the RAS,
Doctor of Medical Sciences, Professor
Shtofin Sergey Grigoryevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

14.01.21 – Haematology and Transfusion
Elykomov Valery Anatolyevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Mamaev Andrey Nikolaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Momot Andrey Pavlovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Neimark Mikhail Izrailevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

14.03.06 – Pharmacology, Clinical Pharmacology
Dygai Aleksandr Mikhailovich
Academician of the RAS,
Doctor of Medical Sciences, Professor
Zharikov Aleksandr Yuryevich
Doctor of Biological Sciences,
Associate Professor
Madonov Pavel Gennadyevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Editorial office address: 656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Prospekt, 40
Tel.: +7(3852) 566869. E-mail: bmn@agmu.ru. www.bmn.asmu.ru
Registration certificate SMI PI № FS 77 – 69379 from 6th of April 2017, issued by the Federal Service for Supervision of Communica-tions, Information Technology, and Mass Media
Russian version ISSN 2541-8475. English version ISSN 2542-1336
Founder and publisher
Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBEI HE ASMU of the Ministry of Health of the Russian Federation), 656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Prospekt, 40. www. asmu.ru
The opinion of the editorial board can disagree with the opinion of the authors. The reproduction of the published materials in any form without written permission of the editorial board is forbidden. In case of republication, the reference to the journal is obligatory. The materials, marked by sigh "R" are published for publicity purposes. The content of advertising materials is beyond the responsi-bility of the editorial board.
Print. JSC "AZBUKA". RF, Altai Krai, Barnaul, Merzlikina Street, 10.
Format: 60x90 1/8. Conventional printed sheets – 6.6. Circulation – 500 copies. Open price. Publication date: 20.04.2020

СОДЕРЖАНИЕ

Акушерство и гинекология

Результаты эндоскопического лечения эндометриоидных кист яичников с использованием различных доступов
Зотов С.В., Кулешов В.М., Одинцов В.А., Мотырева П.Ю., Айзикович Б.И., Лихачева В.В.....4

Эффективность подавления генерации тромбина и стимуляции фибринолиза в программах экстракорпорального оплодотворения
Николаева М.Г., Томилина О.П., Каблин П.М., Левкина А.И., Момот А.П.....12

Кардиология

Солечувствительность и раннее поражение почек при артериальной гипертонии и высоком нормальном артериальном давлении
Антропова О.Н., Силкина С.Б., Осипова И.В., Пырикова Н.В.....20

Современные возможности диагностики ишемии миокарда
Яхонтов Д.В., Сукманова И.А., Пинаева А.С., Сердечная А.Ю.....27

Психиатрия

Характеристика спектра психопатологических проявлений у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19
Аленина О.К., Диденко А.В., Бохан Н.А.....39

Из опыта исследования процесса влияния психологической реабилитации на проявления агрессии у больных шизофренией, находящихся в условиях принудительного лечения в отделении специализированного типа
Шереметьева И.И., Кочеткова Е.П., Строганов А.Е., Лещенко Л.В., Курышкин В.И., Кулешова Е.О.....45

Педиатрия

Обучение студентов-педиатров в пандемию COVID-19 с помощью интерактивного симулятора виртуального пациента «Филатов. Педиатрия»
Кильдиярова Р.Р., Легонькова Т.И.....51

Хирургия

Пятилетние результаты наблюдения пациентов с осложненной и неосложненной диабетической остеоартропатией на этапе амбулаторной специализированной помощи
Бабушкина Ю.В., Бурлева Е.П.....56

Роль пластических операций в хирургии меланомы кожи
Яргунин С.А., Албакова Н.Х.....64

Гематология и переливание крови

Морфологические последствия системного применения фибрин-мономера в условиях подавления гемостатического и усиления фибринолитического потенциалов при дозированной травме печени в эксперименте
Вдовин В.М., Бобров И.П., Шахматов И.И., Момот А.П.....74

Антитромботические эффекты сочетания антикоагулянта и тромболитика в условиях поражения сосудистого русла легких при моделировании системного тромбоза
Мадонов П.Г., Ершов К.И., Мишенина С.В., Байкалов Г.И., Чурин А.А., Фёдорова Е.П., Фомина Т.И., Филонова М.В., Удут В.В.....88

Фармакология, клиническая фармакология

О роли прямой антиоксидантной активности в механизме антилитогенного действия трипептида Leu-Ile-Lys
Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Якушев Н.Н., Жарикова Г.В.....94

Оценка противомикробной активности биополимеров на основе хитозана, функционализированных нерастворимыми соединениями металлов
Семенихина Н.М., Васько Е.Е., Абрамова К.Е., Кульбакина И.И., Халимов Р.И.....99

Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки»....104

УДК 618.11-006.2-089

РЕЗУЛЬТАТЫ ЭНДОСКОПИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОИДНЫХ КИСТ ЯИЧНИКОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ ДОСТУПОВ

[1]ООО «Витромед», г. Новосибирск
[2]Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск
[3]АО Медицинский центр «Авиценна», г. Новосибирск
[4]Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск
[5]Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк

Зотов С.В.[1], Кулешов В.М.[2], Одинцов В.А.[3], Мотырева П.Ю.[3], Айзикович Б.И.[4], Лихачева В.В.[5]

Цель. Сравнение результатов применения малоинвазивных хирургических методик (ЕЛД, NOTES) и стандартной лапароскопии при оперативном лечении эндометриоидных кист яичников (ЭКЯ) с учетом выраженности спаечного процесса в малом тазу.

Материалы и методы. Обследованы 168 пациенток, проходивших оперативное лечение односторонней ЭКЯ на базе АО «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя» г. Новосибирска в период с 2018 по 2020 гг. Все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от применявшегося эндоскопического доступа: в группу А вошли 77 женщин, которым операция выполнялась с применением стандартного лапароскопического доступа, группу Б составили 45 пациенток, где использовался единый лапароскопический доступ (ЕЛД, через пупочное кольцо), группу В представляли 46 женщин, которым применялся метод NOTES (трансвагинальный доступ). Пациенток каждой из групп в зависимости от распространенности спаечного процесса разделили на три подгруппы: 1 – без спаечного процесса, 2 – с выраженностью спаечного процесса до 1-2 степени, 3 – со спаечным процессом 3-4 степени. Лапароскопическая эксцизия ЭКЯ проводилась на 6–12 день менструального цикла под эндотрахеальным наркозом в режиме биполярной коагуляции с помощью эндовидеохирургического оборудования ENDOVISION TRICAM PDD (Karl Storz, Германия).

Результаты. При проведении оперативного вмешательства у пациенток групп Б и В с выраженностью спаечного процесса 3-4 степени в 80–90% случаев возникала необходимость конверсии на стандартную лапароскопию. В группе В1 (NOTES, без спаечного процесса в малом тазу) отмечен самый короткий период реабилитации – болевой синдром купировался в течение 6 часов после операции в силу минимальной инвазивности оперативного доступа, а также отмечен самый высокий косметический эффект ввиду отсутствия послеоперационной раны на передней брюшной стенке. При цистэктомии из ЕЛД (группа Б) пациенты имели самый высокий уровень болевых ощущений, обусловленный диаметром пупочной раны.

Заключение. Применение малоинвазивного доступа к оперативному вмешательству весьма заманчиво с точки зрения сокращения сроков реабилитационного периода и лучшего косметического эффекта. Однако имеющиеся эргономические особенности (нарушение принципа триангуляции, непривычные условия тракции и контртракции органов, использование изогнутых и изгибаемых инструментов) влекут за собой увеличение продолжительности операций. Кроме того, выраженный спаечный процесс в малом тазу является фактором, ограничивающим доступ к пораженному органу, а также может явиться причиной ранения соседних органов, что в большинстве случаев является показанием для конверсии на стандартную лапароскопию. Таким образом, результаты данного исследования позволяют рекомендовать применение малоинвазивных методик доступа к эндоскопической эксцизии ЭКЯ (ЕЛД, NOTES) при отсутствии или минимальной выраженности (1-2 ст.) спаечного процесса в малом тазу. При наличии выраженного спаечного процесса (3-4 ст.) целесообразно применение стандартной лапароскопии.

Ключевые слова: *эндометриома, эндометриоз, единый доступ, спаечный процесс, лапароскопия, однопортовый доступ, цистэктомия.*

RESULTS OF ENDOSCOPIC TREATMENT OF ENDOMETRIOID OVARIAN CYSTS USING VARIOUS ACCESSES

[1]OOO Vitromed, Novosibirsk
[2]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk
[3]AO Medical Center Avicenna, Novosibirsk
[4]Novosibirsk State University, Novosibirsk
[5]Novokuznetsk State Institute for Continuing Medical Education, Novokuznetsk

S.V. Zotov[1], V.M. Kuleshov[2], V.A. Odintsov[3], P.Yu. Motyreva[3], B.I. Ayzikovich[4], V.V. Likhacheva[5]

Research objective. To compare the results of use of minimally invasive surgical techniques (SPA, NOTES) and standard laparoscopy in surgical treatment of endometrioid ovarian cysts (EOC) taking into account the severity of the adhesive process in the lesser pelvis.

Materials and methods. 168 patients were examined who underwent surgical treatment of unilateral EOC on the basis of AO Avicenna of the group of companies «Mother and Child» in Novosibirsk in the period from 2018 to 2020. All patients were divided into 3 groups depending on the endoscopic access used: Group A included 77 women who had had the operation with the standard laparoscopic access; Group B consisted of 45 patients with single laparoscopic access (SLA, via umbilical ring); Group C was represented by 46 women who had underwent the NOTES method (transvaginal access). Depending on the severity of the adhesive process, patients of each group were divided into three subgroups: 1 – without the adhesive process; 2 – with the severity of the adhesive process up to degree 1-2; 3 – with the adhesive process of degree 3-4. Laparoscopic excision of EOC was performed on day 6–12 of menstrual cycle under endotracheal anesthesia in bipolar coagulation mode with endovideosurgical equipment ENDOVISION TRICAM PDD (Karl Storz, Germany).

Results. When performing surgical intervention in patients of groups B and C with the severity of the adhesive process of degree 3-4, there was a need for conversion to standard laparoscopy in 80–90% of cases. In Group C1 (NOTES, without the adhesive process in the lesser pelvis), the shortest period of rehabilitation was noted: the pain syndrome was stopped within 6 hours after the operation due to the minimally invasive operative access, as well as the highest cosmetic effect was reached due to the absence of a postoperative wound on the anterior abdominal wall. In cystectomy from SLA (group B), patients had the highest level of pain due to the diameter of the umbilical wound.

Conclusion. The use of minimally invasive access to surgical intervention is very tempting from the point of view of shortening the time of the rehabilitation period and better cosmetic effect. However, the available ergonomic features (violation of the principle of triangulation, unusual conditions of traction and countertraction of organs, use of curved and bendable tools) entail an increase in the duration of operations. In addition, the pronounced adhesive process in the lesser pelvis is a factor that restricts access to the affected organ and can also cause injury to neighboring organs, which in most cases is an indication for conversion to standard laparoscopy. Thus, the results of this study allow recommending the use of minimally invasive methods of access to endoscopic excision of EOC (SLA, NOTES) in the absence or minimum severity (st. 1-2) of the adhesive process in the lesser pelvis. In the presence of a pronounced adhesive process (st. 3-4), it is advisable to use standard laparoscopy.

Keywords: *endometrioma, endometriosis, single access, adhesive process, laparoscopy, single port access, cystectomy.*

На сегодняшний день эндометриозом страдает каждая десятая женщина репродуктивного возраста [1]. Эндометриоз яичника с образованием кист является наиболее распространенным проявлением данного заболевания, а наиболее эффективным методом лечения эндометрион в настоящее время остается хирургическое вмешательство: цистэктомия с вылущиванием капсулы кисты и электрокоагуляцией сосудов [2]. Эндометриоидные кисты зачастую сопровождаются выраженным спаечным процессом в малом тазу, который может значительно осложнять проведение оперативного вмешательства.

В настоящее время в оперативной гинекологии предпочтение отдается лапароскопическому доступу. Однако разработаны и активно внедряются в практику новые методики хирургического доступа к оперативному вмешательству на органах малого таза (ОМТ): транслюминальный метод (хирургия естественных отверстий – NOTES) и однопортовая хирургия (единый лапароскопический доступ – ЕЛД), которые ознаменовали новый этап в малоинвазивной хирургии [3, 4]. Транслюминальный метод с использованием влагалищного доступа все чаще используется в гинекологии из-за удобства закрытия кольпотомического доступа, обеспечивая отсутствие рубцов на передней брюшной стенке. ЕЛД позволяет выполнять целый спектр операций на ОМТ и брюшной полости через единственную рану в пупочном кольце, обеспечивая высокий косметический результат.

Эндометриоидные кисты яичников (ЭКЯ) диагностируют примерно у 14% пациенток [5], оперированных по поводу новообразований органов малого таза. Среди женщин с наружным генитальным эндометриозом эндометриомы яичников выявляются в 44% случаев, часто сопровождаются тазовыми болями и инфертильностью, при этом практически не поддаются консервативной терапии [6]. Сегодня основным методом лечения ЭКЯ является операция в объеме вылущивания капсулы кисты, что особенно актуально для эндометрион крупного размера (более 40 мм в диаметре) [7, 8]. Выбор доступа при проведении хирургического вмешательства немаловажен в силу разной продолжительности реабилитационного периода, а также косметического эффекта, связанного с длиной разреза и количеством троакарных ран.

Особое значение в патогенезе ЭКЯ играет спаечный процесс: есть свидетельства взаимосвязи этих патологических явлений [9]. Воспа-

лительная среда, создаваемая вокруг ЭКЯ, приводит к спаечному процессу вокруг яичника и его прикреплению к заднему листу широкой связки, что, в свою очередь, ведет к овуляции именно в этом месте, при этом эндометриоидные клетки проникают во вновь образованное желтое тело и способствуют развитию новых гетеротопий [9, 10].

Спаечный процесс в брюшной полости является фактором, значительно осложняющим ход оперативного вмешательства [11, 12]. При применении методик ЕЛД и NOTES в некоторых случаях существует необходимость постановки дополнительного порта или конверсии на стандартную лапароскопию [13]. Актуальным представляется вопрос о возможности применения малоинвазивных методик в качестве альтернативы стандартной лапароскопии при хирургическом лечении эндометриоидных кист яичника, в том числе у пациентов со спаечным процессом органов малого таза.

Целью данной работы стало сравнение результатов применения малоинвазивных хирургических методик (ЕЛД, NOTES) и стандартной лапароскопии при оперативном лечении эндометриоидных кист яичников с учетом выраженности спаечного процесса в малом тазу.

Материалы и методы

Обследованы 168 пациенток, проходивших оперативное лечение односторонней ЭКЯ на базе АО «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя» г. Новосибирска в период с 2018 по 2020 гг. Все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от применявшегося эндоскопического доступа: в группу А вошли 77 женщин, которым операция выполнялась с применением стандартного лапароскопического доступа, группу Б составили 45 пациенток, где использовался единый лапароскопический доступ (ЕЛД, через пупочное кольцо), группу В представляли 46 женщин, которым применялся метод NOTES (трансвагинальный доступ). Пациенток каждой из групп в зависимости от распространенности спаечного процесса разделили на три подгруппы: 1 – без спаечного процесса, 2 – с выраженностью спаечного процесса до 1-2 степени, 3 – со спаечным процессом 3-4 степени. Лапароскопическая эксцизия ЭКЯ проводилась на 6–12 день менструального цикла под эндотрахеальным наркозом в режиме биполярной коагуляции с помощью эндовидеохирургического оборудования ENDOVISION TRICAM PDD (Karl Storz, Германия).

Критериями включения в исследование были: отсутствие противопоказаний к оперативному лечению; односторонние ЭКЯ; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения из исследования были: аномалии наружных половых органов; беременность; индекс массы тела более 30; реконструктивные операции на ОМТ в анамнезе; декомпенсированные формы соматической патологии; онкологические заболевания; острые и обострения хронических воспалительных заболеваний ОМТ; ретроцервикальный эндометриоз.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с помощью пакета MS Excel, STATISTICA 7.0 и онлайн-сервиса Stanly Statpsy [14]. Оценку нормальности распределения выполняли при помощи критерия Шапиро-Уилка для малых величин (от 3 до 50). Распределения отличались от нормальных, поэтому для сравнения количественных величин в группах использовали U-критерий Манна-Уитни. Сравнение независимых выборок по качественным номинальным показателям выполняли с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Для слабонасыщенных таблиц оценку достоверности различий выполняли с помощью точного критерия Фишера, при сопоставлении нескольких групп использовали поправку Бенджамини-Хохберга.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных преобладали женщины раннего репродуктивного возраста (средний возраст 30,1±4,8 лет). Различий по возрасту и анамнестическим параметрам между группами А, Б, В не выявлено. Хронические воспалительные заболевания ОМТ встречались у 70% женщин с одинаковой частотой в исследуемых группах. Более чем половине пациенток (55,1%) эндоскопическое хирургическое вмешательство на органах малого таза выполнялось повторно. Спаечный процесс выявлялся у 44,0% женщин, из них половина имели спаечный процесс 1-2 степени и вторая половина – 3-4 степени. Частота встречаемости и выраженности спаечного процесса не имели достоверных различий в группах.

В таблице 1 представлена продолжительность оперативного вмешательства в группах в зависимости от выраженности спаечного процесса в малом тазу. Продемонстрировано, что при использовании малоинвазивных доступов (ЕЛД, NOTES) продолжительность операции достоверно выше, чем при применении стандартного лапароскопического доступа. Кроме того, время операции увеличивается пропорционально выраженности спаечного процесса в малом тазу.

Стандартная лапароскопия показала наименьшую продолжительность операций как для пациентов без спаечного процесса (А1), так и для пациентов со спаечным процессом (А2, А3). Для спаечного процесса 1-2 степени увеличение длительности операций статистически

Таблица 1

Длительность операции (мин, M±m) в группах в зависимости от выраженности спаечного процесса в малом тазу

Наличие спаечного процесса		Стандартная лапароскопия (А)	Единый доступ (Б)	NOTES (В)
1.	Без спаечного процесса	22,6±5,8* (n=44)	42,2±6,0* (n=25)	73,5±8,0* (n=25)
2.	1-2 степень	27,2±6,2 (n=17)	41,3±5,2 (n=10)	80,0±6,2 (n=11)
3.	3-4 степень	38,5±5,4* (n=16)	58,8±5,1* (n=10)	95,5±6,3* (n=10)

Примечание: * – разница достоверна между 1 и 3 подгруппами, p<0,05.

недостоверно для всех видов доступа.

При проведении оперативного вмешательства в настоящем исследовании в ряде случаев возникала необходимость конверсии на стандартную лапароскопию, что достоверно чаще имело место у пациенток с выраженностью спаечного процесса 3-4 степени (таблица 2). При отсутствии спаечного процесса в группе ЕЛД (Б1) к конверсии на классическую лапароскопию не прибегали. В группе NOTES (В1) среди пациенток без спаечного процесса в двух случаях установили дополнительный троакар (8%) и еще в двух случаях (8%) понадобилась установка третьего троакара. При этом в подгруппе NOTES (В3) (с выраженным спаечным процессом 3-4 ст.) практически у всех пациенток (9 из 10) потребовалась конверсия на стандартную лапароскопию.

Таблица 2

Частота установки дополнительного порта и конверсии на стандартную лапароскопию в группах ЕЛД и NOTES в зависимости от степени выраженности спаечного процесса, %

Степень выраженности спаечного процесса		Постановка дополнительного порта		Конверсия на стандартную лапароскопию	
		Б (ЕЛД)	В (NOTES)	Б (ЕЛД)	В (NOTES)
1.	Без спаечного процесса	3 (12%)	2 (8%)	0 (0%)	2 (8%)
2.	1-2 степень	1 (10%)	1 (10%)	1 (10%)*	2 (18%)*
3.	3-4 степень	1 (10%)	0 (0%)	8 (80%)*	9 (90%)*

Примечание: * – разница достоверна между 2 и 3 подгруппами, p<0,05.

В раннем послеоперационном периоде не зафиксировано ни одного осложнения во всех группах. Все пациенты имели колебания АД и ЧСС в пределах нормальных показателей, температура тела не достигала фебрильных значений ни в одной из точек наблюдения (1, 6, 24 ч после операции). В качестве основного показателя в оценке течения реабилитационного периода использовали интенсивность болевых ощущений методом анкетирования пациентов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [15].

Динамика интенсивности болевых ощущений после цистэктомии эндометриоидных кист яичника различалась при разных доступах (рисунок 1). В группе NOTES у пациентов без спаечного процесса (В1) через 6 ч после операции отмечен самый низкий среди всех доступов уровень болевых ощущений в силу минимальной инвазивности оперативного вмешательства. При цистэктомии из ЕЛД (Б1, Б3) пациенты имели самый высокий уровень болевых ощущений, обусловленный диаметром пупочной раны. Для пациентов группы В3 со спаечным процессом 3-4 степени болевые ощущения оказались сопоставимы с группой А, так как в 90% случаев была проведена конверсия на стандартную лапароскопию. Через 24 ч после операции во всех группах отмечено снижение интенсивности болевых ощущений.

Косметический результат оценивали методом анкетирования пациентов через 30 дней после операции по пятибалльной шкале. Во всех трех подгруппах пациенток группы А, которым была выполнена трехтроакарная лапароскопическая цистэктомия, косметический результат был одинаков (таблица 3). В группе Б1 (после цистэктомии методом ЕЛД без спаечного процесса в малом тазу) косметический эффект был оценен до 4,81±0,30 балла, что статистически значимо превышало данный показатель для спаечного процесса 3-4 степени в той же группе.

В группах Б3 и В3 (среди женщин с выраженным спаечным процессом) вследствие подавляющего большинства конверсий на стандартную лапароскопию удовлетворенность косметическим результатом после операции была достоверно ниже, чем у пациенток без спаечного процесса (Б1 и В1). Косметический результат после

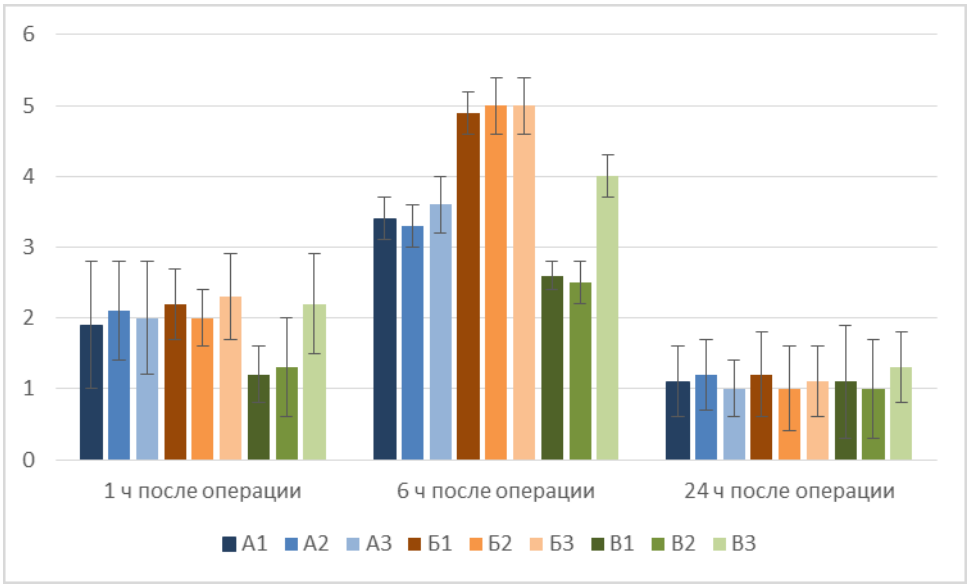


Рисунок 1 – Динамика интенсивности болевых ощущений по ВАШ после цистэктомии разными доступами.

Таблица 3

Косметический эффект после оперативного вмешательства в исследуемых группах в зависимости от доступа и степени выраженности спаечного процесса

Наличие спаечного процесса	А (Стандартная лапароскопия)	Б (ЕЛД)	В (NOTES)
1. Без спаечного процесса	4,10±1,11	4,81±0,30*	4,96±0,31*
2. 1-2 степень	4,00±1,00	4,62±0,61	4,00±0,91
3. 3-4 степень	4,00±0,70	3,89±0,29*	3,31±0,37*

Примечание: * – разница достоверна между 1 и 3 подгруппами, p<0,05.

транслюминальной цистэктомии (подгруппа В1) составил 4,96±0,31 балла. Это максимальное значение данного показателя, полученное за счет отсутствия разрезов на передней брюшной стенке. Таким образом, при оценке косметического эффекта максимальная удовлетворенность была достигнута в группе В (при использовании транслюминального доступа), кроме подгруппы В3 (спаечный процесс 3-4 ст.), где в подавляющем большинстве случаев потребовалась конверсия на стандартную лапароскопию.

Заключение

Применение малоинвазивного доступа к оперативному вмешательству весьма заманчиво с точки зрения сокращения сроков реабилитационного периода и лучшего косметического эффекта. Однако имеющиеся эргономические особенности – нарушение принципа триангуляции, непривычные условия тракции и контртракции органов, использование изогнутых и изгибаемых инструментов [13] – влекут за собой увеличение продолжительности операций. Кроме того, выраженный спаечный процесс в малом тазу является фактором, ограничивающим доступ к пораженному органу, а также может явиться причиной ранения соседних органов, что в большинстве случаев является показанием для конверсии на стандартную лапароскопию.

В нашем исследовании показано, что оперативные вмешательства посредством малоинвазивных доступов (ЕЛД и NOTES) имели большую продолжительность по сравнению со стандартной лапароскопией, что согласуется с данными литературы [15, 16, 17]. Технология NOTES отличалась более благоприятным течением послеоперационного периода ввиду минимальных болевых ощущений, а также максимальной удовлетворенностью косметическим эффектом. При выявлении выраженного спаечного процесса в малом тазу (3-4 ст.) частота конверсий на стандартную лапароскопию при использовании ЕЛД и NOTES достигала 80–90%, тогда как наличие спаечного процесса 1-2 степени существенного влияния на продолжительность операции и частоту конверсий на стандартную лапароскопию не оказывало.

Таким образом, при проведении оперативного вмешательства по поводу ЭКЯ оптимальный выбор доступа зависит от выраженности спаечного процесса в малом тазу. При отсутствии спаечного процесса или минимальной степени его выраженности (до 1-2 ст.) возможно применение малоинвазивных методик (ЕЛД или NOTES) с целью сокращения сроков реабилитационного периода и достижения мак-

симального косметического эффекта. В случае выявления спаечного процесса 3-4 степени целесообразно использование стандартного лапароскопического доступа.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Cecchino G.N., García-Velasco J.A. Endometrioma, fertility, and assisted reproductive treatments: connecting the dots. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(4): 223-228.
2. Dückelmann A.M., Taube E., Abesadze E., Chiantera V., Sehouli J., Mechsner S. When and how should peritoneal endometriosis be operated on in order to improve fertility rates and symptoms? The experience and outcomes of nearly 100 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;3: 724-737. DOI: 10.1007/s00404-021-05971-6.
3. Lee C.L., Wu K.Y., Huang C.Y., Cheng C., Han C.M., Yen C.F. Subtotal hysterectomy by natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2017;6(4): 195-198.
4. Rezai S., Giovane R.A., Minton H., Bardawil E., Zhang Y., Patil N.M., Henderson C.E., Guan X. Laparoendoscopic Single-Site Surgery for Management of Heterotopic Pregnancy: A Case Report and Review of Literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018; 7232637.
5. Качалина Т.С., Зиновьев А.Н., Богатова М.Е. Комплексная оценка факторов риска развития рецидива эндометриоидных кист яичников. *Медицинский альманах*. 2017; 46(1): 107-110.
6. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Гимбут В.С., Красильникова Л.В., Арешян К.А. Менеджмент эндометритом. *Гинекология*. 2017;19(4): 30-35.
7. Попов Э.Н., Русина Е.И., Судаков Д.С., Дымарская Ю.Р., Колебошина М.А. Альтернативный метод хирургического лечения эндометриоидных опухолей яичников с позиций сохранения овариального резерва. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019;68(5): 55-62.
8. Shaltout M.F., Elsheikhah A., Maged A.M., Elsherbini M.M., Zaki S.S., Dahab S., Elkomy R.O. A randomized controlled trial of a new technique for laparoscopic management of ovarian endometriosis preventing recurrence and keeping ovarian reserve. *J Ovarian Res*. 2019;12(1): 66.
9. Somigliana E., Vigano P., Benaglia L. Busnelli A., Vercellini P., Fedele L. Adhesion Prevention in Endometriosis: A Neglected Critical Challenge. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(4): 415-421.
10. Дубровина С.О., Берлим Ю.Д., Александрина А.Д., Богунова Д.Ю., Лесной М.Н. Эндометриоз и спаечный процесс: что мы знаем и что можем. *Гинекология*. 2020;22(6): 32-37.
11. Беженарь В.Ф., Цыпурдеева А.А., Байлюк Е.Н. Спаечная болезнь органов малого таза у гинекологических больных: от патогенеза к профилактике. *Онкогинекология*. 2014;4: 68-74.
12. Луцевич О.Э., Галлямов Э.А., Попов С.В., Биктимиров Р.Г., Санжаров А.Е., Преснов К.С. и др. Особенности лапароскопических операций в условиях спаечной болезни брюшины и возможности ее лапароскопического лечения и профилактики. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;1(67): 69-73.
13. Маринкин И.О., Одинцов В.А., Шевела А.И., Анищенко В.В. Сравнительная характеристика эндоскопических техник при оперативном лечении патологии придатков матки. *Хирургическая практика*. 2016;2: 27-31.
14. Онлайн сервис статистических расчетов Stanly Statpsy. URL: https://stanly.statpsy.ru (дата обращения: 08.12.2020).
15. Campbell W.I., Lewis S. Visual analogue measurement of pain. *Ulster Med J.* 1990;59(2):149-154.
16. Baekelandt J., De Mulder P.A., Le Roy I., Mathieu C., Laenen A., Enzlin P. et al. Postoperative outcomes and quality of life following hysterectomy by natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) compared to laparoscopy in women with a non-prolapsed uterus and benign gynaecological disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;208: 6-15.
17. Yang Y.S., Kim S.Y., Hur M.H.3, Oh K.Y. Natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted versus single-port laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy: a case-matched study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(4): 624-631.

References

1. Cecchino G.N., García-Velasco J.A. Endometrioma, fertility, and assisted reproductive treatments: connecting the dots. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2018;30(4): 223-228.
2. Dückelmann A.M., Taube E., Abesadze E., Chiantera V., Sehouli J., Mechsner S. When and how should peritoneal endometriosis be operated on in order to improve fertility rates and symptoms? The experience and outcomes of nearly 100 cases. *Arch Gynecol Obstet*. 2021;3: 724-737. DOI: 10.1007/s00404-021-05971-6.
3. Lee C.L., Wu K.Y., Huang C.Y., Cheng C., Han C.M., Yen C.F. Subtotal hysterectomy by natural orifice transluminal endoscopic surgery. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2017;6(4): 195-198.
4. Rezai S., Giovane R.A., Minton H., Bardawil E., Zhang Y., Patil N.M., Henderson C.E., Guan X. Laparoendoscopic Single-Site Surgery for Management of Heterotopic Pregnancy: A Case Report and Review of Literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018; 7232637.
5. Kachalina T.S., Zinoviev A.N., Bogatova M.E. Comprehensive evaluation of the risks of development of recurrence of endometrious ovarian

cysts. *Medical Almanac*. 2017;46(1):107-110. (In Russ.)
6. Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Gimbutt V.S., Krasilnikova L.V., Areshyan K.A. Management of endometriomas. *Gynecology*. 2017;19(4): 30-35. (In Russ.)
7. Popov E.N., Rusina E.I., Sudakov D.S., Dymarskaya Yu.R., Koleboshina M.A. An alternative method of surgical treatment of ovarian endometriomas from the standpoint of preservation of the ovarian reserve. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(5): 55-62. (In Russ.)
8. Shaltout M.F., Elsheikhah A., Maged A.M., Elsherbini M.M., Zaki S.S., Dahab S., Elkomy R.O. A randomized controlled trial of a new technique for laparoscopic management of ovarian endometriosis preventing recurrence and keeping ovarian reserve. *J Ovarian Res*. 2019;12(1): 66.
9. Somigliana E., Vigano P., Benaglia L. Busnelli A., Vercellini P., Fedele L. Adhesion Prevention in Endometriosis: A Neglected Critical Challenge. *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19(4): 415-421.
10. Dubrovina S.O., Berlim Yu.D., Aleksandrina A.D., Bogunova D.Yu., Lesnoy M.N. Endometriosis and adhesion process: what we know and what we can. *Gynecology*. 2020;22(6): 32-37. (In Russ.)
11. Bezhenar V.F., Tsypurdeeva A.A., Bayliuk E.N. Adhestive disease of pelvic organs in gynecological patients: from pathogenesis to prevention. *Gynecologic Oncology*. 2014;4: 68-74. (In Russ.)
12. Lutsevich O.E., Gallyamov E.A., Popov S.V., Biktimirov R.G., Sanzharov A.E., Presnov K.S. et al. Peculiarities of laparoscopic interventions in peritoneal adhesions and approaches of their prevention and treatment. *Pacific Medical Journal*. 2017;1(67): 69-73. (In Russ.)
13. Marinkin I.O., Odintsov V.A., Shevela A.I., Anishchenko V.V. Comparative characteristics of endoscopic techniques in surgical treatment of diseases of the uterus.*Surgical practice*. 2016;2: 27-31. (In Russ.)
14. Online statistical calculation service Stanley Statpsy. URL: https://stanly.statpsy.ru (date of access: 08.12.2020).
15. Campbell W.I., Lewis S. Visual analogue measurement of pain. *Ulster Med J*. 1990;59(2):149-154.
16. Baekelandt J., De Mulder P.A., Le Roy I., Mathieu C., Laenen A., Enzlin P. et al. Postoperative outcomes and quality of life following hysterectomy by natural orifice transluminal endoscopic surgery (NOTES) compared to laparoscopy in women with a non-prolapsed uterus and benign gynaecological disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;208: 6-15.
17. Yang Y.S., Kim S.Y., Hur M.H.3, Oh K.Y. Natural orifice transluminal endoscopic surgery-assisted versus single-port laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy: a case-matched study. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21(4): 624-631.

Контактные данные
Автор, ответственный за переписку: Зотов Семен Вадимович, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий ООО «Витромед», г. Новосибирск.
630008, г. Новосибирск, ул. Сакко и Ванцетти, 77.
Тел. +7 (913) 7555537.
E-mail: doczotov@gmail.com

Информация об авторах
Кулешов Виталий Михайлович, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск.
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.
Тел.: +7 (913) 9127346.
E-mail: kuleshov_vm@mail.ru

Одинцов Василий Алексеевич, к.м.н., врач акушер-гинеколог хирургического отделения АО Медицинский центр «Авиценна» ГК «Мать и дитя», г. Новосибирск.
630099, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17/1.
Тел.: +7 (965) 8210477.
E-mail: odinzovaso@mail.ru

Мотырева Полина Юрьевна, старший биолог АО Медицинский центр «Авиценна» ГК «Мать и дитя», г. Новосибирск.
630099, г. Новосибирск, ул. Коммунистическая, 17/1.
Тел.: +7 (923) 1428587.
E-mail: motyreva.avicenna@gmail.com

Айзикович Борис Исаевич, д.м.н., профессор кафедры фундаментальной медицины Новосибирского национального исследовательского государственного университета, г. Новосибирск.
630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 1.
Тел.: +7 (985) 9674691.
E-mail: dr.ayzikovich@gmail.com

Лихачева Виктория Васильевна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Новокузнецкого государственного института усовершенствования врачей, заведующая отделением вспомогательных репродуктивных технологий ООО «Эксперт», г. Новокузнецк.
654005, г. Новокузнецк, пр. Строителей, 5.
Тел.: +7 (905) 9053549.
E-mail: viroli@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-5637-7590

Поступила в редакцию 16.03.2021
Принята к публикации 31.03.2021

Для цитирования: Зотов С.В., Кулешов В.М., Одинцов В.А., Мотырева П.Ю., Айзикович Б.И., Лихачева В.В. Результаты эндоскопического лечения эндометриоидных кист яичников с использованием различных доступов. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;1(21): 4–11.

Citation: Zotov S.V., Kuleshov V.M., Odintsov V.A., Motyreva P.Yu., Ayzikovich B.I., Likhacheva V.V. Results of endoscopic treatment of endometrioid ovarian cysts using various accesses. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 4–11. (In Russ.)

УДК 618.256: 612.115.12:616.151.55

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОДАВЛЕНИЯ ГЕНЕРАЦИИ ТРОМБИНА И СТИМУЛЯЦИИ ФИБРИНОЛИЗА В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2]Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», г. Барнаул
[3]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул

Николаева М.Г.[1,2], Томилина О.П.[3], Каблин П.М.[1], Левкина А.К.[1], Момот А.П.[1,2]

Актуальность. Несмотря на значительное усовершенствование процедуры проведения программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), их эффективность редко превышает 35%. В экспериментальных работах показано, что тромбин и плазмин взаимодействуют с широким спектром белков, которые могут изменять физиологические процессы имплантации и развития трофобласта.
Цель: определить роль сверхгенерации тромбина и гипофибринолиза в неэффективности программ ЭКО и возможности их терапевтической коррекции.
Материалы и методы. Проведено 2 этапа проспективного рандомизированного контролируемого исследования с включением 765 пациенток с трубно-перитонеальным фактором нарушения репродуктивной функции. Все пациентки принадлежали к кавказской расе, возраст составил от 24 до 42 лет. Выполнено динамическое исследование 20 гемостатических параметров, а также тест интегральной оценки системы гемостаза – калиброванная тромбография и определение индекса активирующей фибринолиз способности эндотелия по соотношению (t-PA/PAI-1). В случае диагностики гемостазиологических нарушений применялись надропарин кальция для коррекции сверхгенерации тромбина и перемежающая пневмокомпрессия (ППК) для стимуляции фибринолиза.
Результаты. У пациенток, вступающих в программу ЭКО, нарушения в системе гемостаза определены в 78,8% случаев. При проведении ROC-анализа рассчитаны пороговые показатели генерации тромбина и фибринолитической активности, значимо ассоциированные с риском неудачных попыток циклов ЭКО: ETP >1900 нмоль/мин (OR=27,8, p=0,0001), Peak trombini >360 нмоль/л (OR=22,8; p=0,0001) и значение АФСЭ >11% (OR=11,5; p=0,003). Коррекция выявленных нарушений по разработанному алгоритму позволила сбалансировать выявленные нарушения в системе гемостаза и фибринолиза и увеличить число наступивших беременностей на 24%. В случае наступления беременности в результате программы ЭКО определено значимое снижение способности к генерации тромбина (по показателю ETP на 13,9% (p=0,0041) и по Peak trombini 11,6% (p=0,0038)) и увеличение фибринолитической активности по индексу АФСЭ в 2,1 раза (p=0,0001).
Выводы. У пациенток с нарушением репродуктивной функции, планирующих программу ЭКО, в 78,8% случаев наблюдается гемостатический дисбаланс: сверхгенерация тромбина и/или снижение фибринолитической активности, терапевтическая коррекция которых увеличивает шанс наступления беременности на 24,0% [p=0,0001; NTT:4,35, 95%CI (3,18–6,90)].
Ключевые слова: *экстракорпоральное оплодотворение, генерация тромбина, фибринолиз, надропарин кальция, перемежающая пневмокомпрессия.*

EFFICACY OF THROMBIN GENERATION SUPPRESSION AND FIBRINOLYSIS STIMULATION IN IN VITRO FERTILIZATION PROGRAMS

[1]Altai State Medical University, Barnaul
[2]Altai branch of FGBU National Medical Research Center of Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul
[3]KGBUZ Regional Clinical Hospital, Barnaul

M.G. Nikolaeva[1,2], O.P. Tomilina[3], P.M. Kablin[1], A.K. Levkina[1], A.P. Momot[1,2]

Urgency. Despite significant improvements in the procedure for in vitro fertilization (IVF) programs, their effectiveness rarely exceeds 35%. In experimental works, thrombin and plasmin have been shown to interact with a wide range of proteins that can alter the physiological processes of implantation and development of the thophoblast.

Objective: to determine the role of thrombin supergeneration and hypofibrinolysis in the ineffectiveness of IVF programs and the possibility of their therapeutic correction.
Materials and methods. Two stages of a prospective randomized controlled study were carried out with the inclusion of 765 patients with the tuboperitoneal factor of reproductive dysfunction. All of the patients belonged to the Caucasian race, ages ranging from 24 to 42 years. We conducted a dynamic study of 20 hemostatic parameters, as well as a test of integral evaluation of the hemostasis system: calibrated thrombography and determination of the index of the fibrinolysis activating endothelial ability (FAEA) by ratio (T-PA/PAI-1). In the case of diagnosis of hemostasiological disorders, nadroparin calcium was used to correct thrombin supergeneration and intermittent pneumocompression (IPC) to stimulate fibrinolysis.
Results. In patients entering the IVF program, disorders in the hemostasis system were determined in 78.8% of cases. The ROC analysis calculated thresholds of thrombin generation and fibrinolytic activity significantly associated with the risk of failed attempts at IVF cycles: ETP >1900 nmol/min (OR=27.8, p=0.0001), Peak trombini >360 nmol/L (OR=22.8; p=0.0001), and FAEA value >11% (OR=11.5; p=0.003). Correction of detected disorders according to the developed algorithm allowed to balance the detected disorders in the system of hemostasis and fibrinolysis and increase the number of pregnancies by 24%. In case of pregnancy as a result of the IVF program, a significant decrease in the ability to generate thrombin (by the ETP indicator by 13.9% (p=0.0041) and by Peak trombini 11.6% (p=0.0038)) and an increase in the fibrinolytic activity on the FAEA index by 2.1 times (p=0.0001) were determined.
Conclusions. In patients with a reproductive dysfunction planning the IVF program, in 78.8% of cases, there is a hemostatic imbalance: thrombin supergeneration and/or decreased fibrinolytic activity, therapeutic correction of which increases the chance of pregnancy by 24.0% [p=0.0001; NTT:4,35, 95%CI (3.18–6.90)].
Keywords:*in vitro fertilization, thrombin generation, fibrinolysis, nadroparin calcium, intermittent pneumocompression.*

На сегодняшний день вспомогательные репродуктивные технологии – наиболее эффективный способ преодоления инфертильности в паре. Однако несмотря на значительное усовершенствование процедуры, эффективность программ редко превышает 35% [1, 2]. Это связано с большим числом эндо- и экзогенных факторов, определяющих, в первую очередь, инвазию и имплантацию плодного яйца. При этом нарушениям в системе гемостаза отводится значимая роль [3, 4].

Как известно, выполнение вспомогательных репродуктивных технологий сопровождается разнонаправленными изменениями в системе гемостаза. С одной стороны, нарастает коагуляционный потенциал за счет увеличения содержания фибриногена, фактора Виллебранда, факторов V и VIII, с другой, регистрируется снижение активности физиологических антикоагулянтов – антитромбина, протеинов С и S [5, 6, 15]. Необходимо отметить, что высокие дозы эстрогенов и триггера овуляции повышают уровень проангиогенного сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), что, с одной стороны, способствует увеличению количества ооцитов, но с другой, приводит к повышению уровня тканевого фактора (TF) и снижению уровня его ингибитора (TFPI), обуславливая нарушение имплантации [7].

В то же время, рядом авторитетных исследователей показано, что изменения в системе гемостаза не влияют на эффективность программ ЭКО [8], вывод о чем был сделан в ходе систематического обзора и мета-анализа, посвященных изучению потенциальной связи тромбофилии и исходов программ ВРТ. Учитывая вышеизложенное, вопрос о влиянии нарушений системы гемостаза на исходы ВРТ, включая программы ЭКО, находится в стадии активной дискуссии.

Учитывая протромбогенность процедуры экстракорпорального оплодотворения, рядом исследователей предлагается проведение коррекции гемостатических нарушений в группе риска развития тромботических событий [7, 9]. В ряде работ рекомендовано использование гепаринов, направленное как на снижение тромбогенности процедуры, так и улучшение исходов рассматриваемой репродуктивной технологии [10, 11, 12].

Бицадзе В.О. и соавт. рекомендуют проводить персонифицированную противотромботическую профилактику всем пациенткам с генетическими и приобретенными тромбофилиями и/или с репродуктивными потерями в анамнезе, вступающим в протокол ЭКО. В частности, с этой целью предлагается использовать НМГ начиная с фертильного цикла, а именно в процессе стимуляции суперовуляции [13].

С целью коррекции нарушений в системе фибринолиза рядом авторов предлагается использование перемежающей пневматической компрессии – ППК, которая стимулирует фибринолитические реакции. Этот эффект определяется быстрым повышением уровня тканевого активатора плазминогена (t-PA) в крови в результате повышения его секреции эндотелием кровеносных сосудов [14, 15].

Отсутствие систематизированных и обоснованных подходов, направленных на выявление и коррекцию гемостазиологических нарушений у пациенток, вступающих в программу ЭКО, и определило цель нашего исследования.

Цель: определить роль сверхгенерации тромбина и гипофибринолиза в неэффективности программ ЭКО и возможности их терапевтической коррекции.

Материалы и методы

Проведено 2 этапа проспективного рандомизированного контролируемого исследования с включением 765 пациенток с трубно-перитонеальным фактором нарушения репродуктивной функции. Все пациентки принадлежали к кавказской расе, возраст составил от 24 до 42 лет.

Выполнено динамическое исследование 20 гемостатических параметров, а также тест интегральной оценки системы гемостаза – калиброванная тромбография (показатели: эндогенный тромбиновый потенциал (ETP) и Peak trombini) и определение индекса активирующей фибринолиз способности эндотелия по соотношению (t-PA/PAI-1) (АФСЭ=(t-PA/PAI-1)*100%). Определено 5 точек исследования показателей системы гемостаза: при включении в цикл, за 2-3 дня до пункции фолликула, на 13 день после переноса эмбриона, в 6-7 недель беременности. Выбор временных точек обусловлен критическими этапами гестационной перестройки эндометрия, а также инвазивными потенциями цитотрофобласта. На первом этапе определена роль нарушений в системе гемостаза и фибринолитической активности крови в возникновении неудач программ ЭКО.

На втором этапе оценена эффективность терапевтической коррекции выявленных нарушений. Согласно определенным нарушениям в каждой временной точке первого этапа, на втором этапе исследования пациентки разделены на 2 группы: 1 – без нарушений в системе гемостаза, 2 – пациентки со сверхгенерацией тромбина и/или гипофибринолизом, которые в зависимости от специфичности выявленных нарушений определены в три подгруппы: пациентки с избыточной генерацией тромбина; пациентки с гипофибринолизом; пациентки с сочетанием данных нарушений. Деление на подгруппы было обусловлено выбором дальнейшей тактики терапевтического воздействия (рисунок 1).

Коррекция нарушений в системе гемостаза у женщин в цикле ЭКО осуществлялась по следующему алгоритму. При выявлении снижения фибринолитической активности до начала протокола проводилось 4 сеанса ППК с отменой за 2-3 дня до пункции фолликулов. ППК выполнялась дважды в неделю, экспозиция компрессии составляла 30 минут, при этом манжеты накладывались только на руки. В случае определения пороговых показателей генерации тромбина за 2-3 дня до пункции и после проведения последней, пациентки получали надропарин кальция в повышенных профилактических дозах до определения уровня хорионического гонадотропина в плазме крови. При сочетанных нарушениях в системе гемостаза проводили сеансы ППК в сочетании с надропарином кальция в повышенных терапевтических дозах. Уровень хорионического гормона в плазме крови определял дальнейшую тактику ведения пациентки. При положительных результатах терапия продолжалась в прежнем режиме до проведения ультразвукового исследования, при отсутствии данных о наступлении беременности терапия отменялась.

Рисунок 1 – Алгоритм выявления и коррекции нарушений в системе гемостаза у женщин в цикле ЭКО.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 6 от 28.04.2015). Все пациентки до момента включения в клиническое исследование дали информированное согласие на использование биологического ма-

териала и применение медицинских методов воздействия.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7. Нормальность распределения оценена с помощью теста Шапиро–Уилка (Shapiro-Wilk's W-test). Анализ данных по лабораторным показателям представлен в виде медианы (Me) и 95% доверительного интервала [25-й и 75-й перцентили]. Сравнение рядов выполнялось с использованием непараметрического теста Манна–Уитни. Критерии оценки эффективности терапии представлены показателями: относительный риск (RR), число больных, которых необходимых лечить (NNT), 95% доверительный интервал (95%CI) для RR и NNT. Критический уровень значимости различий (p) определен как p<0,05.

Результаты и обсуждение

Установлено, что избыточная генерация тромбина в плазме крови и/или низкая фибринолитическая активность до вступления в программу ЭКО наблюдаются в 78,8% (n=488) случаев (рисунок 2)

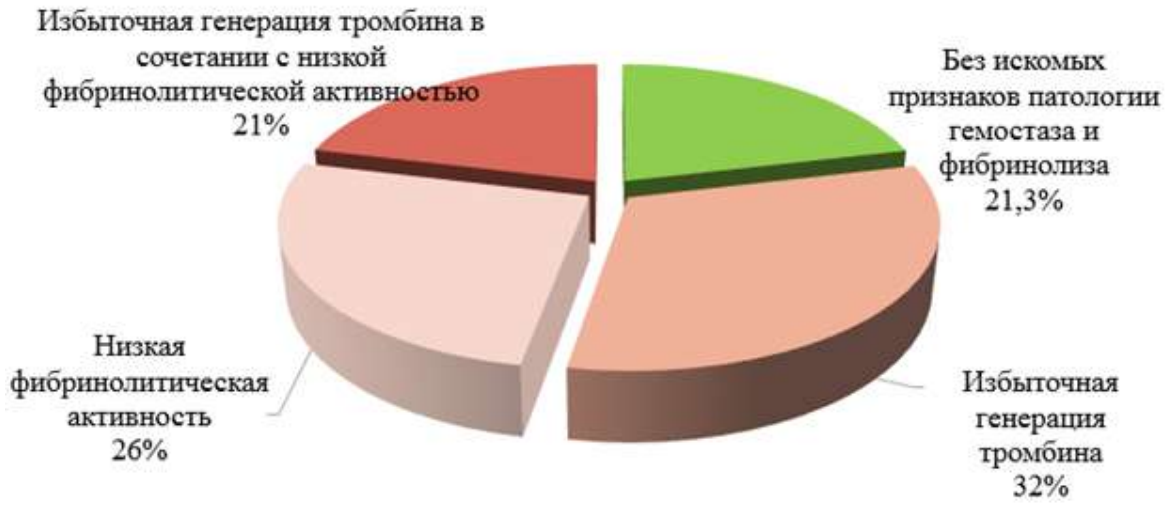


Рисунок 2 – Структура выявленных нарушений в системе гемостаза и фибринолиза у пациенток с нарушением репродуктивной функции на этапе планирования программы ЭКО.

При проведении ROC-анализа определены пороговые показатели генерации тромбина и фибринолитической активности, значимо ассоциированные с риском неудачных попыток циклов ЭКО: ETP >1900 нмоль/мин (OR=27,8, p=0,0001), Peak trombini >360 нмоль/л (OR=22,8; p=0,0001) и значение АФСЭ >11% (OR=11,5; p=0,003) (таблица 1).

Таблица 1

Критические показатели генерации тромбина и индекса активирующей фибринолиз способности эндотелия (АФСЭ), сопряженные с неудачными протоколами ЭКО

Факторы риска неудачи ЭКО (по наступлению беременности)	Уровень отсечки	Статистические показатели		
		RR	95% CI	p
Эндогенный тромбиновый потенциал	1900 и выше нмоль/мин	27,9	9,33–83,4	<0,0001
Пик тромбина более	360 и выше нмоль/л	22,8	8,36–62,5	<0,0001
Индекс АФСЭ (t-PA/PAI-1)	менее 11%	11,5	4,53–29,1	0,0005

При сравнении лабораторных параметров в группах на фоне рекомендуемой терапии и без таковой отмечено достоверное снижение способности к генерации тромбина по показателю ETП на 13,9% (p=0,0041), по Peak trombini 11,6% (p=0,0038) и увеличение фибринолитической активности по индексу АФСЭ в 2,1 раза (p=0,0001).

Вне зависимости от метода терапевтического воздействия наступление беременности в группе пациенток, получающих лечение по предложенному алгоритму (рисунок 1), увеличилось в

целом на 23%. При коррекции сверхгенерации тромбина надропарином кальция – на 24%, при сочетанном применении ППК и надропарина кальция на 23% (рисунок 3).

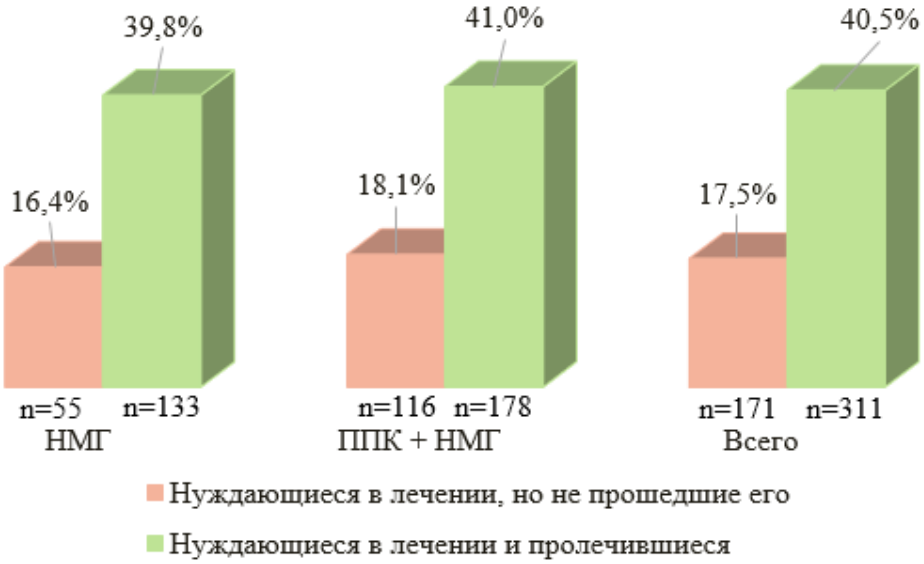


Рисунок 3 – Удельный вес наступивших беременностей в программах ЭКО при проведении терапевтической коррекции по предложенному алгоритму в зависимости от выявленных нарушений.

Сильными сторонами представленного исследования являются численность выборки – 765 пациенток, однородность критериев включения (нарушение репродуктивной функции, обусловленной трубным фактором) и проведенное изучение более 20 параметров системы гемостаза и фибринолитической активности, так или иначе рассматриваемых как фактор риска неудачных программ ЭКО в работах других авторов [16, 17, 18]. Выявленные нами закономерности в виде сверхгенерации тромбина и/или снижения фибринолитической активности крови позволяют осуществлять персонифицированный подход к коррекции диагностированных нарушений, а не проводить терапию гепаринами рутинно только за наличие фактора риска репродуктивных неудач у пациентки – тактика, предлагаемая рядом исследователей [7, 9, 13].

Применение низкомолекулярного гепарина в циклах ЭКО – вопрос до настоящего времени дискутабельный и неоднозначный. Эффективное использование гепаринов, направленное на снижение тромбогенности процедуры и улучшение исходов при этой репродуктивной технологии, описано и подтверждено рядом авторов [10, 11], что согласуется с клинической эффективностью, показанной в представленной работе: повышение числа наступивших беременностей на 24%.

Интересными являются данные, полученные при анализе применения ППК с целью коррекции гипофибринолиза на этапе проведения цикла ЭКО. Использование пневмокомпрессии на верхние конечности по предложенному алгоритму обусловило достоверно значимое увеличение фибринолитической активности по индексу АФСЭ в 2,1 раза (p=0,0001). А как известно, именно баланс активаторов и ингибиторов фибринолиза на локальном уровне (гравидарный эндометрий) является определяющим фактором успешной имплантации плодного яйца и формирования плаценты [19,20].

Слабой стороной нашей работы явилось ограничение исследования по времени протоколом ЭКО, а исходы наступивших беременностей не были отслежены. Данное обстоятельство не позволяет сделать вывод о влиянии предложенного алгоритма коррекции нарушений в системе гемостаза и фибринолиза на этапе проведения программы ЭКО на акушерские и перинатальные исходы беременности, что и является задачей наших последующих исследований.

Выводы:

1. У пациенток с нарушением репродуктивной функции, обусловленной трубным фактором, перед вступлением в программу ЭКО в 78,8% случаев наблюдаются избыточная генерация тромбина в плазме крови и/или низкая фибринолитическая активность
2. Предложенный алгоритм терапевтической коррекции выявленных нарушений увеличивает шанс наступления беременности на 24,0% [p=0,0001; NTT:4,35, 95%CI (3,18–6,90)].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Пучков С.М., Найко Ю.В. Особенности течения беременности и родов у пациенток после экстракорпорального оплодотворения. *Акушерство и гинекология*. 2014; 4(4).
2. Beer A.E., Kwak J. Reproductive medicine program Finch University of I lealth Science. *Chic Med Sch*. 2000; 96.
3. Рудакова Е.Б., Замаховская Л.Ю., Стрижова О.Б., Трубникова О.Б., Татаринова Л.В., Дьякова Ю.Б. Замершая беременность как актуальная проблема клинической репродуктологии при проведении программ ЭКО и ПЭ. *Лечащий врач*. 2015; 3: 58.
4. Christiansen O.B., Nielsen H.S., Kolte A.M. Future directions of failed implantation and recurrent miscarriage research. *Reprod Biomed Online*. 2006; 13: 71-83.
5. Chan W.S., Dixon M.E. The "ART' of thromboembolism: A review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res*. 2008; 121: 713-726.
6. Curvers J., Nap A.W., Thomassen M.C. et al. Effect of in vitro fertilization treatment and subsequent pregnancy on the protein C pathway. *Br J Hematol*. 2001; 115: 400-407.
7. Rova K., Passmark H., Lindqvist P.G. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril*. 2012; 97(1): 95-100.
8. Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N., Tiboni G.M., Cuccurullo F., Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118:2670-2678.
9. Martinez-Zamora M.A., Creus M., Tassies D. et al. Reduced plasma fibrinolytic potential in patients with recurrent implantation failure after IVF and embryo transfer. *Hum Reprod*. 2011; 26(3): 510-516.
10. Звонкова М.Б., Хомутов А.Е., Бутылин А.Г. и др. Влияние высоких доз экзогенного гепарина на процессы гемостаза. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского*. 2010; 2: 636-640.
11. Urman B., Ata B., Yakin K. et al. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial. *Hum Reprod*. 2009; 24(7): 1640-1647.
12. Момот А.П., Сердюк Г.В., Николаева М.Г и соавт. Невынашивание беременности и генетически обусловленные тромбофилии. *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. 2009; 6: 379-385.
13. Бицадзе В.О., Акиньшина С.В., Макацария А.Д., Андреева М.Д. Вспомогательные репродуктивные технологии и ятрогенные тромботические осложнения. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2014;1(13): 50-59.
14. Момот А.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г., Елыкомов В.А., Цывкина Л.П. Экстракорпоральное оплодотворение и управление гемостазом. *Проблемы репродукции*. 2012; 18(6):47-55.
15. Момот А.П., Цывкина Л.П., Лыдина И.В., Борисова О.Г. Пути прогресса в улучшении результатов экстракорпорального оплодотворения, основанного на выявлении и коррекции патологии гемостаза (i). *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2013;1(53): 5-17.
16. Амирова А.А., Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Факторы, влияющие на исходы ЭКО (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2010; 1: 68-74.
17. Охтырская Т.А., Яворовская К.А., Шуршалина А.В., Назаренко Т.А. Имплантационные потери в программах ЭКО: роль наследственной и приобретенной тромбофилии. *Проблемы репродукции*. 2010; 2: 53-57.
18. Cris J.C., Mercier E., Quere L. et al. Lov molecular – Weight heparin vercus low-close aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004; 103: 3695-3699.
19. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиньшина С.В. *Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений*. Москва, 2007.
20. Вартанян Э.В., Цатурова К.А., Петухова Н.Л., Щиголева А.В., Девятова Е.А. Роль тромбофилии у пациенток с неудачами экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. *Доктор Ру*. 2014;8(1): 31-34.

References

1. Puchkov S.M., Naiko Yu.V. Features of pregnancy and childbirth in patients after in vitro fertilization. *Obstetrics and Gynecology*. 2014; 4(4). (In Russ.)
2. Beer A.E., Kwak J. Reproductive medicine program Finch University of I lealth Science. *Chic Med Sch*. 2000; 96.
3. Rudakova E.B., Zamakhovskaya L.Yu., Strizhova O.B., Trubnikova O.B., Tatarinova L.V., Dyakova Yu.B. Missed miscarriage as a topical problem of clinical reproductive medicine in IVF and PE programs. *Lechaschii Vrach Journal*. 2015; 3: 58. (In Russ.)
4. Christiansen O.B., Nielsen H.S., Kolte A.M. Future directions of failed implantation and recurrent miscarriage research. *Reprod Biomed Online*. 2006; 13: 71-83.
5. Chan W.S., Dixon M.E. The "ART' of thromboembolism: A review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. *Thromb Res*. 2008; 121: 713-726.
6. Curvers J., Nap A.W., Thomassen M.C. et

al. Effect of in vitro fertilization treatment and subsequent pregnancy on the protein C pathway. *Br J Hematol*. 2001; 115: 400-407.

7. Rova K., Passmark H., Lindqvist P.G. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. *Fertil Steril*. 2012; 97(1): 95-100.

8. Di Nisio M., Rutjes A.W., Ferrante N., Tiboni G.M., Cuccurullo F., Porreca E. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis. *Blood*. 2011; 118:2670-2678.

9. Martinez-Zamora M.A., Creus M., Tassies D. et al. Reduced plasma fibrinolytic potential in patients with recurrent implantation failure after IVF and embryo transfer. *Hum Reprod*. 2011; 26(3): 510-516.

10. Zvonkova M.B., Khomutov A.E., Butylin A.G. et al. Effect of high doses of exogenous heparin on hemostasis processes. *Vestnik of Lobachevsky University of Nizhni Novgorod*. 2010; 2: 636-640. (In Russ.)

11. Urman B., Ata B., Yakin K. et al. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial. *Hum Reprod*. 2009; 24(7): 1640-1647.

12. Momot A.P., Serdyuk G.V., Nikolaeva M.G. et al. Miscarriage and genetically conditioned thrombophilia. *RUDN Journal of Medicine*. 2009; 6: 379-385. (In Russ.)

13. Bitsadze V.O., Akin'shina S.V., Makatsaria A.D., Andreeva M.D. Assisted reproductive technologies and iatrogenic thrombotic complications. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2014;1(13): 50-59. (In Russ.)

14. Momot A.P., Lydina I.V., Borisova O.G., Elykomov V.A., Tsyvkina L.P. In vitro fertilization and hemostasis management. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2012; 18(6):47-55. (In Russ.)

15. Momot A.P., Tsyvkina L.P., Lydina I.V., Borisova O.G. Ways of progress in improving the results of in vitro fertilization based on the detection and correction of hemostasis pathology (i). *Tromboz, Gemostaz i Reologia*. 2013;1(53): 5-17. (In Russ.)

16. Amirova A.A., Nazarenko T.A., Mishieva N.G. Factors influencing IVF outcomes (literature review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2010; 1: 68-74. (In Russ.)

17. Okhtyrskaya T.A., Yavorovskaya K.A., Shurshalina A.V., Nazarenko T.A. Implant losses in IVF programs: the role of hereditary and acquired thrombophilia. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2010; 2: 53-57. (In Russ.)

18. Cris J.C., Mercier E., Quere L. et al. Lov molecular – Weight heparin vercus low-close aspirin in women with one fetal loss and a constitutional thrombophilic disorder. *Blood*. 2004; 103: 3695-3699.

19. Makatsariya A.D., Bitsadze V.O., Akinshina S.V. *Thrombosis and thromboembolism in the obstetric-gynecological clinic: molecular genetic mechanisms and strategy of prevention of thromboembolic complications*. Moscow, 2007. (In Russ.)

20. Vartanyan E.V., Tsaturova K.A., Petukhova N.L., Shchigoleva A.V., Devyatova E.A. The role of thrombophilia in patients with failures in in vitro fertilization in history. *Doctor.Ru*. 2014;8(1): 31-34. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Николаева Мария Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета; Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 9.
Тел.: (3852) 368587.
E-mail: nikolmg@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-9459-5698

Информация об авторах

Томилина Ольга Павловна, врач-гематолог лаборатории патологии гемостаза поликлиники КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул.
656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689384.
E-mail: kkb@alt-hospital.ru

Каблин Павел Михайлович, студент 5 курса Института клинической медицины Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566856.
E-mail: ikmakkr@agmu.ru

Левкина Анастасия Константиновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 9.
Тел.: (3852) 566888.
E-mail: science@agmu.ru

Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета; директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул.
656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/2.

Тел.: (3852) 689800.
E-mail: xyzan@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-8413-5484

Поступила в редакцию 21.02.2021
Принята к публикации 16.03.2021

Для цитирования: Николаева М.Г., Томилина О.П., Каблин П.М., Левкина А.К., Момот А.П. Эффективность подавления генерации тромбина и стимуляции фибринолиза в программах экстракорпорального оплодотворения. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;1(21): 12–19.

Citation: Nikolaeva M.G., Tomilina O.P., Kablin P.M., Levkina A.K., Momot A.P. Efficacy of thrombin generation suppression and fibrinolysis stimulation in in vitro fertilization programs. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 12–19. (In Russ.)

УДК 616.12-008.331.1: 616.61

СОЛЕЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И РАННЕЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ВЫСОКОМ НОРМАЛЬНОМ АРТЕРИАЛЬНОМ ДАВЛЕНИИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Антропова О.Н., Силкина С.Б., Осипова И.В., Пырикова Н.В.

Целью исследования было изучение показателей фильтрационной функции почек у солечувствительных и солерезистентных пациентов с АГ и ВНАД. Проведено одномоментное исследование с включением 138 пациентов в возрасте 25–44 лет, из них 62 человека с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) и 74 человека с нелеченой впервые выявленной артериальной гипертонией (АГ). Порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС) определяли по модифицированной методике R. Henkin с использованием набора оригинальных запатентованных тест-полосок. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) по уровню креатинина, цистатина С. Среди пациентов с ВНАД по сравнению с АГ чаще обнаруживается высокий порог солевой чувствительности в 2,1 раза, но реже лица со средним уровнем – в 2,5 раза. Гиперфильтрация по креатинину обнаруживается у пациентов с ВНАД и АГ с одинаковой частотой, однако снижение фильтрационной функции по цистатину С чаще на 20% выявляется у пациентов с АГ. Пациенты с АГ и ВНАД с высоким уровнем ПВЧС, в отличие от людей с низким и умеренным значением, чаще имеют признаки раннего почечного повреждения.

Ключевые слова: *солечувствительность, артериальная гипертония, высокое нормальное артериальное давление, раннее поражение почек.*

SALT SENSITIVITY AND EARLY KIDNEY DAMAGE IN ARTERIAL HYPERTENSION AND HIGH NORMAL ARTERIAL PRESSURE

Altai State Medical University, Barnaul

O.N. Antropova, S.B. Silkina, I.V. Osipova, N.V. Pyrikova

The research objective was to study indicators of renal filtration function in salt-sensitive and salt-resistant patients with AH and HNAP. A one stage study was conducted involving 138 patients aged 25–44 years, of which 62 people with high normal arterial pressure (HNAP) and 74 people with untreated first identified arterial hypertension (AH). The threshold of taste sensation to table salt (TTSTS) was determined by the modified R. Henkin technique using a set of original patented test strips. The glomerular filtration rate (GFR) was calculated by the formula CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) by the level of creatinine, cystatin C. Among patients with HNAP compared to AH, a high threshold of salt sensitivity is found 2.1 times more often, but individuals with an average level are less often: 2.5 times. Hyperfiltration by creatinine is found in patients with HNAP and AH with the same frequency, but a decrease in filtration function for cystatin C is more often detected in patients with AH by 20%. Patients with AH and HNAP with high levels of TTS, unlike people with low to moderate values, are more likely to have signs of early renal damage.

Keywords: *salt sensitivity, arterial hypertension, high normal arterial pressure, early kidney damage.*

Солечувствительная артериальная гипертония (АГ) характеризуется повышенным артериальным давлением (АД) в результате избыточного потребления соли с пищей [1, 2]. Не каждый человек реагирует на потребление соли изменением АД, разделяют лиц чувствительных к соли (до 50% всех людей) и нечувствительных [3]. На сегодняшний день, существенные исследовательские усилия были направлены на раскрытие механизмов, лежащих в основе солевой чувствительности; обнаружено, что это состояние может иметь различные физиологические, экологические, демографические и генетические факторы [4]. Хотя механизмы солевозависимого гипертонического действия становятся более известными, необходимы дополнительные исследования по измерению и кинетике натрия, по физиологическим свойствам и генетическим детерминантам чувствительности к соли, по определению групп риска, чтобы укрепить основу для рекомендаций по снижению содержания соли в пище [5].

Особенный интерес представляет повреждение почек и возможные отличия у пациентов

с солечувствительными и солерезистентными формами АГ. Повреждение клубочков, потеря подоцитов и последующая протеинурия являются одними из основных признаков инициации заболевания почек при АГ, и особенно важно оценить механизмы, лежащие в основе их повреждения [6]. Недавние литературные данные показали, что изменения в митохондриях, окислительно-восстановительная способность и гомеостаз вовлечены в патогенез гипертонического поражения почек, острого повреждения почек и диабетической нефропатии [7]. Текущие знания позволяют предположить, что митохондриальная дисфункция клубочков и их компонентов (мезангиальные клетки, эндотелиальные клетки или подоциты) может вызывать снижение выработки АТФ [8]. Как источник АТФ, митохондрии могут увеличивать симпатическую активность, что способствует удержанию натрия и сужению сосудов, хотя полный механизм остается неясным [9]. Уточняется роль Na в процессе почечного повреждения. Известно, что повышенная доставка Na в мозговой слой почки стимулирует выработку митохондриями метаболитов, способствующих АГ [10]. Антиоксидантная активность супероксиддисмутазы 2 (SOD2) ослабляет гипертензивные эффекты, в эксперименте на мышах показано, что дефицит SOD2 развивает индуцированную солью гипертензию [11].

Представляется интересным изучение роли чувствительности к соли в формировании ранних почечных повреждений у пациентов не только при АГ, но и с высоким нормальным АД (ВНАД).

Цель исследования – изучить показатели фильтрационной функции почек у солечувствительных и солерезистентных пациентов с АГ и ВНАД.

Материалы и методы

Проведено одномоментное исследование с включением 138 пациентов в возрасте 25–44 лет, из них 62 человека с ВНАД и 74 человека с нелеченой впервые выявленной АГ. Критериями исключения из исследования были отказ от участия в исследовании, беременность, вторичные формы АГ, ассоциированные клинические состояния, нарушение ритма высоких градаций, хроническое заболевание в стадии обострения. Пациенты, включенные в исследование, подписали добровольное информированное согласие на проведение исследования, одобренного Этическим комитетом ГБОУ ВПО Алтайского государственного медицинского университета (протокол № 14 от 17.11.2014 г.). Проводилось общеклиническое и лабораторное обследование. Диагноз АГ или ВНАД устанавливался на основании офисного измерения автоматическим тонометром OMRON M2 Basic с пределом допустимой погрешности измерений ±3 мм рт. ст. (ESH, 2002) и суточного мониторирования АД в течение 24 ч прибором BpLAB (ООО «Петр Телегин»). В зависимости от показателей офисного и суточного АД, пациенты были распределены в группу ВНАД (при офисном АД 120/80–139/89 мм рт. ст. и нормальных значениях суточного АД) и АГ (при офисном АД ≥140/90 мм рт. ст., среднесуточных показателях АД днем ≥135/85 мм рт. ст., АД ≥120/70 мм рт. ст.).

Субъективная оценка употребления поваренной соли проводилась посредством анкетирования. Объективным методом был определен порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПВЧПС), который определяли по модифицированной методике R. Henkin (1964), с использованием набора оригинальных запатентованных тест-полосок [12]. Каждая тест-полоска имела нанесение раствора хлорида натрия. Оценку уровней ПВЧПС проводили по критериям: низкому ПВЧПС соответствуют значения менее 0,16% нанесенной концентрации хлорида натрия, среднему – 0,16%, высокому ПВЧПС – 0,32% и более. В дополнение к оценке питания и ПВЧПС изучалась суточная экскреция натрия в моче, являющаяся «золотым стандартом» скрининга потребления соли. Определение количества ионов натрия выполнялось ионоселективным электродом. Референсные значения составляли 40–220 ммоль/сутки.

Концентрация креатинина сыворотки крови определялась калориметрическим методом по Jaffe после проведения абсорбции. Метод количественного определения цистатина С в сыворотке крови был проведен с использованием диагностического набора Bio Vendor (Чехия), основан на «сэндвич»-методе иммуноферментного анализа. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) по уровню креатинина, цистатина С. Уровень скорости клубочковой фильтрации 60–89 мл/мин/1,73 м^2 интерпретировался как снижение функции почек. Показатели СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 являлись диагностическим критерием поражения органов-мишеней. Показатели СКФ более 115 мл/мин/1,73 м^2 расценивались как критерий гиперфильтрации вследствие внутриклубочковой гипертензии у пациентов с ВНАД и АГ.

Статистический анализ проводился с помощью пакета встроенных функций программы Microsoft Excel 2010 и программного обеспечения STATISTICA 10.0 Trial (StatSoft Inc.) с учетом типа распределения данных. Данные представлены для качественных переменных в виде частоты встречаемости (%), для количественных – как медиана Me [25;75 перцентиль]. Сравнение признаков независимых выборок проводили

посредством двустороннего анализа долей и с помощью критерия χ2 (Хи-квадрат). Нулевую статистическую гипотезу отвергали при p<0,05.

Результаты и обсуждение

В нашем исследовании проводилась комплексная оценка солезависимости. В дополнение к оценке питания изучались экскреция натрия в суточной моче, являющаяся золотым стандартом скрининга потребления соли, и порог вкусовой чувствительности к поваренной соли. При изучении данных показателей выявлено (таблица 1), что лица с ВНАД и АГ имеют сопоставимую частоту повышенной суточной экскреции Na с мочой, однако среди пациентов с ВНАД по сравнению с АГ чаще обнаруживается высокий порог солевой чувствительности в 2,1 раза (x^2=7,6, p=0,006), но реже лица со средним уровнем – в 2,5 раза (x^2=5,3, p=0,002). Следует отметить, что при оценке питания выявлен больший процент пациентов с чрезмерным употреблением соли среди пациентов с АГ в 1,9 раза (x^2=12,1, p=0,001). Таким образом, независимо от уровня АД имеется повышенная экскреция Na у 42–46% пациентов молодого и среднего возраста, однако при АГ чаще обнаруживается число лиц, чрезмерно употребляющих соль, а среди пациентов с ВНАД чаще имеется высокий ПВЧ. Возможно, это связано с тем, что для формирования ВНАД солечувствительность является важным, независимым фактором.

Таблица 1

Показатели солечувствительности обследованных пациентов (n (%))

Показатель	ВНАД (n=62)	АГ (n=74)
Суточная экскреция Na >200 ммоль/сутки	26 (41,9)	34 (45,9)
ПВПЧС низкая	46 (74,2)	42 (56,7)
ПВ ПЧС повышена: средняя высокая	22 (35,5) 7 (11,2) 15 (22,8)	28 (37,8) 20 (27,7)* 8 (10,8)**
Чрезмерное употребление соли	20 (32,2)	46 (62,1)***

Примечание: ПВЧПС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, * – достоверность различий с показателем при ВНАД (p<0,05), **p<0,01, *** p<0,001.

Результаты оценки СКФ при расчете по уровню креатинина (СКФ Кр) позволяют говорить о сопоставимых показателях клубочковой фильтрации у обследованных с АГ и ВНАД. В обеих группах отсутствовало снижение показателя менее 60 мл/мин, с одинаковой частотой (15,8% и 9,5% при ВНАД и АГ) определялась гиперфильтрация (рисунок 1). В ранее проведенных исследованиях также сообщалось об увеличении распространенности гиперфильтрации (по креатинину) при предгипертонии (OR 1,33), гипофильтрация не была связана с предиабетом или предгипертонией [13]. В настоящее время ВНАД расценивается как состояние предболезни, а вопросы прогноза, определения тактики (необходимость медикаментозной коррекции) являются не до конца изученными. Полученные в данном исследовании результаты, с нашей точки зрения, подчеркивают важность выявления пациентов с ВНАД и тщательную стратификацию их сердечно-сосудистого риска, в том числе оценку раннего поражения почек.

Роль цистатина С в сыворотке как показателя функции почек (фильтрации) в настоящее время хорошо известна. Цистатин С генерируется с постоянной скоростью, свободно фильтруется, реабсорбируется и катаболизируется в проксимальных канальцах нефрона [14]. На него не влияют вес и мышечная масса, и поэтому считается, что цистатин С является более точным измерителем функции почек по сравнению с сывороточным креатинином. В ряде исследований показана значительная разница СКФ по креатинину и СКФ, определенной по цистатину С. Например, у пациентов с ожирением эта разница составила 12,9% [15]. Помимо использования для оценки функции почек, СКФ на основе цистатина С (СКФ ЦС) является лучшим предиктором сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности по сравнению с СКФ на основе креатинина сыворотки [16, 17]. Повышение уровня цистатина С в сыворотке было связано с повышенным риском артериальной жесткости, каждое стандартное отклонение в повышении содержания цистатина С приводило к увеличению риска дислипидемии на 22%, к увеличению риска ожирения на 27% и к увеличению риска повышения пульсового давления на 24% после поправки на вмешивающиеся факторы [18].

При анализе полученных нами данных выявлено, что использование СКФ ЦС по сравнению с СКФ Кр приводит к различию в оценке раннего почечного повреждения. Так, среди обследованных не выявлено пациентов с гиперфильтрацией по цистатину С, однако снижение фильтрационной функции почек обнаружено у 9,7% и 29,7% обследованных с ВНАД и АГ соот-

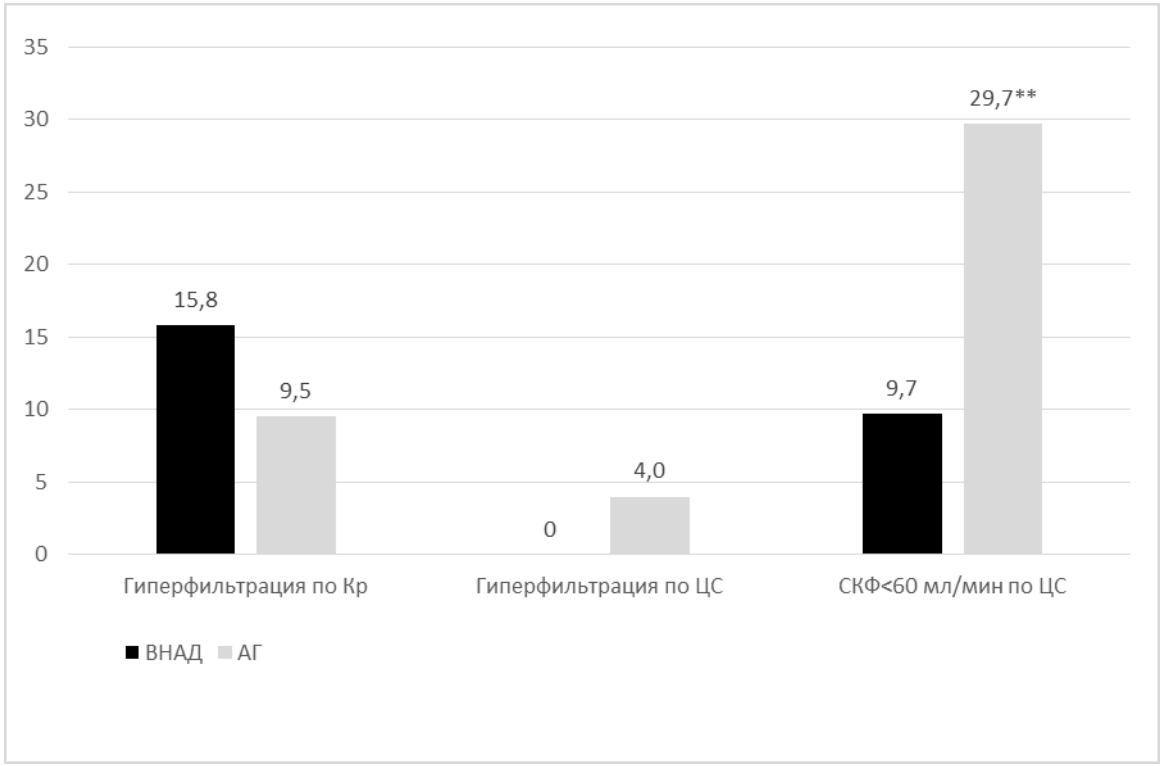


Рисунок 1 – Ранние признаки почечной дисфункции у пациентов с ВНАД и АГ (%). СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ** – достоверность различий с показателем при ВНАД (p<0,01).

ветственно, различия в показателе составили 20% (x^2=8,3, p=0,004). Эти результаты, по нашему мнению, имеют существенное практическое значение, обосновывая необходимость определения цистатина С у лиц именно с ранними стадиями гипертензивных состояний.

В настоящее время гиперфильтрация почек обсуждается как ранний признак гипертонической нефропатии у лиц, чувствительных к соли [19]. Нами были изучены показатели клубочковой фильтрации в зависимости от ПВЧС (таблица 2). Пациенты с высоким уровнем ПВЧС, в отличие от людей с низким и умеренным значением, имеют признаки раннего почечного повреждения: гиперфильтрацию по креатинину (47,8%) или снижение фильтрационной функции по цистатину (52,1%). У лиц с умеренным и низким ПВЧС частота отклонений по показателю СКФ достоверно ниже: гиперфильтрация по КР в 11 раз (x^2=35,4, p=0,001) и гипофильтрация по ЦС в 5 раз (x^2=17,3, p=0,001). У лиц с ВНАД только при высоком ПВЧС выявлялось снижение СКФ ЦС (66,7%, x^2=8,3, p=0,01), в то же время, оценка по уровню креатинина не выявила значимых различий в зависимости от солевой чувствительности. В группе АГ гиперфильтрация по КР имелась только у пациентов с ПВЧС (87,5%, x^2=22,6, p=0,001), различия при оценке СКФ по ЦС не были достоверными (возможно, связано с ограниченным количеством наблюдений). Мы считаем, что полученные результаты должны учитываться при определении риска поражения органов-мишеней у пациентов с ВНАД. Оценка ПВЧС может рассматриваться как скрининговый тест для таких лиц, позволяющий выявлять пациентов, которым необходимо определение фильтрационной функции почек не только по уровню креатинина, но и по цистатину С. Кроме того, у пациентов с гиперфильтрацией могут потребоваться более настойчивые рекомендации по снижению солевой нагрузки для предотвращения дальнейшего поражения почек.

Заключение

Среди пациентов с ВНАД по сравнению с АГ чаще обнаруживается высокий порог солевой чувствительности в 2,1 раза, но реже лица со средним уровнем – в 2,5 раза. Гиперфильтрация по креатинину обнаруживается у пациентов с ВНАД и АГ с одинаковой частотой, однако снижение фильтрационной функции по цистатину С чаще на 20% выявляется у пациентов с АГ. Пациенты с АГ и ВНАД с высоким уровнем ПВЧС, в отличие от людей с низким и умеренным значением, чаще имеют признаки раннего почечного повреждения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Pilic L., Pedlar C.R., Mavrommatis Y. Salt-sensitive hypertension: mechanisms and effects of dietary and other lifestyle factors. *Nutr. Rev.* 2016;74(10): 645-658. DOI: 10.1093/nutrit/nuw028

2. Rust P., Ekmekcioglu C. Impact of salt in-

Таблица 2

Показатели фильтрационной функции почек в зависимости от порога солевой чувствительности (n (%))

Показатель	Все обследованные пациенты (n=138)		ВНАД (n=62)		АГ (n=74)	
	низкий и умеренный ПВЧС (n=115)	высокий ПВЧС (n=23)	низкий и умеренный ПВЧС (n=53)	высокий ПВЧС (n=15)	низкий и умеренный ПВЧС (n=62)	высокий ПВЧС (n=8)
СКФ КР>115 мл/мин	5 (4,3)	11 (47,8)***	5 (9,4)	4 (26,6)	0	7 (87,5)***
СКФ ЦС >115 мл/мин	3 (2,6)	0	0	0	3 (4,8)	0
СКФ ЦС <60 мл/мин	16 (10,4)	12 (52,1)***	0	6 (66,7)**	16 (25,8)	6 (75,0)

Примечание: ПВЧПС – порог вкусовой чувствительности к поваренной соли, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Кр – креатинин, ЦС – цистатин С, ** – достоверность различий с показателем данной группы при низком и умеренном ПВЧПВ (p<0,01), ***p<0,001.

take on the pathogenesis and treatment of hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;956: 61-84. DOI: 10.1007/5584

3. Marketou M.E., Maragkoudakis S., Anastasiou I., Nakou H., Plataki M., Vardas P.E. at al. Salt-induced effects on microvascular function: A critical factor in hypertension mediated organ damage. *J. Clin Hypertens.* 2019;21: 749-757. DOI: 10.1111/jch.13535

4. Domondon M., Polina I., Nikiforova A.B., Sultanova R.F., Kruger C., Vasileva V. Y at al. Renal Glomerular Mitochondria Function in Salt-Sensitive Hypertension. *Frontiers Physiology*. 2020;10: 1588. DOI: 10.3389/fphys.2019.01588

5. Rust P., Ekmekcioglu C., Affiliations. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956: 61-84. DOI: 10.1007/5584_2016_147.

6. Seccia T.M., Caroccia B., Calo L.A. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. *J. Hypertens.* 2017;35: 205-212. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001170

7. Galvan D.L., Green N.H., Danesh F.R. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;92(5): 1051-1057. DOI: 10.1016/j.kint.2017.05.

8. Zhang L.H., Zhu, X.Y., Eirin A., Sultanova R.F., Kruger C., Vasileva V.Y. et al. Early podocyte injury and elevated levels of urinary podocyte-derived extracellular vesicles in swine with metabolic syndrome: role of podocyte mitochondria. *Am J. Physiol. Renal Physiol.* 2019;317(7): F12-F22. DOI: 10.1152/ ajprenal.00399

9. Loperena R., Harrison D.G. Oxidative stress and hypertensive diseases. *Med. Clin. North Am.* 2017;101: 169-193. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.004.

10. Eirin A., Saad A., Woollard J.R. Juncos L.A., Calhoun D.A., Tang H. et al. Glomerular hyperfiltration in obese African American hypertensive patients is associated with elevated urinary mitochondrial-DNA copy number. *Am J. Hypertens*. 2017;30(11): 1112-1119. DOI: 10.1093/ajh/

11. Rodriguez-Iturbe B., Sepassi L., Quiroz Y., Zhenmin Ni., Wallace D.C., Vaziri N.D. et al. Association of mitochondrial SOD deficiency with salt-sensitive hypertension and accelerated renal senescence. *J. Appl. Physiol.* 2007;102: 255-260. doi: 10.1152/japplphysiol.00513.2006

12. Куликов В.П., Алексенцева А.В. Способ определения порога вкусовой чувствительности к поваренной соли. Патент на изобретение. Номер патента: RU 2539014. Дата публикации: 10.01.2015.

13. Okada R., Yasuda Y., Tsushita K. Wakai K., Hamajima N., Matsuo S.et al. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5): 1821-1825. DOI: 10.1093/ndt/gfr651

14. Shlipak M.G., Mattes M.D., Peralta C.A. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J. Kidney Dis.* 2013;62(3): 595-603.

15. Alaje N.A., Adedeji T., Adedoyin A.R. et al. Creatinine and cystatin C-based evaluation of renal function among obese subjects in Benin City. *Saudi J. Kidney Dis Transpl.* 2019;30(3): 648-654. DOI: 10.4103/1319-2442.261339.

16. Fernando S., Polkinghorne K.R. Cystatin C: not just a marker of kidney function. *J. Bras Nefrol.* 2020;42(1): 6-7. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0240.

17. Osaki T., Satoh M., Tanaka F., Tanno K., Takahashi Y., Nasu T. et al. The Value of a Cystatin C-based Estimated Glomerular Filtration Rate for Cardiovascular Assessment in a General Japanese Population: Results From the Iwate Tohoku Medical Megabank Project. *J. Epidemiol.* 2020;30(6): 260-267.

18. Huang X., Jiang X., Wang L. Zhenyu Liu, Yang Wu, Gao P. et al. Serum Cystatin C and Arterial Stiffness in Middle-Aged and Elderly Adults without Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Med. Sci Monit.* 2019;3(25): 9207-9215. DOI:10.12659/MSM.916630.

19. Kantaria N., Pantsulaia I., Andronikashvili I., Simonia G. Possible mechanism of development of salt sensitive essential hypertension. Simonia.

Georgian Med News. 2016;(258): 28-32.

References

1. Pilic L., Pedlar C.R., Mavrommatis Y. Salt-sensitive hypertension: mechanisms and effects of dietary and other lifestyle factors. *Nutr. Rev*. 2016;74(10): 645-658. DOI: 10.1093/nutrit/nuw028

2. Rust P., Ekmekcioglu C. Impact of salt intake on the pathogenesis and treatment of hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017;956: 61-84. DOI: 10.1007/5584

3. Marketou M.E., Maragkoudakis S., Anastasiou I., Nakou H., Plataki M., Vardas P.E. at al. Salt-induced effects on microvascular function: A critical factor in hypertension mediated organ damage. *J. Clin Hypertens.* 2019;21: 749-757. DOI: 10.1111/jch.13535

4. Domondon M., Polina I., Nikiforova A.B., Sultanova R.F., Kruger C., Vasileva V. Y at al. Renal Glomerular Mitochondria Function in Salt-Sensitive Hypertension. *Frontiers Physiology*. 2020;10: 1588. DOI: 10.3389/fphys.2019.01588

5. Rust P., Ekmekcioglu C., Affiliations. Impact of Salt Intake on the Pathogenesis and Treatment of Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956: 61-84. DOI: 10.1007/5584_2016_147.

6. Seccia T.M., Caroccia B., Calo L.A. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. *J. Hypertens.* 2017;35: 205-212. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001170

7. Galvan D.L., Green N.H., Danesh F.R. The hallmarks of mitochondrial dysfunction in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2017;92(5): 1051-1057. DOI: 10.1016/j.kint.2017.05.

8. Zhang L.H., Zhu, X.Y., Eirin A., Sultanova R.F., Kruger C., Vasileva V.Y. et al. Early podocyte injury and elevated levels of urinary podocyte-derived extracellular vesicles in swine with metabolic syndrome: role of podocyte mitochondria. *Am J. Physiol. Renal Physiol.* 2019;317(7): F12-F22. DOI: 10.1152/ ajprenal.00399

9. Loperena R., Harrison D.G. Oxidative stress and hypertensive diseases. *Med. Clin. North Am.* 2017;101: 169-193. DOI: 10.1016/j.mcna.2016.08.004.

10. Eirin A., Saad A., Woollard J.R. Juncos L.A., Calhoun D.A., Tang H. et al. Glomerular hyperfiltration in obese African American hypertensive patients is associated with elevated urinary mitochondrial-DNA copy number. *Am J. Hypertens*. 2017;30(11): 1112-1119. DOI: 10.1093/ajh/

11. Rodriguez-Iturbe B., Sepassi L., Quiroz Y., Zhenmin Ni., Wallace D.C., Vaziri N.D. et al. Association of mitochondrial SOD deficiency with salt-sensitive hypertension and accelerated renal senescence. *J. Appl. Physiol.* 2007;102: 255-260. doi: 10.1152/japplphysiol.00513.2006

12. Kulikov V.P., Aleksentseva A.V. Method of determining the threshold of taste sensitivity to table salt. Patent for invention. Patent number: RU 2539014. Publication date: 10.01.2015.

13. Okada R., Yasuda Y., Tsushita K. Wakai K., Hamajima N., Matsuo S.et al. Glomerular hyperfiltration in prediabetes and prehypertension. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(5): 1821-1825. DOI: 10.1093/ndt/gfr651

14. Shlipak M.G., Mattes M.D., Peralta C.A. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J. Kidney Dis.* 2013;62(3): 595-603.

15. Alaje N.A., Adedeji T., Adedoyin A.R. et al. Creatinine and cystatin C-based evaluation of renal function among obese subjects in Benin City. *Saudi J. Kidney Dis Transpl.* 2019;30(3): 648-654. DOI: 10.4103/1319-2442.261339.

16. Fernando S., Polkinghorne K.R. Cystatin C: not just a marker of kidney function. *J. Bras Nefrol*. 2020;42(1): 6-7. DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2019-0240.

17. Osaki T., Satoh M., Tanaka F., Tanno K., Takahashi Y., Nasu T. et al. The Value of a Cystatin C-based Estimated Glomerular Filtration Rate for Cardiovascular Assessment in a General Japanese Population: Results From the Iwate Tohoku Medical Megabank Project. *J. Epidemiol.* 2020;30(6): 260-267.

18. Huang X., Jiang X., Wang L. Zhenyu Liu, Yang Wu, Gao P. et al. Serum Cystatin C and Arterial Stiffness in Middle-Aged and Elderly Adults without Chronic Kidney Disease: A Population-Based Study. *Med. Sci Monit.* 2019;3(25): 9207-9215. DOI:10.12659/MSM.916630.

19. Kantaria N., Pantsulaia I., Andronikashvili I., Simonia G. Possible mechanism of development of salt sensitive essential hypertension. Simonia. *Georgian Med News.* 2016;(258): 28-32.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Антропова Оксана Николаевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20.
Тел.: (3852) 201279.
E-mail: antropovaon@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-6233-7202

Информация об авторах

Силкина Светлана Борисовна, аспирант кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20.
Тел.: (3852) 201279.
E-mail: s.shel@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-8282-2574

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского

государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20.
Тел.: (3852) 201279.
E-mail: i.v.osipova@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-6845-6173

Пырикова Наталья Викторовна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
Тел.: (3852) 689492.
E-mail: allinatali@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-4387-7737

Поступила в редакцию 10.02.2021
Принята к публикации 02.03.2021

Для цитирования: Антропова О.Н., Силкина С.Б., Осипова И.В., Пырикова Н.В. Солечувствительность и раннее поражение почек при артериальной гипертонии и высоком нормальном артериальном давлении. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;1(21): 20–26.

Citation: Antropova O.N., Silkina S.B., Osipova I.V., Pyrikova N.V. Salt sensitivity and early kidney damage in arterial hypertension and high normal arterial pressure. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 20–26. (In Russ.)

УДК 616.127-005.4-073.75

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ИШЕМИИ МИОКАРДА

[1]Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск
[2]КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул

Яхонтов Д.В.[1], Сукманова И.А.[2], Пинаева А.С.[2], Сердечная А.Ю.[2]

Ишемическая болезнь сердца – заболевание, занимающее лидирующую позицию в структуре смертности всего населения в развитых странах. Несмотря на широкие возможности применения высокотехнологичных методов визуализации ишемии миокарда, врачи-кардиологи по-прежнему сталкиваются с трудностями в постановке диагноза ишемической болезни сердца. В обзоре представлено большинство из существующих в настоящее время современных методов диагностики ишемии миокарда, освещен алгоритм применения тех или иных методик в зависимости от клинической ситуации и технологических возможностей клиники.

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, магнитно-резонансная томография, мультиспиральная компьютерная томография, предтестовая вероятность.*

MODERN POSSIBILITIES FOR DIAGNOSING MYOCARDIAL ISCHEMIA

[1]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk
[2]KGBUZ Altai Regional Cardiologic Dispensary, Barnaul

D.V. Yakhontov[1], I.A. Sukmanova[2], A.S. Pinaeva[2], A.Yu. Serdechnaya[2]

Ischemic heart disease is a disease that occupies a leading position in the mortality structure of the entire population in developed countries. Despite the wide possibilities of using high technology imaging techniques for myocardial ischemia, cardiologists still face difficulties in diagnosing ischemic heart disease. The review presents most of the current current methods of diagnostics of myocardial ischemia, highlights the algorithm of application of certain methods depending on the clinical situation and technological capabilities of the clinic.

Keywords: *ischemic heart disease, magnetic resonance imaging, multispiral computed tomography, pre-test probability.*

В России, как и во всем мире, в структуре смертности всего населения ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает лидирующую позицию [1].

Ежегодно от различных форм ИБС умирает около 20% населения Российской Федерации. При этом почти 40% умерших составляют люди трудоспособного возраста [2]. Несмотря на появление новых методов диагностики ишемии миокарда при подозрении на ИБС и возрастание доступности их проведения, в 50–60% случаев данная патология остается нераспознанной, а у 50% больных ИБС манифестирует инфарктом миокарда [3]. Диагностика ишемии миокарда с годами не теряет своей актуальности, однако в настоящее время перед врачом-кардиологом стоит задача не только своевременно выявить патологию коронарных артерий, стратифицировать риск сердечно-сосудистых осложнений, но и сделать выбор между продолжением оптимальной медикаментозной терапии или инвазивным вмешательством у пациента [4].

Первично выбор неинвазивного метода диагностики при наличии клинических признаков ИБС (боль в грудной клетке и/или одышка) рекомендуется проводить на основании предтестовой вероятности (ПТВ), оценки коморбидности пациента, наличия противопоказаний [2].

Помимо ПТВ, для определения точности конкретного диагностического метода используют критерии специфичности (вероятность отрицательного результата диагностического теста при отсутствии болезни) и чувствительности (вероятность положительного результата диагностического теста при наличии ИБС) [5].

Согласно рекомендациям ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома (2019 г.), боль в грудной клетке делится на типичную, атипичную и несердечную. Типичная стенокардия характеризуется следующими признаками: боль за грудиной, провоцируемая физическим напряжением или эмоциональным стрессом, проходящая в покое или после приема нитроглицерина. Согласно евро-

пейским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома (2019 г.), эквивалентом данной боли является одышка. Атипичная стенокардия соответствует двум из вышеперечисленных характеристик. Несердечная боль (кардиалгия) соответствует только одной или не соответствует ни одной из характеристик типичной стенокардии. Оценка боли в грудной клетке является ключевым звеном в оценке ПТВ при диагностике ИБС (таблица 1) [6].

Таблица 1

Предтестовая вероятность ИБС у пациентов с болью в грудной клетке и одышкой и выбор диагностического метода

	Типичная стенокардия		Атипичная стенокардия		Неангинозная боль		Одышка	
Возраст	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины	мужчины	женщины
30–39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40–49	**22%**	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50–59	**32%**	13%	**17%**	6%	11%	3%	**20%**	9%
60–69	**44%**	**16%**	**26%**	11%	**22%**	6%	**27%**	14%
70+	**52%**	**27%**	**34%**	**19%**	**24%**	10%	**32%**	12%
Показатели предтестовой вероятности					Методы диагностики			
Низкая (<10%)					Нет ИБС, поиск другой причины болей в грудной клетке			
Промежуточная (10–20%)					Стресс-тесты с ЭКГ или визуализацией МСКТ с оценкой кальциевого индекса Инвазивная КАГ			
Высокая (>20%)					Инвазивная КАГ			

Электрокардиография

К базовому и обязательному методу диагностики при подозрении на ИБС относится запись 12-канальной электрокардиограммы (ЭКГ) (класс рекомендаций IC клинических рекомендаций РКО «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2020 г.). С помощью стандартной ЭКГ можно выявить различные признаки ишемии миокарда, диагностировать нарушения ритма и проводимости [2]. Регистрация ЭКГ – широко применяемый и финансово доступный метод диагностики. С развитием телемедицинских технологий его актуальность лишь возросла. Ввиду технической доступности, данный метод может быть использован в медицинских учреждениях любого уровня. Так, при возникновении ишемических изменений (и любых других патологических состояний), благодаря технологиям телемедицины, имеется возможность в течение нескольких минут получить консультацию кардиолога, определить тактику ведения и обеспечить грамотную маршрутизацию пациента вне зависимости от удаленности лечебного учреждения от места съема ЭКГ. Это, в свою очередь, дает возможность оптимизации организации экстренной кардиологической помощи, что включает высокотехнологическое лечение острого коронарного синдрома [7].

Однако при хронических формах ИБС, при отсутствии болевого синдрома в период записи ЭКГ специфические изменения на кардиограмме зачастую отсутствуют. По этой причине на начальном этапе диагностического поиска в рутинной практике широко применяются провокационные пробы [2].

Провокационные тесты

Спровоцировать появление ишемии миокарда можно с помощью нагрузки (велоэргометрия (ВЭМ) или тредмил-тест), сверхчастой стимуляции сердца при проведении чреспищеводного электрофизиологического исследования, путем введения фармакологических препаратов. Достоинством провокационных проб является возможность применения различных методик регистрации ишемии – от ЭКГ и эхокардиографии до компьютерной томографии и сцинтиграфии миокарда. Выбор методики определяется возможностями клиники и состоянием пациента. Во многих случаях применяется комбинация методов, что повышает их чувствительность в диагностике ишемии миокарда [8].

Одними из самых доступных нагрузочных проб являются ВЭМ и тредмилметрия, но их чувствительность составляет около 61% [2]. Однако помимо финансовой и технической доступности, к положительным факторам применения вышеуказанных проб также относится их физиологичность, возможность определения

функционального класса заболевания с учетом толерантности к нагрузкам помимо подтверждения диагноза ИБС [2]. В Российской Федерации более распространена велоэргометрия ввиду ее большей экономической доступности, в европейских странах – тредмилметрия, поскольку ходьба более привычна и физиологична, чем вращение педалей велосипеда. Так, во время ВЭМ, часть пациентов не может достичь субмаксимального уровня нагрузки ввиду детренированности организма. Исходя из этого, тредмилметрия более предпочтительна при выборе теста с физической нагрузкой [9].

Тем не менее, несмотря на техническую доступность и экономическую выгоду, имеется ряд недостатков, ограничивающих использование нагрузочных проб в рутинной практике специалиста:

- высокая чувствительность только для диагностики стенокардии напряжения (до 80%);
- низкая специфичность относительно других методов диагностики ишемии;
- наличие большого спектра противопоказаний, значимо суживающих круг подходящих для тестирования пациентов [2].

Стресс-эхокардиография

Стресс-эхокардиография (Эхо-КГ) является доступным и широко используемым методом диагностики ишемии миокарда. Согласно российским клиническим рекомендациям по диагностике стабильной ИБС (2020 г.) и рекомендациям ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома (2019 г.), стресс-Эхо-КГ является одной из ведущих неинвазивных визуализирующих методик (класс рекомендаций IB клинических рекомендаций РКО «Стабильная ишемическая болезнь сердца», 2020 г.). Сочетание эхокардиографии с физическим или фармакологическим воздействием позволяет обнаруживать ишемические изменения в сердечной мышце с высокой точностью. Чувствительность стресс-ЭхоКГ составляет 80–88% [2]. Таким образом, обеспечивается диагностическая и прогностическая точность данного метода, сопоставимая с магнитно-резонансной томографией (МРТ), при значительно более низкой стоимости, широкой доступности и отсутствии лучевого воздействия [3].

Патофизиологической основой использования ЭхоКГ с нагрузкой в оценке стабильной ИБС является стресс-индуцированная ишемия, которая проявляется появлением зон нарушений локальной сократимости миокарда, что является одним из элементов ишемического каскада. Основными показаниями к проведению ЭхоКГ с нагрузкой являются:

- диагностика ИБС;
- функциональная оценка стенозов коронарных артерий (гемодинамическая значимость, локализация и распространенность зон ишемии, определение ведущего стеноза при многососудистом поражении, оценка коронарного резерва);
- стратификация риска периоперационных осложнений;
- оценка жизнеспособности миокарда;
- оценка перспективности реваскуляризации;
- выявление возможных кардиальных причин одышки при физической нагрузке [10].

В качестве нагрузочных агентов при проведении стресс-ЭхоКГ могут использоваться:

1) фармакологический тест с добутамином, аденозином, дипиридамолом, а также вазоспастический тест с эргометрином;
2) дозированная физическая нагрузка: велоэргометрия, тредмил-тест;
3) чреспищеводная электрическая стимуляция или использование возможностей имплантированного электрокардиостимулятора.

При выборе нагрузочного агента учитывается способность пациента выполнять физические нагрузки, клиническая форма ИБС, а также технологические возможности клиники. С точки зрения чувствительности, специфичности и безопасности, значимых различий между вариантами стресс-Эхо-КГ нет (таблица 2) [11].

Таблица 2

Стресс-ЭхоКГ с дипиридамолом в сравнении со стресс-ЭхоКГ с физической нагрузкой

Чувствительность		Специфичность	
Дипиридамол	Физическая нагрузка	Дипиридамол	Физическая нагрузка
72%	79%	92%	82%

Особенности различных протоколов стресс-эхокардиографии

При использовании фармакологического препарата в качестве нагрузочного агента его вводят согласно протоколу, оценивая возникновение ишемических изменений в миокарде (таблица 3).

Стресс-ЭхоКГ с нагрузкой выполняется с использованием протоколов ВЭМ/тредмил и считается более безопасной, чем фармакологические варианты, ввиду более низкого числа возможных осложнений. Среди фармакологических агентов дипиридамол более безопасен, чем добутамин [9].

Таблица 3

Стресс-ЭхоКГ с использованием фармакологических агентов

Фармакологические агенты	
Добутамин	Непрерывное введение 5 мкг/кг/мин с увеличением его дозы каждые 3 минуты до 10, 20, 30 и 40 мкг/кг/мин; если не достигнуты критерии нагрузки, то к введению добутамина добавляют атропин в дозе 0,25 мг каждую минуту до достижения 1 мг
Дипиридамол	Внутривенное введение 0,84 мг/кг в течение 10 минут в два этапа: 0,56 мг/кг за 4 минуты, после 4-минутного перерыва, если тест все еще отрицательный, дополнительно вводится 0,28 мг/кг за 2 минуты. Если не достигнуты критерии нагрузки – введение атропина по аналогичной с добутамином схеме
Аденозин	Внутривенное введение дозы 140 мг/кг/мин в течение 6 минут
Тест на вазоспазм с эргометрином	Внутривенное введение болюсно (50 мкг), каждые 5 минут до получения положительного результата или достижения суммарной дозы 0,35 мг

При наличии у пациента имплантированного кардиостимулятора возможно проведение стресс-ЭхоКГ путем перепрограммирования водителя ритма на более высокую частоту сердечных сокращений [9].

Спекл-трекинг эхокардиография

Помимо стандартной стресс-ЭхоКГ, перспективным методом диагностики становится технология спекл-трекинг эхокардиографии (СТЭ). Ее задача – определение значений деформации левого желудочка (ЛЖ), благодаря которому возможна не только визуальная, но и количественная оценка сократимости миокарда ЛЖ как в состоянии покоя, так и при проведении нагрузочных тестов [12].

Исследование деформации миокарда позволяет получать объективные количественные показатели глобальной функции ЛЖ и анализировать его региональную функцию в различных направлениях: продольном, циркулярном и радиальном. Одним из основных оцениваемых параметров является показатель деформации (стрейн), отражающий степень изменения длины анализируемого сегмента миокарда по отношению к его начальному размеру [13].

Особенно важна оценка продольного стрейна ЛЖ ввиду того, что продольные волокна миокарда расположены субэндокардиально (наиболее подверженная ишемии область). Таким образом, измерения продольного систолического укорочения являются наиболее чувствительными маркерами ИБС, особенно у пациентов с поражением коронарных артерий средней и тяжелой степени (рисунок 1) [14]. Так, в нескольких исследованиях было показано, что значительный стеноз коронарной артерии может вызвать нарушение продольной функции ЛЖ в состоянии покоя, которое может остаться незамеченным при визуальной оценке сократимости при проведении Эхо-КГ, но может быть выявлено при проведении СТЭ [15].

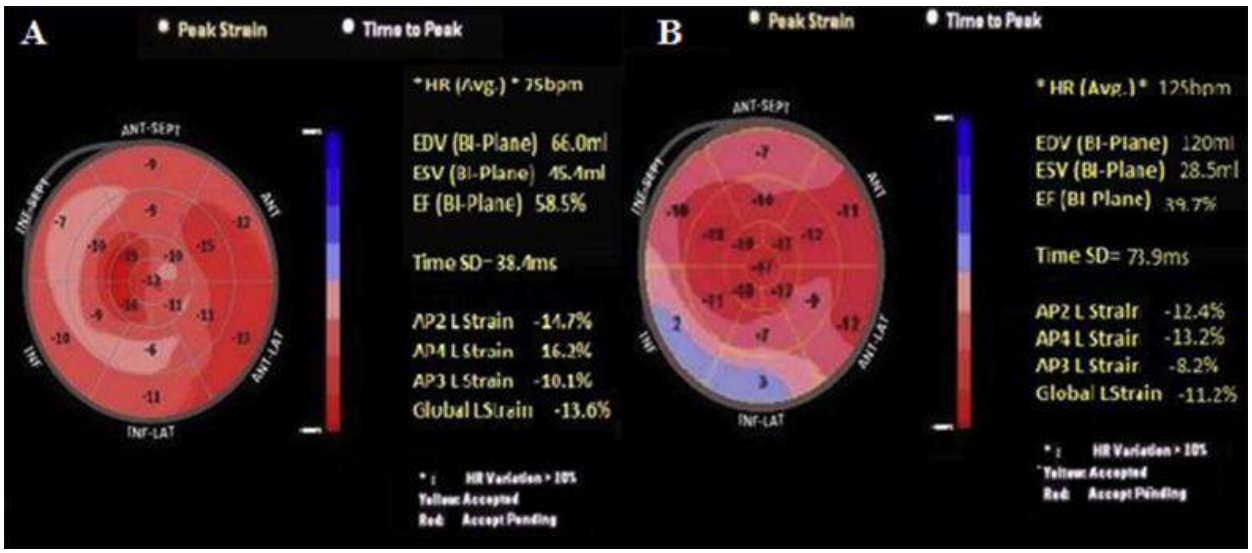


Рисунок 1 – Макет деления левого желудочка «Бычий глаз». Продольная деформация ЛЖ пациента с поражением левой передней нисходящей артерии и правой коронарной артерии (оценка SYNTAX = 34) (A) в покое = −13,6% и (B) в состоянии стресса = −11,2% [14].

Другая сфера применения СТЭ при ИБС – диагностика инфаркта миокарда без подъема сегмента ST, когда отсутствие типичных для инфаркта изменений на электрокардиограмме ограничивает чувствительность выявления лиц с окклюзией коронарных артерий [16].

Помимо этого, у пациентов с острым коронарным синдромом СТЭ позволяет прогнозировать не только эффект реперфузионной терапии, но и возможные осложнения [17].

Наряду с диагностикой ИБС, СТЭ применяется для стратификации риска и оценки прогноза при таких патологических состояниях, как: клапанная патология сердца, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, кардиомиопатии.

Таким образом, СТЭ позволяет провести беспрецедентную углубленную оценку систолической и диастолической динамики миокарда в широком диапазоне физиологических и патологических состояний. Кроме того, технология позволяет оценить ротационную и торсионную динамику – параметры функции ЛЖ, анализ которых до внедрения этой методики проводился исключительно с помощью МРТ [15].

Помимо вышеперечисленных методов диагностики, современному специалисту доступен целый ряд неинвазивных тестов, включающий мультиспиральную компьютерную томографию коронарных артерий (МСКТ КА), однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) и позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ). Каждый из этих методов обладает высокой чувствительностью и специфичностью, поэтому при выборе того или иного исследования следует исходить из параметров, которые необходимо оценить у пациента.

Так, коронарная компьютерная томография позволяет оценить степень коронарного стеноза, ОФЭКТ – перфузию миокарда, ПЭТ – абсолютный кровоток в миокарде. Кроме того, все чаще применяются гибридные методы, которые позволяют объединить ОФЭКТ и МСКТ или ПЭТ и МСКТ изображения и получить более полную информацию [18].

Методы оценки анатомии коронарных артерий

В случае получения сомнительных результатов стресс-тестов, а также при невозможности проведения нагрузочных проб, следующим этапом диагностического поиска становится проведение МСКТ КА, которая позволяет неинвазивно получить изображение коронарных артерий высокого качества, при этом имея малое количество противопоказаний к проведению процедуры (таблица 4). Отрицательный результат МСКТ КА позволяет исключить обструктивное поражение коронарных артерий с вероятностью около 89% и уточнить показания к проведению инвазивной коронароангиографии (КАГ) [19].

Таблица 4

Показания и противопоказания к проведению МСКТ КА

Показания	Противопоказания
● Обнаружение атеросклероза коронарных артерий (КА); ● выявления степени кальциноза КА; ● постановка дифференциального диагноза при сердечной недостаточности ишемического и неишемического генеза; ● диагностика аномалий развития коронарных артерий; ● уточнение данных других визуализирующих методик.	Абсолютные: ● наличие у пациента в анамнезе тяжелой или анафилактической реакции на йодированный контраст; ● нестабильность гемодинамики. Относительные: ● беременность; ● непереносимость лекарств, замедляющих ЧСС, или нитроглицерина; ● недавнее применение ингибиторов фосфодиэстеразы; ● тяжелый стеноз аорты; ● бронхоспастические заболевания.

Чувствительность МСКТ-ангиографии в выявлении гемодинамически значимых стенозов в проксимальных и средних сегментах коронарных артерий составляет 86–95% и 78–90% соответственно, а отрицательная прогностическая ценность достигает 96–99% [20].

Однако чувствительность этого метода несколько ограничена в характеристике бляшек умеренной проходимости, что в некоторой степени снижает значимость МСКТ по сравнению с другими диагностическими тестами, такими как ПЭТ, ОФЭКТ и МРТ [21].

Значения кальциевого индекса, полученные в результате процедуры, непосредственно коррелируют с тяжестью ишемической болезни сердца, риском наличия гемодинамически значимых коронарных стенозов или развития коронарных осложнений.

Оценка кальция в коронарной артерии, также известная как индекс Агатстона (ИА), мо-

жет использоваться для разделения пациентов на группы низкого, среднего и высокого риска развития ИБС (таблица 5). Пациенты с индексом Агатстона, равным 0 или от 1 до 10, имеют очень низкий в течение жизни риск развития неблагоприятного сердечно-сосудистого события. Однако исследования показали, что пациенты с ИА от 1 до 10 имеют трехкратный риск развития ИБС по сравнению с пациентами с нулевой оценкой ИА. Последнее обращает нас к дополнительному диагностическому поиску у такой группы пациентов и важности роли некальцинированной бляшки коронарной артерии в патогенезе ишемической болезни сердца и влиянии на степень тяжести данного заболевания [22].

Таблица 5

Оценка наличия ИБС согласно индексу Агатстона

Индекс Агатстона	Риск наличия ИБС
0	отсутствие
1–10	низкий
11–100	умеренный
101–400	высокий
более 400	очень высокий

Именно поэтому оценка не только степени коронарной обструкции, но и ее функциональная значимость имеет особую важность, так как именно наличие функционального резерва оказывает решающее влияние на выбор дальнейшей тактики ведения пациента: консервативной или инвазивной. Наиболее точным методом определения функционального воздействия стеноза на миокард в последние годы является оценка фракционного резерва кровотока (ФРК) с помощью магнитно-резонансной томографии, сцинтиграфии миокарда или инвазивных исследований [23].

Однако экономическая составляющая этих методов, а также низкая возможность их рутинного применения значительно снижают их практическую значимость. Ввиду вышеизложенного, в некоторых клиниках практикуют метод оценки ФРК с помощью комбинации методик: МСКТ и стресс-теста.

Стресс-МСКТ – это недавно разработанный метод, который в сочетании с МСКТ обеспечивает как анатомическую, так и функциональную оценку ИБС с помощью одного метода визуализации. Неоспоримыми плюсами такого подхода являются: использование всего одного оборудования для проведения исследования, сокращение персонала, а также времени и затрат [21].

Метод стресс-МСКТ основан на оценке диффузии йодосодержащего контрастного вещества во внесосудистое пространство миокарда (рисунок 2). Диффузия препарата оценивается по двум протоколам: стресс/отдых или отдых/стресс, в зависимости от опыта каждого центра и конкретных характеристик каждого пациента. В качестве нагрузочных агентов, используемых во время данной процедуры, выступают препараты, применяемые в протоколах привычных стресс-тестов [21].

На протяжении долгого времени коронарная ангиография (КАГ) считалась золотым стандартом диагностики ИБС [24]. Выполнение КАГ позволяет оценить степень риска сердечно-сосудистых событий путем определения наличия и степени обструкции коронарного кровотока, а также возможность осуществления реваскуляризации и тип вмешательства [25].

В современных условиях выполнение КАГ в ряде случаев дополняется оценкой ФРК. Для измерения ФРК используют датчик, который измеряет давление в пре- и постстенотической области, образуемой атеросклеротической бляшкой: разница между показателями, выраженная в процентах, и есть ФРК. ФРК 0,75 и менее указывает на физиологическую значимость стеноза. Его оценка непосредственно влияет на принятие решения о дальнейшей тактике ведения пациента: консервативной или хирургической [26, 25].

Магнитно-резонансная томография

Это устоявшийся, надежный, неинвазивный метод визуализации для оценки ИБС [27]. МРТ позволяет одновременно оценить сократимость миокарда, его массу, аномалии движения стенок, перфузию, характеристики тканей и жизнеспособность. В частности, стресс-МРТ способна оценить гемодинамическое значение промежуточных коронарных стенозов, что особенно важно при выборе дальнейшей стратегии лечения: инвазивной или консервативной. Магнитно-резонансная томография с поздним накоплением гадолиния в тканях сердца особенно актуальна для визуализации очаговых рубцов миокарда, определяющих его жизнеспособность, ввиду высокой диагностической точности [28].

Стресс-МРТ основана на оценке распределения контрастного вещества в миокарде в момент

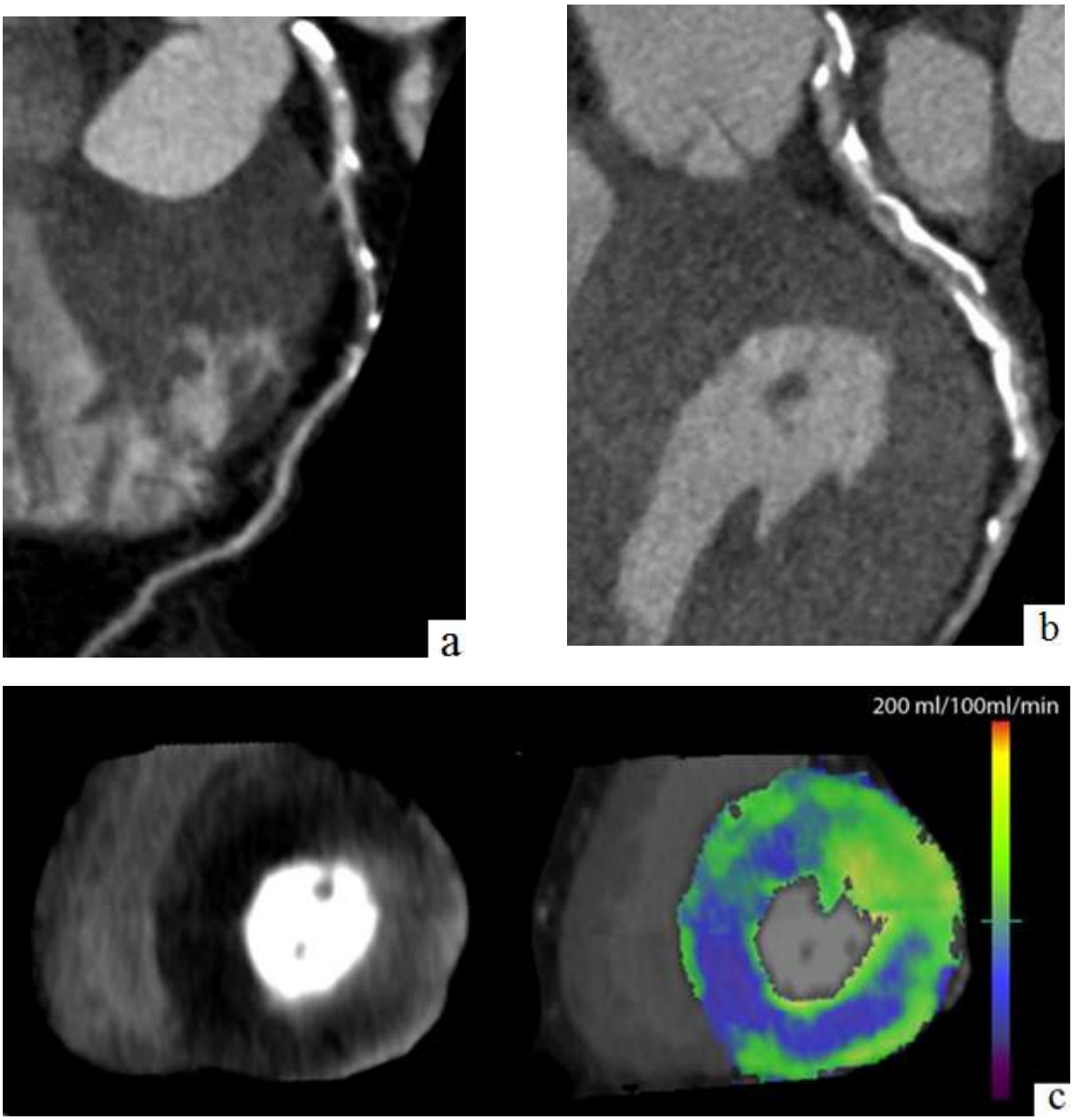


Рисунок 2 – МСКТ 60-летнего мужчины с типичной стенокардией. Визуализируются обширные, сильно кальцинированные бляшки в (a) левой передней нисходящей коронарной артерии и (b) в огибающей коронарной артерии. (c) Стресс-МСКТ (слева), полученная с помощью КТ-сканера DS, показывает дефект перфузии в передней, передне-перегородочной, нижне-перегородочной и нижней стенке миокарда у пациента с левым типом кровоснабжения. Карта цветового кода (справа) демонстрирует существенное снижение перфузии миокарда в передней и передне-перегородочной стенках (76 мл / 100 мл / мин), относящейся к левой передней нисходящей коронарной артерии, а также к нижней и нижне-перегородочной стенкам (48 мл / 100 мл / мин), относящейся к огибающей коронарной артерии [23].

стресс-индуцирования. При наличии гемодинамически значимого коронарного стеноза наблюдается гипоперфузия миокарда в различных участках кровоснабжения стенозированной коронарной артерии. Области повышенного накопления гадолиния отражают участки повреждения миокарда, наличие фиброза, позволяя оценить жизнеспособность миокарда [29].

В исследовании MR-INFORM было доказано, что проведение МРТ с оценкой фракционного резерва кровотока приводит к меньшему количеству реваскуляризаций, не уступая при этом инвазивной коронарной ангиографии с точки зрения основных неблагоприятных сердечных событий через один год [30].

Основную группу претендентов для проведения МРТ составляют пациенты с ПТВ более 15%. Однако в свете текущей клинической практики рекомендации также позволяют рассмотреть возможность проведения диагностического тестирования у пациентов с более низкой ПТВ (5–15%) [4].

К плюсам выбора МРТ как диагностического метода также относится малое количество про-

тивопоказаний:

- наличие инородных металлических объектов в теле исследуемого. Однако в последнее время становится все больше имплантируемых устройств (кардиостимуляторы и имплантируемые кардиовертер-дефибрилляторы), которые позволяют проводить МРТ данной группе пациентов;
- хроническая болезнь почек с выраженным снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ CKD-EPI менее 30 мл/мин/1,73м2);
- клаустрофобия [31].

Радионуклидные методы диагностики

В ходе перфузионной сцинтиграфии миокарда, ОФЭКТ и ПЭТ внутривенно вводится радиофармпрепарат (РФП), который с током крови поступает по коронарным сосудам в миокард [32]. Регионы миокарда без нарушения кровоснабжения идентифицируются по равномерному распределению РФП, в то время как зоны ишемизированного миокарда и участки рубцовой ткани характеризуются снижением включения РФП в виде дефектов перфузии [33].

Совмещение исследования с нагрузочной пробой позволяет выявить зоны гипоперфузии у больных с ИБС, обусловленные снижением захвата изотопа во время нагрузки по сравнению с его захватом в покое на фоне нарушения коронарного кровообращения [26].

Для анализа зон кровоснабжения миокарда коронарными артериями разработана унифицированная схема деления ЛЖ на сегменты в виде мишени (рисунок 3), которая позволяет сопоставлять локализацию выявленных нарушений перфузии с результатами других методов визуализации (нарушения сократимости миокарда при стресс-ЭхоКГ) [33].

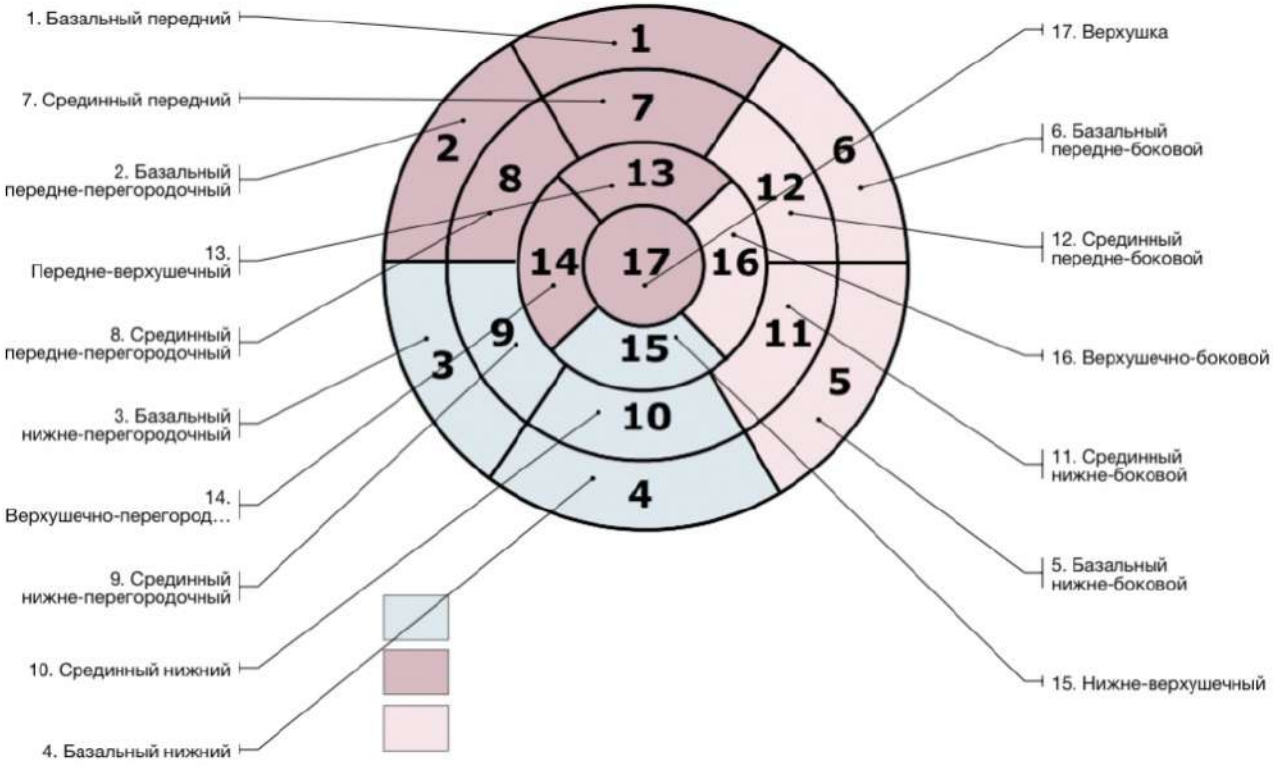


Рисунок 3 – Унифицированная схема деления левого желудочка на сегменты.

Однофотонная эмиссионная томография показана в тех случаях, когда электрокардиографическая и эхокардиографическая диагностика ишемии затруднительна, например, при наличии блокады левой ножки пучка Гиса. Чувствительность метода составляет 81–97%, специфичность – 74–91% [34].

Позитронно-эмиссионная томография значительно реже используется для диагностики ИБС, являясь более дорогим методом визуализации, чем ОФЭКТ. Применение ультракороткоживущих изотопов также является ограничением распространения ПЭТ в клинической практике [35].

ПЭТ-визуализация перфузии миокарда имеет чувствительность и специфичность около 90% для обнаружения ангиографически значимой ишемической болезни сердца. В зависимости от используемого радиоактивного индикатора она может предоставить информацию не только о перфузии миокарда, но и о метаболизме миокарда, что имеет важное значение для оценки жизнеспособности [36].

ПЭТ является мощным прогностическим инструментом. Так, отсутствие патологического результата во время исследования связано с

чрезвычайно низким риском (<1% годовой частоты сердечных событий), в то время как аномальные результаты ПЭТ предсказывают более высокую частоту неблагоприятных сердечных событий с риском, пропорциональным степени отклонений, обнаруженных при визуализации перфузии [35].

Заключение

Таким образом, в настоящее время для диагностики ишемии и жизнеспособности миокарда возможно широкое использование современных визуализирующих методов с высоким пространственным разрешением, но тем не менее, несмотря на очевидную их актуальность, указанные методики в реальной клинической практике применяются не так часто из-за малой доступности [37].

В связи с чем традиционные стресс-тесты, даже стандартные тесты на беговой дорожке с упражнениями по-прежнему используются. Тем не менее, с появлением возможности применения современных комбинированных методов диагностики, одновременное получение данных об анатомии и функциональной значимости выявленных изменений становится предпочтительным ввиду их высокой диагностической точности [38].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В. Ишемическая болезнь сердца. *Colloquium-journal*. 2020;29(81): 32-37. DOI:10.24412/2520-2480-2020-2981-32-37

2. Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2): 3757. DOI:10.15829/1560-4071-2020-2-3757

3. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А., Лупанов В.П., Панченко Е.П., Комаров А.Л. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца. *Кардиологический вестник*. 2015;3: 3-33.

4. Корок Е.В., Сумин А.Н. Актуальные вопросы диагностики ИБС в материалах Российского конгресса кардиологов (г. Екатеринбург, 20-23 сентября 2016). *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2017;1: 131-140. DOI:10.17802/2306-1278-2017-1-131-140

5. Лупанов В.П. Выбор неинвазивной нагрузочной пробы в диагностике ишемической болезни сердца (научный обзор). *Медицинский Совет*. 2018;16: 62-70. DOI:10.21518/2079-701X-2018-16-62-70.

6. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Боль в грудной клетке: актуальные вопросы клинической диагностики и лечения стенокардии. *Consilium Medicum*. 2015;17(10): 28-33.

7. Попов А.А., Сукманова И.А., Косоухов А.П.. Опыт применения системы отдаленной регистрации электрокардиограммы с помощью системы "Кардиометр МТ" в Алтайском крае. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4S2: 37.

8. Под ред. Белялова Ф.И. Клинические рекомендации по кардиологии и коморбидным болезням. Ишемическая болезнь сердца. *Кардиология: Новости. Мнения. Обучение*. 2020;1-2(24): 66-80.

9. Vilcant V, Zeltser R. Treadmill Stress Testing. [Updated 2020 Jul 26]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2021 Jan-.

10. Таркова А.Р., Гражданкин И.О., Малоземов К.С., Берген Т.А. Место эхокардиографии с физической нагрузкой в диагностике стабильной ишемической болезни сердца: современное состояние вопроса. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3): 23-31. DOI:10.21688/1681-3472-2020-3-23-31

11. Бедрицкий С.А., Гендлин Г.Е., Никитин И.Г. Современные неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца и роль стресс-эхокардиографии в оценке патологии сердца. *Лечебное дело*. 2018;4: 62-69. DOI:10.24411/2071-5315-2018-12067

12. Степанова А.И., Алехин М.Н. Возможности и ограничения спекл-трекинг стресс-эхокардиографии. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2019;34(1): 10-17. DOI:10.29001/2073-8552-2019-34-1-10-17

13. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015;28: 1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003

14. Farag SI, El-Rabbat KEE, Ahmed Mostafa S, et al. The predictive value of speckle tracking during dobutamine stress echocardiography in patients with chronic stable angina. *Indian Heart J.* 2020;72(1): 40-45. DOI: 10.1016/j.ihj.2020.03.001

15. Несукай Е.Г., Даниленко А.А. Роль спекл-трекинг эхокардиографии в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. *Артериальная гипертензия*. 2018;2(58): 33-43.

16. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8): 1043-1056. DOI:10.1016/j.jacc.2016.12.012

17. Никифоров В.С., Никищенкова Ю.В. Современные возможности speckle tracking эхокардиографиии в клинической практике. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2017;13(2): 248-255. DOI:10.20996/1819-6446-2017-

13-2-248-255

18. Baritussio A, Scatteia A, Bucciarelli-Ducci C. Role of cardiovascular magnetic resonance in acute and chronic ischemic heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(1): 67-80. DOI:10.1007/s10554-017-1116-0

19. Earls JP, Woodard PK, Abbara S, et al. ACR appropriateness criteria asymptomatic patient at risk for coronary artery disease. *J Am Coll Radiol*. 2014;11(1): 12-9. DOI:10.1016/j.jacr.2013.09.021

20. Корок Е.В., Сумин А.Н. Сложности в диагностике обструктивных поражений коронарных артерий: роль неинвазивных тестов. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2019;8(1): 70-79. DOI:10.17802/2306-1278-2019-8-1-70-79

21. Magalhães TA, Cury RC, Cerci RJ, et al. Evaluation of Myocardial Perfusion by Computed Tomography - Principles, Technical Background and Recommendations. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4): 758-767. DOI:10.5935/abc.20190217.

22. Ramjattan NA, Lala V, Kousa O, Makaryus AN. Coronary CT Angiography. 2020 Aug 22. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2021 Jan–.

23. Rossi A, Merkus D, Klotz E, et al. Stress myocardial perfusion: imaging with multidetector CT. *Radiology*. 2014;270(1): 25-46. DOI:10.1148/radiol.13112739

24. Gawor M, Nagel E. Perfusion cardiovascular magnetic resonance as the first-line technique in patients with stable chest pain. *Kardiol Pol*. 2020;78(2): 98-104. DOI:10.33963/KP.15204

25. Khan M, Daud MY, Awan MS, et al. Frequency And Predictors Of Radial Artery Spasm During Coronary Angiography/Percutaneous Coronary Intervention. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020;32(3): 356-358.

26. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38): 2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/eht296

27. Головина А.Е., Андреева А.Е., Бондарева Е.В., Сайганов С.А., Берштейн *Л.Л.* Диагностика и тактика ведения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца на современном этапе. *Клиническая медицина*. 2015;93(6): 18-25.

28. Heitner JF, Kim RJ, Kim HW et al. Prognostic Value of Vasodilator Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Multicenter Study With 48000 Patient-Years of Follow-up. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3): 256-264. DOI:10.1001/jamacardio.2019.0035

29. Catalano O, Moro G, Mori A, et al. Cardiac Magnetic Resonance in Stable Coronary Artery Disease: Added Prognostic Value to Conventional Risk Profiling. *Biomed Res Int*. 2018; 1-10. DOI: 10.1155/2018/2806148

30. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al. MR-INFORM Investigators. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(25): 2418-2428. DOI: 10.1056/NEJMoa1716734

31. Baritussio A, Scatteia A, Bucciarelli-Ducci C. Role of cardiovascular magnetic resonance in acute and chronic ischemic heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(1): 67-80. DOI:10.1007/s10554-017-1116-0

32. Chen IY, Wu JC. Cardiovascular molecular imaging: focus on clinical translation. *Circulation*. 2011;123(4): 425-43. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.916338

33. Сергиенко В.Б., Аншелес А.А., Шульгин *Д.Н.* и др. Методические рекомендации. Перфузионная сцинтиграфия и ОЭКТ миокарда. *Кардиологический вестник*. 2015;10(2): 6-21.

34. Никифоров В.С. Методы сердечно-сосудистой визуализации в диагностике ишемической болезни сердца. *Consilium Medicum*. 2017;19(1): 18-24.

35. Мочула А.В., Мальцева А.Н., Шипулин В.В. и др. Оценка миокардиального кровотока и резерва - физиологические основы и клиническое значение перфузионной сцинтиграфии в обследовании пациентов с хроническим коронарным синдромом. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2): 3649. DOI:10.15829/1560-4071-2020-2-3649

36. Santos BS, Ferreira MJ. Positron emission tomography in ischemic heart disease. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(8): 599-608. DOI:10.1016/j.repc.2019.02.011

37. Рустамова Я.К., Азизов В.А. Оценка эффективности и прогностической значимости метода МРТ сердца в определении жизнеспособности миокарда. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018;17(4): 131-140. DOI:10.20538/1682-0363-2018-4-131–140

38. Boden WE, Meadows JL. Role of Imaging in the Management of Stable Ischemic Heart Disease: An Evolving Paradigm Shift. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3): 335-337. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.12.009

References

1. Zhmurov D.V., Parfenteva M.A., Semenova Yu.V. Coronary heart disease. *Colloquium-journal*. 2020;29(81): 32-37. (In Russ.) DOI:10.24412/2520-2480-2020-2981-32-37

2. Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2): 3757. (In Russ.) DOI:10.15829/1560-4071-2020-2-3757

3. Karpov Yu.A., Kukharchuk V.V., Lyakishev A.A., Lupanov V.P., Panchenko E.P., Komarov A.L. et al. Diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;3: 3-33. (In Russ.)

4. Korok E.V., Sumin A.N. Current issues of CHD diagnosis in materials of the Russian Cardiology Congress (Yekaterinburg, 20-23 September 2016). *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2017;1: 131-140. (In Russ.) DOI:10.17802/2306-1278-2017-1-131-140

5. Lupanov V.P. Selection of non-invasive load procedure in diagnosis of ischemic heart disease (review). *Medical Council*. 2018;16: 62-70. (In Russ.) DOI:10.21518/2079-701X-2018-16-62-70.

6. Trukhan D.I., Davydov E.L. Chest pain: current issues of clinical diagnosis and treatment of angina pectoris. *Consilium Medicum*. 2015;17(10): 28-33. (In Russ.)

7. Popov A.A., Sukmanova I.A., Kosoukhov A.P.. Experience of using the system of remote electrocardiogram registration with the help of the "Cardiometer MT" system in Altai Krai. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;4S2: 37. (In Russ.)

8. Ed. Belyalov F.I. Clinical recommendations for cardiology and comorbid diseases. Coronary heart disease. *Cardiology: News. Opinions. Training*. 2020;1-2(24): 66-80. (In Russ.)

9. Vilcant V, Zeltser R. Treadmill Stress Testing. [Updated 2020 Jul 26]. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2021 Jan-.

10. Tarkova A.R., Grazhdankin I.O., Malozemov K.S., Bergen T.A. The place of echocardiography with physical activity in the diagnosis of stable coronary heart disease: State of the Art. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2020;24(3): 23-31. (In Russ.) DOI:10.21688/1681-3472-2020-3-23-31

11. Bedritsky S.A., Gendlin G.E., Nikitin I.G. Modern non-invasive methods for the diagnosis of coronary artery disease and the role of stress echocardiography in the assessment of heart diseases. *Lechebnoe delo*. 2018;4: 62-69. (In Russ.) DOI:10.24411/2071-5315-2018-12067

12. Stepanova A.I., Alekhin M.N. Capabilities and limitations of speckle tracking stress echocardiography. *The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2019;34(1): 10-17. (In Russ.) DOI:10.29001/2073-8552-2019-34-1-10-17

13. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V., et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015;28: 1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003

14. Farag SI, El-Rabbat KEE, Ahmed Mostafa S, et al. The predictive value of speckle tracking during dobutamine stress echocardiography in patients with chronic stable angina. *Indian Heart J.* 2020;72(1): 40-45. DOI: 10.1016/j.ihj.2020.03.001

15. Nesukai E.G., Danilenko A.A. Role of speckle tracking echocardiography in the diagnosis and treatment of cardiovascular diseases. *Arterial Hypertension*. 2018;2(58): 33-43. (In Russ.)

16. Collier P, Phelan D, Klein A. A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(8): 1043-1056. DOI:10.1016/j.jacc.2016.12.012

17. Nikiforov V.S., Nikishchenkova Yu.V. Modern possibilities of speckle tracking echocardiography in clinical practice. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(2): 248-255. (In Russ.) DOI:10.20996/1819-6446-2017-13-2-248-255

18. Baritussio A, Scatteia A, Bucciarelli-Ducci C. Role of cardiovascular magnetic resonance in acute and chronic ischemic heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(1): 67-80. DOI:10.1007/s10554-017-1116-0

19. Earls JP, Woodard PK, Abbara S, et al. ACR appropriateness criteria asymptomatic patient at risk for coronary artery disease. *J Am Coll Radiol*. 2014;11(1): 12-9. DOI:10.1016/j.jacr.2013.09.021

20. Korok E.V., Sumin A.N. Challenges of diagnosis of obstructive coronary artery disease: the role of non-invasive testing. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019;8(1): 70-79. (In Russ.) DOI:10.17802/2306-1278-2019-8-1-70-79

21. Magalhães TA, Cury RC, Cerci RJ, et al. Evaluation of Myocardial Perfusion by Computed Tomography - Principles, Technical Background and Recommendations. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(4): 758-767. DOI:10.5935/abc.20190217.

22. Ramjattan NA, Lala V, Kousa O, Makaryus AN. Coronary CT Angiography. 2020 Aug 22. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*. 2021 Jan–.

23. Rossi A, Merkus D, Klotz E, et al. Stress myocardial perfusion: imaging with multidetector CT. *Radiology*. 2014;270(1): 25-46. DOI:10.1148/radiol.13112739

24. Gawor M, Nagel E. Perfusion cardiovascular magnetic resonance as the first-line technique in patients with stable chest pain. *Kardiol Pol*. 2020;78(2): 98-104. DOI:10.33963/KP.15204

25. Khan M, Daud MY, Awan MS, et al. Frequency And Predictors Of Radial Artery Spasm During Coronary Angiography/Percutaneous Coronary Intervention. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2020;32(3): 356-358.

26. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38): 2949-3003. DOI:10.1093/eurheartj/eht296

27. Golovina A.E., Andreeva A.E., Bondareva E.V., Saiganov S.A., Bershteyn L.L. Current views

of diagnostics and strategy of the treatment of stable ischemic heart disease. *Clinical Medicine (Russian Journal)*. 2015;93(6): 18-25. (In Russ.)

28. Heitner JF, Kim RJ, Kim HW et al. Prognostic Value of Vasodilator Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Multicenter Study With 48000 Patient-Years of Follow-up. *JAMA Cardiol*. 2019;4(3): 256-264. DOI:10.1001/jamacardio.2019.0035

29. Catalano O, Moro G, Mori A, et al. Cardiac Magnetic Resonance in Stable Coronary Artery Disease: Added Prognostic Value to Conventional Risk Profiling. *Biomed Res Int*. 2018; 1-10. DOI: 10.1155/2018/2806148

30. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al. MR-INFORM Investigators. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019;380(25): 2418-2428. DOI: 10.1056/NEJMoa1716734

31. Baritussio A, Scatteia A, Bucciarelli-Ducci C. Role of cardiovascular magnetic resonance in acute and chronic ischemic heart disease. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2018;34(1): 67-80. DOI:10.1007/s10554-017-1116-0

32. Chen IY, Wu JC. Cardiovascular molecular imaging: focus on clinical translation. *Circulation*. 2011;123(4): 425-43. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.916338

33. Sergienko V.B., Ansheles A.A., Shulgin D.N. et al. Methodological recommendations. Perfusion scintigraphy and OECT of the myocardium. *Kardiologicheskij Vestnik*. 2015;10(2): 6-21. (In Russ.)

34. Nikiforov V.S. Methods of cardiovascular imaging in the diagnosis of ischemic heart disease. *Consilium Medicum*. 2017;19(1): 18-24. (In Russ.)

35. Mochula A.V., Maltseva A.N., Shipulin V.V. et al. Evaluation of myocardial blood flow and coronary flow reserve - the physiological foundation and clinical significance of myocardial perfusion scintigraphy in the examination of patients with chronic coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2): 3649. (In Russ.) DOI:10.15829/1560-4071-2020-2-3649

36. Santos BS, Ferreira MJ. Positron emission tomography in ischemic heart disease. *Rev Port Cardiol*. 2019;38(8): 599-608. DOI:10.1016/j.repc.2019.02.011

37. Rustamova Ya.K., Azizov V.A. Evaluation of the effectiveness and prognostic significance of the use of CMR in determining the viability of the myocardium. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018;17(4): 131-140. (In Russ.) DOI:10.20538/1682-0363-2018-4-131–140

38. Boden WE, Meadows JL. Role of Imaging in the Management of Stable Ischemic Heart Disease: An Evolving Paradigm Shift. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(3): 335-337. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.12.009

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Пинаева Алина Сергеевна, врач кардиологического отделения острого коронарного синдрома КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул.
656055, г. Барнаул, ул. Малахова, 46.
Тел.: +79994754011.
E-mail: ya.alykoval@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-1686-0171

Информация об авторах

Яхонтов Давыд Александрович, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск.
630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
Тел.: (383) 2360902.
E-mail: mich99@mail.ru

Сукманова Ирина Александровна, д.м.н., заведующая кардиологическим отделением острого коронарного синдрома КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул.
656055, г. Барнаул, ул. Малахова, 46.
Тел.: (3852) 508903.
E-mail: info@akkd.ru
https://orcid.org/0000-0001-8328-4050

Сердечная Анастасия Юрьевна, врач-кардиолог кардиологического отделения острого коронарного синдрома КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул.
656055, г. Барнаул, ул. Малахова, 46.
Тел.: (3852) 508903.
E-mail: info@akkd.ru
https://orcid.org/0000-0002-1293-2206

Поступила в редакцию 22.03.2021
Принята к публикации 02.04.2021

Для цитирования: Яхонтов Д.В., Сукманова И.А., Пинаева А.С., Сердечная А.Ю. Современные возможности диагностики ишемии миокарда. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;1(21): 27–38.

Citation: Yakhontov D.V., Sukmanova I.A., Pinaeva A.S., Serdechnaya A.Yu. Modern possibilities for diagnosing myocardial ischemia. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 27–38. (In Russ.)

УДК 616.89: 616.988

ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕКТРА ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФЕКЦИЮ COVID-19

[1]Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск
[2]Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Аленина О.К.[1], Диденко А.В.[1,2], Бохан Н.А.[1,2]

В статье на основании анализа зарубежной литературы представлена структура и клиническое описание COVID-стресс синдрома. Указывается необходимость рассмотрения клинических проявлений COVID-стресс синдрома в рамках мультифакторной модели с оценкой влияния биологических и социально-психологических параметров. Проведенный анализ 22 клинических случаев пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, на базе клиник НИИ психического здоровья ТНИМЦ РАН показал преобладание психопатологической симптоматики смешанного характера с выделяемыми астеническими, психовегетативными, тревожными нарушениями и расстройствами депрессивного спектра. Указанная симптоматика, носящая сложный, полиморфный характер, характеризовалась определенной терапевтической резистентностью, тенденцией к затяжному хроническому течению с возможным формированием неблагоприятной личностной динамики в дальнейшем. Показана необходимость использования комплексного терапевтического подхода в лечении пациентов, перенесших инфекцию COVID-19.
Ключевые слова: *COVID-стресс синдром, мультифакторная модель, полиморфизм симптоматики.*

CHARACTERISTICS OF THE SPECTRUM OF PSYCHOPATHOLOGICAL MANIFESTATIONS IN PATIENTS WHO HAVE SUFFERED COVID-19 INFECTION

[1]Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk
[2]Siberian State Medical University, Tomsk

O.K. Alenina[1], A.V. Didenko[1,2], N.A. Bokhan[1,2]

The article presents the structure and clinical description of COVID stress syndrome on the basis of the analysis of foreign literature. The need to consider clinical manifestations of COVID stress syndrome within the framework of a multifactor model with an assessment of the influence of biological and social psychological parameters is indicated. The analysis of 22 clinical cases of patients who have suffered COVID-19 infection carried out on the basis of clinics of the Mental Health Research Institute of TNRMC of the RAS showed the predominance of psychopathological symptoms of mixed character with distinguished asthenic, psychovegetative, anxiety disorders and depressive spectrum disorders. This symptomatology having a complex polymorphic character was characterized by a certain therapeutic resistance, a tendency to a continuous chronic course with possible formation of unfavorable personality dynamics in the future. The necessity of using a comprehensive therapeutic approach in the treatment of patients who have suffered COVID-19 infection is shown.
Keywords: *COVID stress syndrome, multifactor model, polymorphism of symptoms.*

Пандемия коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) явилась величайшим испытанием системы здравоохранения и вызвала значимый социально-экономический кризис в различных странах мира. Угрожающие последствия для психического здоровья, связанные с пандемией COVID-19, проявляются во всем мире, а их наличие уже не вызывает сомнений у исследователей. Появляются научные публикации, посвященные влиянию COVID-19 на лиц без психических расстройств, а также посвященные клиническим особенностям и динамике ранее диагностированных психических расстройств преимущественно хронического характера на фоне течения коронавирусной инфекции.

В научных публикациях исследователи отмечают усложнение психопатологических проявлений у пациентов, переживающих страх заражения инфекцией COVID-19, с парадоксальным сочетанием симптоматики. Например, описывается существование изолированного

страха заражения COVID-19 совместно с убеждениями, что серьезность вспышки инфекции преувеличена [3]. Клиническую картину характеризуют полиморфизм фобических и тревожных проявлений, поведение, направленное на избегание социальной активности (социальная фобия), и различные варианты совладания с состоянием психологического дискомфорта [6]. Растущее количество исследований показывает, что психологическая реакция на пандемию COVID-19 отличается сложностью, взаимодействием и взаимовлиянием многочисленных факторов [7].

Исследователями выделены тесно взаимосвязанные между собой многочисленные переменные, объединенные в т.н. COVID-стресс синдром [8]. Эти переменные включают в себя:

1. Беспокойство по поводу опасности COVID-19 и контакта с инфицированными предметами (объектами, поверхностями), потенциально загрязненными SARS-CoV-2;
2. Переживания по поводу социально-экономических последствий COVID-19 (например, беспокойство по поводу финансового положения, сбоев в цепочке поставок товаров и услуг и пр.);
3. Опасения, носящие характер ксенофобии, что иностранные граждане, лица с низким социально-экономическим статусом распространяют SARS-CoV-2;
4. Симптомы травматического стресса, связанные с прямым или косвенным травматическим воздействием COVID-19 (например, кошмары, связанные с COVID-19, навязчивые мысли или образы);
5. Компульсивная проверка и поиск гарантий отсутствия инфицирования, связанного с COVID-19.

Несмотря на указанные выше особенности, характерные для психологической реакции личности на пандемию COVID-19, общие клинико-психопатологические механизмы и клиническая динамика подобных состояний рассматриваются в психиатрии в рамках мультифакторной модели т.н. социально-стрессовых реакций или состояний, в развитии которых важное значение придается столкновению личности с психогенией. Возможны различные варианты подобного столкновения: через переживание адаптационных и психодезадаптационных состояний. При этом дезадаптация личности связана с недостаточным развитием защитно-приспособительных ресурсов, склонностью к невротическим формам реагирования, с неразвитой сферой психологических защитных механизмов. Эмоциональное перенапряжение такой личности имеет свойство иррадиировать в вегето-соматическую сферу, поддерживающую и подкрепляющую эмоциональную нестабильность [1, 2].

Указанные проявления затрудняют переработку огромного массива информации, связанной с психогенией, ее ассимиляцию, интеграцию полученного опыта в целостное представление о себе и своем будущем. Так, исследователями отмечается, что повторность переживания симптомов, связанных с COVID-19 (например, навязчивых мыслей или образов, кошмаров), зависела от воздействия средств массовой информации, негативных новостей, связанных с COVID-19, или влияния социальных сетей (посредством общения в социальных сетях, чатах, форумах, где происходило обсуждение всей актуальной информации). Все эти влияния приводили к учащению нежелательных, навязчивых мыслей, образов или кошмаров, связанных с COVID-19. Психологическое воздействие COVID-19 также может усугубляться критическими ситуациями в здравоохранении, связанными с обеспечением медицинской помощи, медикаментозного лечения, оборудования, неблагоприятными социально-демографическими показателями в виде растущего уровня смертности (отражающимся в официальных отчетах и в средствах массовой информации с соответствующим видеорядом), безработицей, обеднением социально незащищенных слоев населения.

Изучаются COVID-стресс синдром и коронафобия, относительно новая конструкция в психиатрии, связанная с пандемией, хотя общие механизмы развития подобных состояний ранее были описаны. Исследования показывают тесные взаимосвязи проявлений коронафобии с функциональными, психофизиологическими нарушениями и испытываемым психологическим стрессом. Так, установлено, что коронафобия связана с вариативностью клинических проявлений депрессии, генерализованного тревожного расстройства, изолированных фобий (страх смерти), а также с повышением уровня невротизма, беспокойства о здоровье и, в целом, стимуляцией поведения, направленного на поиск поддержки. Установлено, что пациенты с основными тревожными расстройствами в большей степени страдают от стрессоров, связанных с пандемией, по сравнению с пациентами с основными расстройствами настроения или отсутствием психических расстройств [4]. Тем не менее, точные корреляционные исследования, устанавливающие причинно-следственные связи между COVID-19 и психологическими, психопатологическими проявлениями, остаются не изученными.

Материалы и методы

Наиболее сложной ситуацией с точки зрения анализа клинико-патогенетических взаи-

моотношений, оценки психического статуса пациента, планирования терапевтических мероприятий и клинического прогноза является ситуация развития психических расстройств у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19. В этих случаях взаимодействуют психогенные, психотравмирующие факторы, определяемые в рамках COVID-стресс синдрома и влияния SARS-CoV-2, имеющие сугубо биологическую (иммунобиологическую) направленность.

Проведенный анализ клинических случаев пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 и обратившихся затем для лечения в период с октября 2020 г. по март 2021 г. в отделение пограничных состояний научно-исследовательского института психического здоровья Томского национального исследовательского центра РАН по поводу психических расстройств, выявил следующие особенности.

Всего было обследовано 22 пациента. В группе преобладали женщины (n=18, 81,8%). Пациенты входили преимущественно в среднюю и старшую возрастную группу (средний возраст составил 52±5 лет). Во время терапии инфекции COVID-19 все пациенты получали стандартные схемы терапии в виде нестероидных противовоспалительных препаратов, курсы антибиотикотерапии, гормональной терапии (глюкокортикоиды), противовирусных препаратов, витаминотерапии. Случаев клинических осложнений в динамике инфекции COVID-19 с пребыванием в условиях реанимационного отделения, с применением оксигенотерапии, ИВЛ среди обследованных лиц не отмечалось. Госпитализация в клиники НИИПЗ приходилась на период от 1 до 5 месяцев с момента появления развернутой симптоматики психического расстройства после перенесенной инфекции COVID-19.

При анализе анамнестических сведений выявлялось наличие диагностированных ранее психических расстройств (n=10, 45,5%) невротического характера (тревожные расстройства, панические расстройства), расстройств депрессивного спектра. У 14 пациентов (63,6%) выявлялись хронические соматические заболевания в виде гипертонической болезни, хронической ишемии мозга на фоне гипертонической болезни, синдром вегетативной дисфункции. Таким образом, пациенты, проходящие лечение, характеризовались преобладающим соматически неблагополучным состоянием, ранее диагностированными психическими расстройствами, а также их сочетанием.

Клинико-диагностическая характеристика пациентов была представлена следующими диагнозами, установленными по критериям МКБ-10:

F06.6 – Органическое, эмоционально-лабильное, астеническое расстройство (n=1);

F06.4 – Органическое тревожное расстройство (n=2);

F41.0 – Паническое расстройство (n=5);

F41.2 – Смешанное тревожное и депрессивное расстройство (n=3);

F43.23 – Расстройство адаптации с преобладанием нарушения других эмоций (n=3);

F41.3 – Другие смешанные тревожные расстройства (n=8).

Выявляемая у пациентов психопатологическая симптоматика характеризовалась выраженным полиморфизмом, тем не менее, отмечались некоторые общие группы симптомов, характерные для всех пациентов.

Результаты и обсуждение

На первый план в клинической картине выходила астеническая симптоматика. Среди ее проявлений отмечалась выраженная слабость, быстрая утомляемость, резкое снижение толерантности к физическим и психическим нагрузкам, нарушение ритмов сна и бодрствования (бессонница, сонливость), болевые ощущения в разных мышечных группах (боли в шейном, грудном, поясничном отделах, болезненность в руках, ногах, головные боли и т.д.), раздражительность и эмоциональная несдержанность.

Следующей большой и значимой группой общих симптомов явились психовегетативные и психоэмоциональные нарушения. В клинической динамике и в процессе терапии именно данная группа симптомов тяжелее всего поддавалась редукции, и чаще всего указанные симптомы заставляли пациентов обращаться за психиатрической помощью. К ним относились: тревожно-фобические проявления, которые включали в себя выраженные приступы тревоги, сопровождающиеся рядом неприятных телесных ощущений: сердцебиением, нехваткой воздуха, гипергидрозом конечностей, тремором (внутренним, внешним), ажитацией, тошнотой, головокружением, повышением уровня артериального давления. Указанные переживания имели приступообразный характер, сопровождались выраженным страхом за свое здоровье и страхом смерти (например, страх умереть от сердечного приступа). Психовегетативная нестабильность носила т.н. «сквозной» характер, отражала вегетососудистую нестабильность в сочетании с астеническими проявлениями, отмечавшимися как в начале, так и в динамике расстройства. Отмечались слабость, интеллектуальная утомляемость, приливы жара с потливостью, дрожью в теле, тахикардия и др. Характерными были нарушение терморегуляции (длительное время у пациентов сохранялась субфебрильная температура 37,0–37,5 градусов или отмечалось снижение температуры до 36,0

градусов).

Проявления расстройств депрессивного спектра характеризовались наличием уныния, подавленного настроения, отсутствием радости, утратой удовольствий, ухудшением аппетита, потерей массы тела, отсутствием желания и сил заниматься привычными делами, пассивными суицидальными мыслями.

Также в клинической картине отмечались неврологические проявления в виде интенсивных цефалгий приступообразного характера, напоминающих приступы мигрени, не купирующихся обычными обезболивающими препаратами, а также разнообразные субъективно воспринимаемые сенсорные нарушения в виде описываемой пациентами «пелены перед глазами», «черных пятен», «затуманенности». Парестезии – ощущения покалывания, онемения, зуда, жжения на поверхности кожи. Нарушения обоняния, вкуса могли сохраняться до нескольких месяцев после выздоровления от перенесенной инфекции COVID-19.

Указанная симптоматика, носящая сложный, полиморфный характер, характеризовалась определенной терапевтической резистентностью, тенденцией к затяжному хроническому течению с возможным формированием неблагоприятной личностной динамики в рамках т.н. развития личности (например, ипохондрического).

Расстройства невротического характера или обострение ранее диагностированных невротических расстройств, тревожные и ипохондрические проявления, возникающие после перенесенной инфекции в виде фобических проявлений на фоне постоянной тревоги разной степени выраженности и нарушений сна, способствовали формированию адаптационных трудностей. Пациенты были уязвимы к негативным социальным последствиям вспышки инфекции и соответствующим жизненным ограничениям.

Усиление тревоги за здоровье в результате ошибочной интерпретации телесных ощущений, получения неточных (недостоверных) сведений из средств массовой информации приводило больных к повторным медицинским консультациям или к отказу от приема назначаемого лечения, недоверию к системе здравоохранения в целом. Ипохондрические расстройства протекали с нарастающей социофобией, с уверенностью в том, что пациенты серьезно больны. Наблюдались поведенческие проявления в виде скрупулезного и часто избыточного соблюдения санитарных норм, стремление оценивать свое состояние здоровья с помощью различных лабораторных методов обследования как единственно объективных с точки зрения больного.

Указанные особенности динамики психических расстройств у лиц, перенесших инфекцию COVID-19, требовали применения комплексных подходов в терапии. Так, хорошо зарекомендовала себя комбинация психотропных препаратов (антидепрессантов, транквилизаторов, нейролептиков в минимальных дозировках) в сочетании с метаболическими, ноотропными, препаратами, улучшающими микроциркуляцию, и витаминными лекарственными средствами. Большую роль в комплексной терапии играла психотерапия (преимущественно когнитивно-поведенческого направления, рационально-эмоциональная психотерапия) и психологическая коррекция, а также физиотерапевтическое воздействие, соблюдение лечебно-охранительного режима. Данный комплексный подход способствовал эффективному восстановлению состояния здоровья пациента. Рекомендованная поддерживающая терапия пациентов включала в себя назначение антидепрессантов (до 6 месяцев после выписки из стационара) и вегетостабилизирующих препаратов. Также при проведении терапии психических расстройств у лиц, перенесших инфекцию COVID-19, требовалась дифференциация оказания психиатрической помощи в зависимости от возрастной группы и перенесенных осложнений в динамике коронавирусной инфекции.

Заключение

Таким образом, при диагностике и терапии психических расстройств у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19, необходимо проведение комплексной оценки роли и влияния основных патогенетических факторов, предикторов (например, факторов психологической уязвимости) или социально-психологических факторов (например, влияние средств массовой информации) и личностных параметров (например, наличие в анамнезе тревожных, застревающих, ананкастных личностных черт). Указанные факторы вносят значимый вклад в понимание клинической картины, динамики спектра психопатологических состояний у лиц, перенесших инфекцию COVID-19, в том числе структуры и динамики самого COVID-стресс синдрома.

Дальнейшее изучение последствий перенесенной инфекции COVID-19 позволит определить ключевые точки воздействия, направленные на уменьшение дезадаптивных или социально разрушительных реакций личности. Таким направлением может быть анализ комплексных терапевтических стратегий, направленных на купирование психопатологической симптоматики социально-стрессового расстройства (например, тревожно-фобической), преодоление терапевтической резистентности с учетом влияния социально-психологических

факторов, поддерживающих социально-тревожные ожидания и избегающее поведение у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Семке В.Я. *Психогении современного общества*. Томск; 2003: 408.
2. Семке В.Я., Епанчинцева Е.М. *Душевные кризисы и их преодоление*. Томск, 2005: 212.
3. Ahorsu D.K., Lin C.Y., Imani V., Saffari M., Griffiths M.D., Pakpour A.H. The Fear of COVID-19 Scale: Development and initial validation. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 2020; 1-9. DOI:10.1007/s11469-020-00270-8
4. Asmundson G.J.G., Paluszek M.M., Landry C.A., Rachor G.S., McKay D., Taylor S. Do pre-existing anxiety-related and mood disorders differentially impact COVID-19 stress responses and coping? *Journal of Anxiety Disorders*. 2020;74: 102271. DOI: 10.1016/j.janxdis.2020.102271
5. Mertens G., Gerristen L., Salemink E., Engelhard I.M. Fear of the coronavirus (COVID-19): Predictors in an online study conducted in March. *Journal of Anxiety Disorders*. 2020;74: 102258. DOI: 10.1016/j.janxdis.2020.102258
6. Taylor S., Landry C.A., Paluszek M.M., Asmundson G.J.G. Reactions to COVID-19: Differential predictors of distress, avoidance, and disregard for social distancing. *Journal of Affective Disorders*. 2020;277: 94-98. DOI: 10.1016/j.jad.2020.08.002
7. Taylor S., Landry C.A., Paluszek M.M., Fergus T.A., McKay D., Asmundson G.J.G. Development and initial validation of the COVID Stress Scales. *Journal of Anxiety Disorders*.2020;72: 102232. DOI: 10.1016/j.janxdis.2020.102232
8. Taylor S., Landry C.A., Paluszek M.M., Fergus T.A., McKay D., Asmundson, G.J.G. COVID Stress Syndrome: Concept, structure, and correlates. *Depression and Anxiety*. 2020;37: 706-714. DOI: 10.1002/da.23071

References

1. Semke V.Ya. *Psychogenies of modern society*. Tomsk; 2003: 408. (In Russ.)
2. Semke V.Ya., Epanchintseva E.M. *Mental crises and their overcoming*. Tomsk, 2005: 212. (In Russ.)
3. Ahorsu D.K., Lin C.Y., Imani V., Saffari M., Griffiths M.D., Pakpour A.H. The Fear of COVID-19 Scale: Development and initial validation. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 2020; 1-9. DOI:10.1007/s11469-020-00270-8
4. Asmundson G.J.G., Paluszek M.M., Landry C.A., Rachor G.S., McKay D., Taylor S. Do pre-existing anxiety-related and mood disorders differentially impact COVID-19 stress responses and coping? *Journal of Anxiety Disorders*. 2020;74: 102271. DOI: 10.1016/j.janxdis.2020.102271
5. Mertens G., Gerristen L., Salemink E., Engelhard I.M. Fear of the coronavirus (COVID-19): Predictors in an online study conducted in March. *Journal of Anxiety Disorders*. 2020;74: 102258. DOI: 10.1016/j.janxdis.2020.102258
6. Taylor S., Landry C.A., Paluszek M.M., Asmundson G.J.G. Reactions to COVID-19: Differential predictors of distress, avoidance, and disregard for social distancing. *Journal of Affective Disorders*. 2020;277: 94-98. DOI: 10.1016/j.jad.2020.08.002
7. Taylor S., Landry C.A., Paluszek M.M., Fergus T.A., McKay D., Asmundson G.J.G. Development and initial validation of the COVID Stress Scales. *Journal of Anxiety Disorders*.2020;72: 102232. DOI: 10.1016/j.janxdis.2020.102232
8. Taylor S., Landry C.A., Paluszek M.M., Fergus T.A., McKay D., Asmundson, G.J.G. COVID Stress Syndrome: Concept, structure, and correlates. *Depression and Anxiety*. 2020;37: 706-714. DOI: 10.1002/da.23071

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Диденко Александр Владимирович, д.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения пограничных состояний Научно-исследовательского института психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск.
634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.
Тел.: (3822) 724379.
E-mail: dedzone@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-9796-1673

Информация об авторах

Аленина Олеся Кареновна, врач-психиатр отделения пограничных состояний Научно-исследовательского института психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, г. Томск.
634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.
Тел.: (3822) 724379.
E-mail: dr.alenina.ok@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-7169-2647

Бохан Николай Александрович, академик РАН, д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки РФ, директор Научно-исследовательского института психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра РАН; заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии Сибирского государственного медицинского университета, г. Томск.
634014, г. Томск, ул. Алеутская, 4.
Тел.: (3822) 724379.

E-mail: bna909@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-1052-855X

Поступила в редакцию 18.03.2021
Принята к публикации 02.04.2021

Для цитирования: Аленина О.К., Диденко А.В., Бохан Н.А. Характеристика спектра психопатологических проявлений у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;1(21): 39–44.

Citation: Alenina O.K., Didenko A.V., Bokhan N.A. Characteristics of the spectrum of psychopathological manifestations in patients who have suffered COVID-19 infection. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 39–44. (In Russ.)

УДК 616.895.8–08

ИЗ ОПЫТА ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОЦЕССА ВЛИЯНИЯ ПСИХОЛОГИЧЕСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НА ПРОЯВЛЕНИЯ АГРЕССИИ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В УСЛОВИЯХ ПРИНУДИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ В ОТДЕЛЕНИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОГО ТИПА

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2]КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница им. Эрдмана Ю.К.», г. Барнаул

Шереметьева И.И.[1], Кочеткова Е.П.[2], Строганов А.Е.[1], Лещенко Л.В.[1,2], Курышкин В.И.[1], Кулешова Е.О.[1,2]

Обсуждается возможность использования взаимосвязей ценностно-смысловых образований жизненного мира больных шизофренией и агрессивности в качестве реабилитационного потенциала. В исследовании участвовали пациенты мужского пола, находящиеся на стационарном принудительном лечении в отделении специализированного типа «Алтайской краевой клинической психиатрической больницы им. Эрдмана Ю.К.», проходившие комплекс мероприятий на базе разработанной оригинальной психореабилитационной (психокоррекционной) платформы с использованием методики предельных смыслов Д.А. Леонтьева и биографического тренинга К.В. Карпинского, и больные с тем же диагнозом, также совершавшие правонарушения, но не вовлекавшиеся в психокоррекцию (контрольная группа). Для реализации поставленной цели использовалась методика определения уровня агрессивности Басса-Дарки и тест фрустрационной толерантности С. Розенцвейга. Исследование проводилось с позиции различных теорий возникновения агрессии. Проанализированы некоторые аспекты мировоззрения, системы ценностных ориентаций в поведении, а также особенности агрессии у испытуемых обеих групп. Выявлена эффективность предложенной программы для больных шизофренией, направленной на адаптацию во внебольничных условиях, снижение риска агрессивного поведения, профилактику явлений госпитализма, трансформацию жизненных смыслов в структуре жизненного мира.

Ключевые слова: *психологическая реабилитация, шизофрения, агрессивное поведение, личность, ценностно-смысловые образования.*

FROM THE EXPERIENCE OF THE STUDY OF THE PROCESS OF INFLUENCE OF PSYCHOLOGICAL REHABILITATION ON MANIFESTATIONS OF AGGRESSION IN SCHIZOPHRENIA PATIENTS UNDER THE CONDITIONS OF COMPULSORY TREATMENT IN THE DEPARTMENT OF SPECIALIZED TYPE

[1]Altai State Medical University, Barnaul
[2]KGBUZ Altai Regional Clinical Psychiatric Hospital named after Erdman Yu.K., Barnaul

I.I. Sheremetyeva[1], E.P. Kochetkova[2], A.E. Stroganov[1], L.V. Leshchenko[1,2], V.I. Kuryshkin[1], E.O. Kuleshova[1,2]

The possibility of using the relationship of value-semantic formations of the lifeworld of patients with schizophrenia and aggressiveness as a rehabilitation potential is discussed. The study involved male patients who were on inpatient compulsory treatment in the department of specialized type of the Altai Regional Clinical Psychiatric Hospital named after Erdman Yu.K., held a complex of measures on the basis of the developed original psycho-rehabilitation (psycho-corrective) platform using the method of liminal meanings by D.A. Leontiev and biographical training by K.V. Karpinsky, and patients with the same diagnosis who also had committed offenses but were not involved in psychocorrection (control group). To achieve this goal, the method of determining the level of hostility by Buss-Durkee and the test of frustration tolerance by S. Rosenzweig were used. The study was carried out from the position of various theories of aggression. Some aspects of the worldview, the value system in behavior, as well as the peculiarities of aggression in the participants of both groups were analyzed. The effectiveness of the proposed program for patients with schizophrenia was revealed aimed at adaptation in out-of-hospital conditions, reduction of the risk of aggressive behavior, prevention of hospitalization phenomena, transformation of life meanings in the structure of the lifeworld.

Keywords: *psychological rehabilitation, schizophrenia, aggressive behaviour, personality, value-semantic formations.*

Актуальность проблемы совершения общественно опасных действий (ООД) больным шизофренией не вызывает сомнения. Результаты многочисленных исследований не снизили актуальность проблемы совершения пациентами, страдающими данной патологией, агрессивных общественно опасных действий. В последнее время перед специалистами в области судебной психиатрии, судебной и клинической психологии остро стоит вопрос профилактики повторных правонарушений у таких пациентов [1, 2].

Некоторые авторы находят, что само по себе опасное действие является следствием психопатологических феноменов. Это относится и к пациентам, страдающим шизофренией [1]. С позиции различных теорий возникновение агрессии у больных параноидной шизофренией имеет различные причины. Психоаналитики считают, что агрессия – итог недостаточной развитости эго и суперэго, что приводит к неспособности подавления агрессивных побуждений. Ряд клинико-психопатологических исследований показал, что причиной агрессивного поведения также может быть дефицит мышления [3].

Также агрессия рассматривается как следствие особенностей клинической картины заболевания и динамики его течения. В данной парадигме причинами агрессивного поведения являются бредовые расстройства, аффективная насыщенность эмоциональных переживаний, расторможенность влечений при эмоционально-волевом снижении [4].

Основными задачами, которые выполняют в своей деятельности клинические психологи, являются выявление больных, склонных к насилию, а также определение круга пациентов, в отношении которых психотерапевтические вмешательства будут наиболее эффективны. Наиболее успешно данная проблема решается в стационарах с отдельными реабилитационными отделениями (отделения с расширенным режимом содержания) [5].

Очевидным является тот факт, что снижение количества ООД, совершенных лицами с психическими расстройствами, возможно лишь на основе интенсификации первичной профилактики, которая должна проводиться силами общепсихиатрической сети. Проблема поиска маркеров противоправного поведения и инструментов для их выявления у лиц с психическими расстройствами является важным аспектом в системе профилактической работы психиатрической и психологической служб [6, 7].

Нами была разработана оригинальная психореабилитационная (психокоррекционная) платформа с использованием методики предельных смыслов Д.А. Леонтьева и биографического тренинга К.В. Карпинского.

Целью исследования явилось выявление эффективности психокоррекционных мероприятий в рамках заявленной платформы, направленных на снижение уровня агрессивности и фрустрационной толерантности, включение больных шизофренией, совершивших общественно опасные деяния, в социальную жизнедеятельность без риска асоциального поведения.

Материалы и методы

Были обследованы больные мужского пола с диагнозом шизофрения, возрастной интервал 21–64 года. Респонденты были разделены на две группы. Основную группу составили 60 пациентов мужского пола с диагнозом: «Шизофрения, параноидная форма, непрерывно-прогредиентное течение, эмоционально-волевое снижение» (F20.0). Все они были признаны невменяемыми в отношении совершения инкриминируемых им деяний и проходили лечение в отделении принудительного лечения специализированного типа «Алтайской краевой клинической психиатрической больницы им. Эрдмана Ю.К.».

Контрольную группу составили 60 мужчин с тем же диагнозом, совершивших правонарушения, но не участвовавших в лечебно-реабилитационных мероприятиях.

Выборочные характеристики исследуемых параметров представлены в виде среднего ± стандартная ошибка (M±m). Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере с использованием программы STATISTICA 8.0. Имеются изначально принципиальные различия в показателях форм агрессии между представителями основной и контрольной групп.

В результате углубленного изучения групп респондентов была получена подробная описательная характеристика социально-психологических (таблица 1) и психопатологических особенностей респондентов (таблица 2), представляющих общественную опасность. На следующем этапе были сравнены целевые показатели в исследуемых группах. В итоге был выявлен комплекс характеристик, отличающих пациентов основной группы в зависимости от их нозологической принадлежности, кратности совершенных ООД, их характера и психопатологического механизма ООД.

На первом этапе исследования мы оценили ego-защитные реакции пациентов с помощью теста фрустрационной толерантности Розенцвейга. Кроме того, были проанализированы реакции на неудачу и способы выхода из ситуаций, препятствующих деятельности или удовлетворению потребностей личности. Данные были получены с помощью исследования привычных поведенческих паттернов испытуе-

мых. На следующем этапе нами была описана психопатологическая структура заболевания у исследуемых пациентов, оценена глубина негативных расстройств по соответствующей шкале PANSS. При помощи опросника Басса-Дарки, позволяющего выявить уровень различных видов агрессии, была исследована структура и степень предрасположенности к агрессивному поведению.

Психокоррекционные занятия проводились после психофармакологической терапии, назначавшейся для достижения некоторой редукции либо смягчения психопатологической симптоматики, что является непременным условием успешного включения. С пациентами проводились структурированные беседы, обучение самоконтролю, планированию своих действий, тренинг поведения, применялся автобиографический метод.

Все пациенты при поступлении в отделение велись с учетом принципа персонализированного подхода: составлялась индивидуальная психореабилитационная программа в соответствии с принадлежностью к той или иной функциональной группе.

Были выделены 4 функциональные группы, основные характеристики которых представлены в таблице 2.

Таблица 1

Социально-демографические сведения пациентов обеих групп

Характеристики	Основная группа, n=60, %	Контрольная группа, n=60, %
Образование:		
– среднее	20	45
– среднее специальное	50	25
– неоконченное высшее	15	10
– высшее	5	10
Служба в горячих точках	20	20
Социальный статус		
– до госпитализации не работал	30	35
– выполнял высококвалифицированную работу	20	15
– выполнял низкоквалифицированную работу	55	60
Семейный статус		
– гражданский брак	15	15
– одинок, родственников нет	10	15
– проживает с родственниками	55	50
Место жительства	80 – село, 20 – город	20 – село, 80 – город

Таблица 2

Основные характеристики реабилитационных функциональных групп

Характеристики / Группы	Течение заболевания	Личностная адаптация	Социальная адаптация	Реабилитационный потенциал	Основная группа	Контрольная группа
1 группа	Хроническое, злокачественное, выраженный личностный дефект	Снижена значительно	Снижена значительно	Неблагоприятный	7	6
2 группа	Хроническое, сформировавшийся личностный дефект	Снижена значительно	Снижена значительно	Сомнительный	25	22
3 группа	Благоприятное, до 5 лет	Нет выраженных изменений	Незначительно снижена	Высокий	23	26
4 группа	Пограничное расстройство, 1-2 психотич. эпизода	Незначительно снижена	Незначительно снижена	Высокий	5	6

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования была оценена суммарная E-D реакция. Для этого был проведен анализ показателей выраженности ego-защитных реакций и степени соответствия реакций испытуемых групповому стандарту. В основной группе показатель ED-ego-защитных реакций составил 75%, в контрольной – 32,5%, уровень соответствия реакции испытуемого групповому стандарту – GCR имел соотношение 67,5% и 37,5% в основной группе и контрольной группе соответственно. Это свидетельствует о значительном повышении в основной группе показателя «суммарная ED реакция» над стандартом, кроме того, выявлено снижение среднегруппового CGR у испытуемых основной группы.

На следующем клиническом этапе исследования нами была оценена психопатологическая структура заболевания у исследуемых пациентов. Ведущие психопатологические синдромы у пациентов обеих групп представлены в таблице 3.

Таблица 3

Психопатологическая структура заболевания у пациентов обеих групп

Психопатологические синдромы	Основная группа, n= 60		Контрольная группа, n=60	
	абс.	%	абс.	%
Бредовые	13	21,67	16	26,67
Аффективно-бредовые	10	16,67	9	15
Параноидные	20	33,33	19	31,67
Аффективно-параноидные	15	25	13	21,67
Парафренные	2	3,33	3	5

Таким образом, у исследуемых пациентов обеих групп преобладала бредовая и параноидная симптоматика. Кроме того, нами были выделены и аффективные варианты данных расстройств, для того чтобы подчеркнуть аффективную насыщенность переживаний как предпосылок к агрессии. Случаи парафренных расстройств единичные. Психопатологическая симптоматика носила хронический характер (сумма баллов по шкале PANSS (общий балл) в основной группе составила 75,4±7,5, в контрольной – 73,97±6,3).

Негативные расстройства у всех пациентов проявлялись как в эмоциональной, так и волевой сфере. Оценка негативных расстройств проводилась с применением соответствующей шкалы PANSS. Средний балл по негативной шкале PANSS у пациентов основной группы составил 28,2±3,2, у пациентов контрольной – 26,8±2,9, достоверных различий по данному показателю выявлено не было.

С помощью опросника Басса-Дарки была исследована структура и степень предрасположенности к агрессивному поведению.

Описательная статистика показателей агрессии испытуемых по опроснику Басса-Дарки до проведения психореабилитационных занятий приведена в таблице 4.

Таблица 4

Описательная статистика выборки у пациентов обеих групп до проведения психореабилитационных занятий

	n	Среднее значение		Основная группа после проведения реабилитационных мероприятий, n=60
		Основная группа, n=60	Контрольная группа, n=60	
Физическая агрессия	60	5,23	5,44	4,98
Косвенная агрессия	60	5,15	6,01	5,05
Раздражительность	60	7,10	6,32	6,43
Негативизм	60	2,95	3,14	2,95
Обида	60	3,58	3,72	1,54
Подозрительность	60	5,88	5,91	1,50
Вербальная агрессия	60	6,35	6,14	5,67
Чувство вины	60	3,30	3,45	2,10

На основании полученных данных можно констатировать более выраженную агрессивность у пациентов основной группы.

Во втором срезе опросника Басса-Дарки (после проведения лечебно-реабилитационных мероприятий) все категории агрессии снизились:

физическая агрессия (4,98), косвенная агрессия (5,05), раздражительность (6,43), обида (1,54), чувство вины (2,10). Остались прежними только негативизм (2,95) и подозрительность (5,88), вербальная агрессия (5,67), что входит в структуру заболевания данной категории больных.

Следующим этапом явилось ретестовое исследование с интервалом 1 год опросника Басса-Дарки. Результаты в первом и втором срезах показали, что в динамике имеет место достоверное снижение по шкалам обиды (1,54 и 1,35 соответственно, различия достоверны для p=0,01), раздражительности (6,43 и 6,32 соответственно, различия достоверны для p<0,05), вербальной агрессии (5,67 и 5,6 соответственно, различия достоверны для p<0,05) и чувства вины (2,1 и 2,0 соответственно, различия достоверны для p<0,05).

Таким образом, после проведения психологической коррекции достоверно снизились показатели по шкалам обиды, раздражительности, вербальной агрессии, чувства вины. Показатели физической и косвенной агрессии, негативизм и подозрительность изменений не претерпели.

Для выявления среднего значения коэффициента социальной адаптации (GCR) была проведена оценка теста фрустрационной толерантности Розенцвейга. В основной группе до реабилитации значение составило 17,7%, после реабилитации – 22,2%.

Заключение

Комплекс мероприятий в рамках разработанной нами психореабилитационной (психокоррекционной) платформы привел к снижению таких проявлений агрессии, как раздражительность, обида, вербальная агрессия и чувство вины.

После участия в психореабилитационных мероприятиях испытуемые в ситуациях фрустрации стали преуменьшать травмирующие, неприятные аспекты этих ситуаций, останавливать обращенные к окружающим агрессивные проявления там, где другие обычно выражают требования экстрапунитивной направленности.

Оригинальная психореабилитационная (психокоррекционная) платформа с использованием методики предельных смыслов Д.А. Леонтьева и биографического тренинга К.В. Карпинского способствует снижению аффективной напряженности, агрессивности, повышению уровня и качества социального функционирования, развитию коммуникативных и социальных навыков, укреплению идентичности через развитие творческих способностей и самореализации, повышению социальной адаптации, что, можно предположить, будет способствовать предупреждению повторных общественно опасных действий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Golenkov A., Large M., Nielssen O. A 30-year study of homicide recidivism and schizophrenia. *Crim Behav Ment Health*. 2013;23(5): 347-355. DOI: 10.1002/cbm.1876

2. Golenkov A., Nielssen O., Large M. Systematic review and meta-analysis of homicide recidivism and schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2014;14: 46. DOI: 10.1186/1471-244X-14-46

3. Селезнева Г.Н. Агрессивное поведение у больных шизофренией. *Научный дискурс.* 2016;1: 176-180.

4. Абдуласаева С.М. Значение психотравмирующей ситуации в генезе общественно опасных действий больных шизофренией. *Практика судебно-психиатрической экспертизы*. 2005;43: 64-72.

5. Худякова Ю.Ю. Агрессия у больных параноидной шизофренией: психодинамический подход. *Вестник психиатрии и психологии Чувашии.* 2015;11(2): 106-120.

6. Булыгина В.Г. Измерение рисков насилия в судебной психиатрии. *Психологическая наука и образование*. 2011;1: 50-60.

7. Корнетова Е.Г., Семке А.В. Современные вопросы и перспективы изучения шизофрении с ведущей негативной симптоматикой. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014;13(1): 5-13.

References

1. Golenkov A., Large M., Nielssen O. A 30-year study of homicide recidivism and schizophrenia. *Crim Behav Ment Health*. 2013;23(5): 347-355. DOI: 10.1002/cbm.1876

2. Golenkov A., Nielssen O., Large M. Systematic review and meta-analysis of homicide recidivism and schizophrenia. *BMC Psychiatry*. 2014;14: 46. DOI: 10.1186/1471-244X-14-46

3. Selezneva G.N. Aggressive behavior in patients with paranoid schizophrenia. *Discourse.* 2016;1: 176-180. (In Russ.)

4. Abdulasaeva S.M. The significance of psychotraumatizing situation in the genesis of socially dangerous actions of patients with schizophrenia. *Praktika sudebno-psikhiatricheskoy ekspertizy*. 2005;43: 64-72. (In Russ.)

5. Khudyakova Yu.Yu. Aggression in patients with paranoid schizophrenia: psychodynamic context. *The Bulletin of Chuvash Psychiatry and Psychology.* 2015;11(2): 106-120. (In Russ.)

6. Bulygina V.G. Measuring the risks of violence in forensic psychiatry. *Psychological Science and Education*. 2011;1: 50-60. (In Russ.)

7. Kornetova E.G., Semke A.V. Contemporary

issues and perspectives on the studying of schizophrenia with negative symptoms leading. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(1): 5-13. (In Russ.)

Контактные данные
Автор, ответственный за переписку: Кулешова Елена Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета; врач-психиатр КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница им. Эрдмана Ю.К.», г. Барнаул.
656056, г. Барнаул, ул. Луговая, 19.
Тел.: +79039589920.
E-mail: emoryll@rambler.ru
https://orcid.org/0000-0002-4122-8138

Информация об авторах
Шереметьева Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566800.
E-mail: rector@agmu.ru
https://orcid.org/0000-0001-8513-9869

Кочеткова Елена Петровна, медицинский психолог КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница им. Эрдмана Ю.К.», г. Барнаул.
656922, г. Барнаул, ул. Суворова, 13.
Тел.: (3852) 313914.
E-mail: pb_erdman@mail.ru

Строганов Александр Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566867.
E-mail: jazz200261@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-1791-7996

Лещенко Лариса Владимировна, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета; врач-психиатр КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница им. Эрдмана Ю.К.», г. Барнаул.
656056, г. Барнаул, ул. Чехова, 17.
Тел.: (3852) 248838.
E-mail: leschenkolvmedik@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-4819-5575

Курышкин Владимир Иванович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656056, г. Барнаул, ул. Луговая, 19.
Тел.: (3852) 246651.
E-mail: kuryshkinv@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-2248-9850

Поступила в редакцию 19.02.2021
Принята к публикации 11.03.2021

Для цитирования: Шереметьева И.И., Кочеткова Е.П., Строганов А.Е., Лещенко Л.В., Курышкин В.И., Кулешова Е.О. Из опыта исследования процесса влияния психологической реабилитации на проявления агрессии у больных шизофренией, находящихся в условиях принудительного лечения в отделении специализированного типа. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;1(21): 45–50.

Citation: Sheremetyeva I.I., Kochetkova E.P., Stroganov A.E., Leshchenko L.V., Kuryshkin V.I., Kuleshova E.O. From the experience of the study of the process of influence of psychological rehabilitation on manifestations of aggression in schizophrenia patients under the conditions of compulsory treatment in the department of specialized type. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 45–50. (In Russ.)

УДК 616-71

ОБУЧЕНИЕ СТУДЕНТОВ-ПЕДИАТРОВ В ПАНДЕМИЮ COVID-19 С ПОМОЩЬЮ ИНТЕРАКТИВНОГО СИМУЛЯТОРА ВИРТУАЛЬНОГО ПАЦИЕНТА «ФИЛАТОВ. ПЕДИАТРИЯ»

[1]Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова, г. Москва
[2]Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск

Кильдиярова Р.Р.[1], Легонькова Т.И.[2]

Цель исследования – оценить эффективность мультимедийной обучающей программы по педиатрии при переходе к дистанционному обучению студентов.
У 84 студентов 6 курсов Сеченовского университета и Смоленского ГМУ проанализирована эффективность дистанционного обучения на мультимедийном тренажере по педиатрии. Его использование студентами-педиатрами по 10-балльной системе оценки показало большую эффективность освоения практических навыков по обследованию и курации пациентов по сравнению с контрольной группой. В основной группе участники выявили удовлетворенность тренажером, повышение мотивации к обучению и получению практических навыков, приближающиеся к 6–9 баллам. Для контрольной группы анкетированием показаны неизменные низкие результаты. Следовательно, замена традиционного обучения на основе клинической практики альтернативными подходами помогает поддерживать контакт с исследуемым пациентом с меньшим риском во время пандемии COVID-19. В целях повышения эффективности медицинского образования можно прибегнуть к использованию интерактивного симулятора по педиатрии. Педиатрические кейсы по различным тематикам детских заболеваний помогут развить творческие способности и практические навыки будущих педиатров, активизировать стремления студентов-медиков по получению и совершенствованию своих знаний и умений.
Ключевые слова: *педиатрия, симулятор, виртуальный пациент, эффективность дистанционного образования, COVID-19.*

TEACHING PEDIATRICIAN STUDENTS IN THE COVID-19 PANDEMIC WITH THE HELP OF THE FILATOV. PEDIATRICS INTERACTIVE VIRTUAL PATIENT SIMULATOR

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow
[2]Smolensk State Medical University, Smolensk

R.R. Kil'diyarova[1], T.I. Legon'kova[2]

The aim of the study was to assess the efficacy of a multimedia training program on pediatrics in the transition to distance teaching of students.
The efficacy of distance teaching on a multimedia simulator in pediatrics was analyzed in 84 six-year students of the Sechenov University and Smolensk State Medical University. Its use by pediatrician students showed greater efficiency in mastering practical skills in examining and curating patients on a 10-point evaluation scale compared to the control group. In the major group, participants revealed satisfaction with the simulator, increased motivation to learn and obtain practical skills, approaching 6–9 points. For the control group, the questionnaire shows unchanged low results. Consequently, replacing traditional clinical practice-based learning with alternative approaches helps maintain contact with a patient under study with lower risk during the COVID-19 pandemic. An interactive pediatrics simulator can be used to improve the efficacy of medical education. Pediatric cases on various subjects of pediatric diseases will help to develop the creative abilities and practical skills of future pediatricians, enhance the aspirations of medical students to obtain and improve their knowledge and skills.
Keywords: *pediatrics, simulator, virtual patient, efficiency of distance education, COVID-19.*

Сложившаяся ситуация, когда весь мир живет в эпоху пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19), заставила по-новому взглянуть на организацию дистанционного обучения студентов медицинских вузов. В России значительно ускорились процессы внедрения различных методов электронного обучения [1, 2], учитывая тот факт, что во время карантина нет практической ориентации на получение навыков и компетенций на конкретных пациентах. Именно карантин стал поводом для пересмотра традиционных подходов к высшему

образованию и оценки возможностей обучения студентов [3, 4, 5]. Заметим, в медицине существует особая потребность в новых формах подачи информации, совершенствовании этой системы в контексте внедрения новых образовательных технологий. Еще в «доковидный» период доказано, что цифровое образование для медицинских профессий столь же эффективно, как традиционное обучение, или более эффективно, чем отсутствие обучения [4, 6]. С начала 2000-х гг. одним из методов массового обучения и в нашей стране стала геймификация, способ, с помощью которого правила игры применяются для достижения реальных целей [1, 3, 6]. Разработанная интерактивная программа (симулятор) «Филатов. Педиатрия» позволяет обучать и тестировать будущих врачей в условиях, приближенных к реальности с использованием трехмерных персонажей. Появляется возможность организовать занятия, проходимые на расстоянии, интересными, желательными, а также обеспечить самостоятельную работу студента с практической направленностью на исследование виртуальных пациентов.

Цель – оценить эффективность мультимедийной обучающей программы по педиатрии при переходе к дистанционному обучению студентов.

Материалы и методы

В издательстве «ГЭОТАР-Медиа» (г. Москва) в течение нескольких лет разрабатывалась и вышла в свет программа «Интерактивный симулятор виртуального пациента «Филатов. Педиатрия», названная в честь основоположника отечественной клинической педиатрии Н.Ф. Филатова (1847–1902). Она предполагает решение 99 кейсов (ситуационных задач) по всем темам педиатрии (пульмонология и аллергология, кардиология и ревматология, гастроэнтерология и паразитология, нефрология, гематология, эндокринология, неонатология, детские инфекции и фтизиатрия, детская хирургия).

Обследование пациента проводится в условиях виртуального кабинета. Экранные модели, 3D-персонажи разного пола и возрастных групп, воспроизводят положение и движения пациента во время приема. Модели ребенка в 3D позволяют увидеть его перемещения в пространстве, отследить симптомы в зависимости от заболеваний. Обучающий может услышать дыхание в легких при аускультации, прослушать тоны сердца. Наличие современных технологий в различных изменениях положения модели ребенка дает возможность «пропальпировать» периферические лимфатические узлы, верхушечный толчок, провести поверхностную и глубокую пальпацию живота, «проперкутировать» и определить размеры сердца, паренхиматозных органов. Симптомы и синдромы, которые сложно изобразить на модели, предложены в дополнительных многочисленных иллюстрациях, представленных по ходу обследования и дальнейшего ведения пациента с конкретной патологией.

Анализ эффективности организации дистанционного образования в условиях пандемии COVID-19 среди студентов 6 курсов Сеченовского университета и Смоленского ГМУ проведен с помощью простого слепого рандомизированного контролируемого исследования. С помощью Google-форм сформирован онлайн-опросник, который включал вопросы по данным самого респондента и отношению студентов к дистанционному обучению. Среди участников исследования анкетируемых юношей было 15%, девушек – 85%, средний возраст – 24,0±1,4 года; продолжительность исследования при дистанционном обучении – февраль-май 2020 г. Для контроля эффективности обучения на мультимедийном тренажере по педиатрии анкетированы студенты в баллах удовлетворенности тренажером, мотивацией к обучению и получению практических навыков (0 – не эффективно, 10 – очень эффективно). Оценки выполняли на исходном уровне и после использования тренажера в течение 8 недель.

Статистическая обработка материала анкет студентов проводилась с оценкой среднего значения и стандартного отклонения. Данные, образующие вариационные ряды, соответствовали закону нормального распределения. Использовался метод сравнений выборок с помощью критерия Стьюдента, который направлен на оценку различий величин средних значений двух выборок, распределенных по нормальному закону. Статистический анализ проводили на ПК с использованием пакетов STATISTICA 7 и Excel.

Результаты и обсуждение

Весьма трудоемкая работа авторов – профессорско-преподавательского состава семи медицинских вузов России и сотрудников издательства –получилась самодостаточной и очень наглядной.

Последовательно выполняя традиционные врачебные действия: сбор анамнеза, осмотр, пальпация, перкуссия, аускультация, обучаемый сможет установить предварительный диагноз. Диалог с персонажем реализован в виде текстового чата, следовательно, программа позволяет обучаться в том числе коммуникативным навыкам общения с пациентом. С назначением и оценкой лабораторно-инструментального обследования виртуального пациента по ситуационной задаче выставляется клинический диагноз в соответствии с принятой клас-

сификацией. Программа позволяет продемонстрировать навыки дифференциальной диагностики различных заболеваний. Далее студенту предоставляется возможность назначить медикаментозное и немедикаментозное лечение, диспансеризацию в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями.

Таким образом, возможности, предлагаемые программой:

– геймификация процесса обучения с 3D-моделями пациентов;

– использование клинически достоверных диалогов;

– возможность виртуального физикального обследования пациента;

– назначение плана обследования с возможностью увидеть иллюстрированные полученные результаты;

– влияние выбора пользователя на результат диагностики и лечения;

– соответствие клиническим рекомендациям, разработанным сообществами специалистов.

Медицинская деятельность связана с высокой степенью ответственности за жизнь и здоровье пациентов практически без права на ошибку, особенно в настоящее время. Качество успеваемости студентов такой специфической и сложной специализации, как педиатрия, в прямом смысле играет жизненно важную роль. Факторов же, влияющих на успеваемость студентов, достаточно много. Результаты анкетирования студентов по ряду вопросов до использования мультимедийного симулятора «Филатов. Педиатрия» представлены в таблице 1. Хотя согласимся с Doreen M. Olvet и соавторами [7], студенты-медики нередко обезличивают и хеджируют, когда дают отрицательный отзыв клиническим преподавателям.

Таблица 1

Анкетирование студентов-педиатров (n=150) с помощью Google-форм

Вопросы анкетирования	Варианты ответов	Полученные результаты
Материалы Вам удобны / нравятся / используете при дистанционном обучении	Информационные ресурсы интернет Видеоматериалы Печатные учебные пособия	68,6±3,5 96,6±2,5 37,3±4,5
Вы проводите оценку полученных знаний?	Не провожу Тестирование Оценку проводит преподаватель	20,0±5,2 95,6±7,2 82,6±8,3
Помогает ли Вам обучение в симуляционных центрах?	Нет Да	20,0±5,2 80,0±6,7
Оцените Ваши практические навыки на дистанционном обучении по чек-листам в сравнении с традиционными	Хуже Лучше Такие же	35,3±4,4 15,3±3,5 49,4±5,2
Изменилась ли Ваша мотивация к дальнейшему обучению с переходом на дистанционную форму?	Уменьшилась Не изменилась Усилилась	43,3±5,4 44,0±5,5 12,7±3,8

Из 150 студентов 6 курсов Сеченовского университета и Смоленского ГМУ у 84 проанализирована эффективность обучения на мультимедийном тренажере по педиатрии (основная группа: n=48, контроль: n=36). Для ее оценки заданы вопросы по удовлетворенности симулятором по педиатрии, изменению мотивации к обучению и получению практических навыков (см. таблица 1) на дистанционной форме в баллах (1 – значительно ухудшилась, 5 – такая же, как на традиционном обучении, 10 – значительно улучшилась). Использование тренажера показало достоверно большую эффективность получения практических навыков по обследованию пациентов по сравнению с контрольной группой. Участники, обучаемые по педиатрии с помощью дополнительной онлайн-программы, по сравнению с контрольной группой выявили удовлетворенность тренажером, повышение мотивации к обучению и получению практических навыков, приближающиеся к 7–9 баллам (7,7±1,2, p=0,005; 6,9±1,5, p=0,003; 7,1±1,7, p=0,004). В контрольной группе анкетирование показало неизменные низкие результаты (3,5±0,9; 4,1±1,5; 3,1±0,7; p=0,05).

В программе имеется итоговой отчет с определением баллов по выполнению того или иного задания – обследования или назначения рекомендаций. То есть с помощью мультимедийного обучающего комплекса есть возможность оценивать полученный результат, поставить конкретную оценку студенту или врачу-педиатру. В ближайшее время планируется продолжить исследования с целью оценки эффектив-

ность тренажера по результатам среднего балла и их корреляции в основной группе и контроле при сдаче объективного структурированного квалификационного экзамена.

Заключение

Педиатрические кейсы по разнообразной тематике заболеваний у детей разных возрастных групп помогут в развитии творческих способностей и навыков будущих врачей-педиатров, особенно по время пандемии. Программа способствует улучшению результатов по активизации деятельности исследуемых обучающихся в приобретении и совершенствовании знаний, касающихся техники сбора анамнеза, проведения физикального обследования детей разного возраста, назначения лечебно-диагностических мероприятий. Замена традиционного обучения на основе клинической практики альтернативными подходами помогает поддерживать контакт с исследуемым пациентом и с меньшим риском во время пандемии COVID-19. Выявление клинических симптомов и синдромов заболевания, дифференциальная диагностика, составление плана лабораторных и инструментальных исследований с интерпретацией полученных результатов обследования позволит научить врача-педиатра меньше ошибаться, устанавливать правильный клинический диагноз, назначать рациональное лечение и способствовать формированию профессиональных компетенций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. *Приказ Минздрава РФ и РАМН от 27.08.2001 г. № 344/76 «Об утверждении Концепции развития телемедицинских технологий и плана её реализации».* [Электронный ресурс]. URL: http://www.zdrav.ru/library/regulations/detail.php? ID=26161 (дата обращения: 25.02.2021).

2. Федеральный закон Российской Федерации от 29.12.2012 г. № 273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации». *Российская газета*. Федеральный выпуск № 5976 от 31.12.2012 г.

3. Леванов В.М., Перевезенцев Е.А., Гаврилова А.Н. Дистанционное образование в медицинском вузе в период пандемии COVID-19: первый опыт глазами студентов. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. [Электронный ресурс]. URL: https://evercare.ru/news/distancionnoe-obrazovanie-v-medicinskom-vuze-v-period-pandemii-covid-19-pervyy-opyt-glazami (дата обращения: 18.03.2021).

4. Zaid I Almarzooq, Mathew Lopes, Ajar Kochar. Virtual Learning During the COVID-19 Pandemic: A Disruptive Technology in Graduate Medical Education. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20): 2635-2638. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.015

5. Samiullah Dost, Aleena Hossain, Mai Shehab, Aida Abdelwahed, Lana Al-Nusair. Perceptions of medical students towards online teaching during the COVID-19 pandemic: a national cross-sectional survey of 2721 UK medical students. *BMJ Open*. 2020;10(11): e042378. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-042378

6. Brusamento S, Kyaw BM, Whiting P, Li L, Tudor Car L. Digital Health Professions Education in the Field of Pediatrics: Systematic Review and Meta-Analysis by the Digital Health Education Collaboration. *J Med Internet Res*. 2019;21(9): e14231. DOI: 10.2196/14231

7. Doreen M. Olvet, Joanne M. Willey, Jeffrey B. Bird, Jill M. Rabin. Third year medical students impersonalize and hedge when providing negative upward feedback to clinical faculty. *Medical teacher*. Published online: 03 Mar 2021. DOI:10.1080/0142159X.2021.1892619

References

1. *Order of the Ministry of Health of the Russian Federation and RAMS of August 27, 2001 No. 344/76 "On approval of the Concept of development of telemedicine technologies and its implementation plan".* [Electronic resource]. URL: http://www.zdrav.ru/library/regulations/detail.php? ID=26161 (date of access: 25.02.2021). (In Russ.)

2. Federal Law of the Russian Federation of December 29, 2012 No. 273-FZ "On Education in the Russian Federation". *Rossiyskaya Gazeta*. Federal issue No. 5976 of December 31, 2012. (In Russ.)

3. Levanov V.M., Perevezentsev E.A., Gavrilova A.N. Distance education in the medical university during the COVID-19 pandemic: the first experience through the eyes of students. *Journal of Telemedicine and eHealth*. [Electronic resource]. URL: https://evercare.ru/news/distancionnoe-obrazovanie-v-medicinskom-vuze-v-period-pandemii-covid-19-pervyy-opyt-glazami (date of access: 18.03.2021). (In Russ.)

4. Zaid I Almarzooq, Mathew Lopes, Ajar Kochar. Virtual Learning During the COVID-19 Pandemic: A Disruptive Technology in Graduate Medical Education. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20): 2635-2638. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.015

5. Samiullah Dost, Aleena Hossain, Mai Shehab, Aida Abdelwahed, Lana Al-Nusair. Perceptions of medical students towards online teaching during the COVID-19 pandemic: a national cross-sectional survey of 2721 UK medical students. *BMJ Open*. 2020;10(11): e042378. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-042378

6. Brusamento S, Kyaw BM, Whiting P, Li L, Tudor Car L. Digital Health Professions Education in the Field of Pediatrics: Systematic Review and Meta-Analysis by the Digital Health Education Collaboration. *J Med Internet Res*. 2019;21(9):

e14231. DOI: 10.2196/14231

7. Doreen M. Olvet, Joanne M. Willey, Jeffrey B. Bird, Jill M. Rabin. Third year medical students impersonalize and hedge when providing negative upward feedback to clinical faculty. *Medical teacher*. Published online: 03 Mar 2021. DOI:10.1080/0142159X.2021.1892619

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Кильдиярова Рита Рафгатовна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, г. Москва
119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2.
Тел.: (495) 6284453.
E-mail: kildiyarova@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-5601-0994

Информация об авторах

Легонькова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Смоленского государственного медицинского университета, г. Смоленск
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28.
Тел.: (481) 2550151.
E-mail: legonkova@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.02.2021
Принята к публикации 31.03.2021

Для цитирования: Кильдиярова Р.Р., Легонькова Т.И. Обучение студентов-педиатров в пандемию COVID-19 с помощью интерактивного симулятора виртуального пациента «Филатов. Педиатрия». *Бюллетень медицинской науки.* 2021;1(21): 51–55.

Citation: Kil'diyarova R.R., Legon'kova T.I. Teaching pediatrician students in the COVID-19 pandemic with the help of the Filatov. Pediatrics interactive virtual patient simulator. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 51–55. (In Russ.)

УДК 616.379-008.64: 616.71-08

ПЯТИЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННОЙ И НЕОСЛОЖНЕННОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ОСТЕОАРТРОПАТИЕЙ НА ЭТАПЕ АМБУЛАТОРНОЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПОМОЩИ

[1]Свердловская областная клиническая больница № 1, г. Екатеринбург
[2]Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург

Бабушкина Ю.В.[1], Бурлева Е.П.[2]

Цель состояла в оценке результатов пятилетнего наблюдения пациентов с осложненной и неосложненной диабетической остеоартропатией (ДОАП) на этапе амбулаторной специализированной помощи.
Материалы и методы. Проанализированы пятилетние результаты лечения 180 пациентов с ДОАП (195 стоп), что составило 20,9% от всех пациентов с синдромом диабетической стопы. Мужчин было 96 (53,3%), женщин – 84 (46,7%). Сахарный диабет (СД) 1 типа диагностирован у 52 (28,9%) пациентов, СД 2 типа – 128 (71,1%) пациентов. Двустороннее поражение – 15 (8,3%). При первичном обращении активная стадия артропатии диагностирована в 2/3 случаев, неактивная – в 1/3. Пациенты ранжированы по классификации Техасского университета. ДОАП без трофической язвы (ТЯ) – 121 (62%), с ТЯ – 74 (38%). Инфицированные поверхностные ТЯ были в 20 (10,3%) случаях, а глубокие в 28 (14,4%). Протокол обследования включал клинический осмотр, термометрию стоп, рентгенографию и магнитно-резонансную томографию (МРТ), лабораторные данные, по показаниям выполняли тест на зондирование кости, ультразвуковое дуплексное сканирование.
Результаты. Продолжили регулярное наблюдение 162 пациента, по истечении 1 года наблюдения эпителизация ТЯ достигнута на 145 (89,5%) стопах. В 28 (17,5%) при первичном приеме имелись глубокие инфицированные ТЯ, которые привели к развитию ампутаций. Малые ампутации в пределах стопы выполнены у 4 пациентов (2,5%), высокие ампутации на уровне голени в 2 (1,2%) случаях. За пятилетний период наблюдения рецидивы ТЯ наблюдались у 37 (22,8%) пациентов, за весь анализируемый период течение остеоартропатии осложнилось развитием трофических язв в 54,3% случаев, а развитие остеомиелита на фоне ДОАП отмечено в 24,1% случаев. За весь период наблюдения умер 21 пациент (11,7%). За пятилетний период наблюдения ампутации выполнены у 16 (9,9%), доля высоких ампутаций составила 6,2% (10 случаев), в том числе 4 на уровне бедра.
Заключение. Комплексное специализированное дифференцированное лечение неосложненной ДОАП и ее осложненных форм позволило сохранить конечность в 90,1% случаев.
Ключевые слова: *диабетическая остеоартропатия, специализированное лечение, годичные результаты, пятилетние результаты.*

FIVE-YEAR OBSERVATION RESULTS OF PATIENTS WITH COMPLICATED AND UNCOMPLICATED DIABETIC OSTEOARTHROPATHY AT THE STAGE OF OUTPATIENT SPECIALIZED CARE

[1]Sverdlovsk Regional Clinical Hospital No. 1, Yekaterinburg
[2]Ural State Medical University, Yekaterinburg

Yu.V. Babushkina[1], E.P. Burleva[2]

The goal was to evaluate the results of a five-year observation of patients with complicated and uncomplicated diabetic osteoarthropathy (DOAP) during the outpatient specialized care phase.
Materials and methods. Five-year results of treatment of 180 patients with DOAP (195 feet) were analyzed, which amounted to 20.9% of all patients with diabetic foot disease. There were 96 men (53.3%) and 84 women (46.7%). Type 1 diabetes mellitus (DM) was diagnosed in 52 (28.9%) patients, type 2 DM – 128 (71.1%) patients. Double damage was in 15 (8.3%). At primary visit, the active stage of arthropathy was diagnosed in 2/3 of cases, inactive – in 1/3. Patients are ranked according to the University of Texas classification. DOAP without trophic ulcer (TU) amounted to 121 (62%), with TU – 74 (38%). Infected superficial TU were present in 20 (10.3%) cases, and deep in 28 (14.4%). The screening protocol included clinical examination, foot thermometry, radiography and magnetic resonance imaging (MRI), laboratory data; according to indications, there was a bone probing test, ultrasonic duplex

scanning.
Results. 162 patients continued regular monitoring; after 1 year of observation, the epithelialization of TU was reached on 145 (89.5%) feet. At the primary visit, there were deep infected TU in 28 (17.5%), which led to the development of amputations. Small amputations within the foot were performed in 4 patients (2.5%), high amputations at the level of the crus in 2 (1.2%) cases. Over the five-year period of observation, the relapse of TU was observed in 37 (22.8%) patients; during the entire period analyzed, the course of osteoarthropathy was complicated by the development of trophic ulcer in 54.3% of cases, and the development of osteomyelitis on the background of DOAP was observed in 24.1% of cases. 21 patients (11.7%) died during the entire period of observation. Over the five-year period of observation, amputations were performed in 16 (9.9%), the proportion of high amputations was 6.2% (10 cases), including 4 at the femur level.
Conclusion. Complex specialized differentiated treatment of uncomplicated DOAP and its complicated forms allowed to preserve the limb in 90.1% of cases.
Keywords: *diabetic osteoarthropathy, specialized treatment, annual results, five-year results.*

Диабетическая остеоартропатия (ДОАП) остается тяжелым и малоизученным осложнением сахарного диабета, характеризуется отсутствием объективных данных по распространенности и числу осложненных форм. Значимая вариабельность литературных данных (от 0,08% до 13%) обусловлена различиями в методике обследования и недостаточной осведомленностью врачей, не специализирующихся на лечении синдрома диабетической стопы (СДС), что приводит к занижению выявленных случаев ДОАП, особенно на ранних стадиях заболевания. Отмечается увеличение случаев ДОАП до 35–75% в условиях специализированных клиник и при использовании современных визуализирующих методик [1, 2].

Развитие деформации стопы при остеоартропатии приводит к появлению зон повышенного давления, что в совокупности с диабетической нейропатией увеличивает риск язвенных дефектов, частота развития которых достигает 63–65 % [3].

Язвы являются источником инфекции мягких тканей и остеомиелита, что в последующем приводит к потере конечности [4]. Литературные данные по количеству ампутаций различны, частота колеблется от 2,7 до 25,7%, но большинство авторов указывают на высокий риск общей частоты и частоты высоких ампутаций у пациентов с артропатией Шарко [5].

Кроме того, развитие стопы Шарко ассоциировано с высокой смертностью, особенно при развитии осложненных форм [6].

Российские данные по распространенности ДОАП, частоте осложненных форм и результатам их лечения единичны. Частота зафиксированных случаев имеет значимые межрегиональные различия, а реальная распространенность осложнений не соответствует регистрируемой. Объективных данных по ампутациям и смертности в данной группе пациентов практически нет [7].

Цель состояла в оценке результатов пятилетнего наблюдения пациентов с осложненной и неосложненной диабетической остеоартропатией на этапе амбулаторной специализированной помощи.

Материалы и методы

Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт и данных регистра пациентов областного кабинета диабетической стопы (КДС) на базе ГАУЗ СО СОКБ № 1 г. Екатеринбурга за последние 5 лет с 2016 по 2020 г. Всего за этот период в регистр внесен 861 пациент с различными формами СДС, а пациентов с ДОАП – 180, что составило 20,9%. Артропатия Шарко описана у 96 мужчин и 84 женщин. Среди них сахарным диабетом 1 типа страдали 52 (28,9%) пациента, сахарным диабетом 2 типа – 128 (71,1%) пациентов. Двустороннее поражение зафиксировано у 15 (8,3%). Таким образом, зарегистрировано 195 стоп с признаками ДОАП. При первичном обращении 2/3 пациентов имели острую и подострую стадию, 1/3 – хроническую.

Все пациенты были разделены по тяжести поражения согласно классификации Техасского университета (TU) [8]. При первичном обращении было диагностировано 13 случаев (6,7%) поражения магистральных артерий нижних конечностей на фоне артропатии, однако ни у одного пациента хронической ишемии, угрожающей потерей конечности (ХИУПК), зарегистрировано не было. В 62% случаев (n=121) при первичном приеме была диагностирована неосложненная ДОАП, а в 38% осложнения в виде инфицированных и неинфицированных язвенных дефектов различной глубины. Неинфицированные и неглубокие язвенные дефекты были описаны в 13,8% (n=27) случаев. Признаки инфекции описаны на 55 стопах, инфицированные поверхностные язвенные дефекты осложнили ДОАП в 20 (10,3%) случаях, а глубокие в 28 (14,4%).

Конечными точками оценки результатов наблюдения пациентов считали переход ДОАП из острой стадии в хроническую, частоту заживления/сохранения трофической язвы, долю малых и высоких ампутаций в течение первого года наблюдения и по истечении 5 лет, кроме того, оценивали процент рецидивов и общую смертность за весь период наблюдения.

Методы диагностики ДОАП включали клинический осмотр, термометрию, рентгенографию стоп и магнитно-резонансную томографию (МРТ). При наличии язвенного дефекта проводили тест на зондирование кости, по показаниям – ультразвуковое дуплексное сканирование с определением лодыжечно-плечевого индекса. Лабораторная диагностика включала определение уровня маркеров воспаления (лейкоцитов крови, скорости оседания эритроцитов и уровня С-реактивного белка). Для оценки активности остеоартропатии использовали классификацию, предложенную A. Chantelau [9].

При обработке материала использована стандартная статистика в программе BioStat.

Результаты и обсуждение

Лечение неосложненной артропатии во всех случаях было консервативным. Пациенты с активной остеоартропатией (острая/подострая стадия) получали разгрузку конечности при помощи несъемного варианта индивидуально изготовленной разгрузочной повязки Total Contact Cast (TCC) в течение не менее 6 месяцев. Смена повязки осуществлялась по мере необходимости (если ломалась или становилась велика), в среднем 1 раз в месяц. Точкой перехода активной стадии в неактивную считали регресс клинических симптомов и отека костного мозга по данным МРТ. При наличии неинфицированных язвенных дефектов использовали съемный вариант ТСС до полной эпителизации язвы и перехода артропатии в хроническую стадию, для местного лечения использовали нетоксические антисептики и атравматические перевязочные средства. Пациенты с контролируемой инфекцией получали лечение амбулаторно, использовали антибиотики пенициллинового ряда и фторхинолоны. Пациенты с тяжелой инфекцией и глубоким поражением получали лечение в условиях хирургического стационара. Разгрузка осуществлялась с помощью костылей или кресла-каталки с последующим переводом в ТСС после купирования признаков инфекции. Для местного лечения использовали растворы йодофоров с последующим переходом на современные атравматические перевязочные средства (альгинатные, губчатые повязки, атравматические сетки). При развитии абсцессов, флегмон или остеомиелита проводилось хирургическое лечение, включающее вскрытие гнойника, резекцию кости, ампутацию пальца или части стопы, а при прогрессировании – высокие ампутации.

Результаты лечения по каждой группе оценивали в несколько этапов, на первом этапе – через 1 год наблюдения (таблица 1).

Таблица 1

Распределение пациентов с ДОАП в соответствии с классификацией TU (при первичном обращении) и годичные результаты лечения

Стадия TU	Всего	Неявка	Продолжили наблюдение	Эпителизация	Сохранение язвы	Ампутации
A0	112	20	92 (56,8%)	92	-	-
AI	22	8	14 (8,6%)	12	1	голень – 1
AII	2	-	2 (1,2%)	1	1	-
BI	9	1	8 (4,9%)	6	2	-
BII	10	2	8 (4,9%)	6	2	-
BIII	27	-	27 (16,7%)	17	5	5 стопа – 4; голень – 1
C0	9	2	7 (4,3%)	7	-	-
CI	1	-	1 (0,6%)	1	-	-
CII	2	-	2 (1,2%)	2	-	-
DIII	1	-	1 (0,6%)	1	-	-
Все группы	195	33	162 (100%)	145 (89,5%)	11(6,8%)	4 (2,5%) – стопа; 2 (1,2%) – голень

В группе неосложненной ДОАП продолжили регулярное наблюдение в течение 1 года 99 (81,8%) пациентов, что в большинстве случаев было обусловлено наличием активной стадии артропатии и требовало регулярной смены индивидуальной разгрузочной повязки до перевода в хроническую стадию. Ни в одном случае не было отмечено прогрессирование заболевания, повлекшее выполнение ампутации. Однако имело место развитие деформации конечности при переходе в хроническую стадию, что обусловлено несвоевременным началом лечения вследствие позднего обращения пациента на специализированный прием. Отказались от

дальнейшего наблюдения пациенты с хронической неосложненной остеоартропатией.

Из группы неинфицированных и неглубоких язвенных дефектов продолжили наблюдение в течение года 19 пациентов. В 16 (84,2%) случаях удалось добиться полной эпителизации язвы, в 2 (10,5%) отмечено сохранение поверхностного неинфицированного язвенного дефекта, что обусловлено несоблюдением пациентами рекомендаций по разгрузке конечности. В 1 случае имело место прогрессирование заболевания, присоединение инфекции, развитие остеомиелита, что привело к выполнению ампутация на уровне голени.

В группе поверхностных инфицированных язвенных дефектов продолжили лечение под наблюдением врача КДС в течение года 17 (85%) пациентов. Добиться эпителизации удалось в 13 (76,5%) случаях, в 4 (23,5%) случаях удалось купировать признаки инфекции с сохранением неинфицированной поверхностной язвы. Сохранение язвенного дефекта обусловлено несоблюдением пациентами рекомендаций по разгрузке.

В группе глубоких инфицированных язвенных дефектов было 28 пациентов, все продолжили лечение под наблюдением врача КДС. Полной эпителизации после проведенного хирургического лечения, включающего резекцию пораженной кости с последующей фиксацией индивидуальной разгрузочной повязкой или аппаратом Илизарова (2 случая), удалось добиться на 18 стопах. В 5 случаях сохранялся язвенный дефект: неинфицированный поверхностный – 3 случая, свищевая форма остеомиелита – 2. В 5 случаях выполнены ампутации, доля малых ампутаций (от всех пациентов с глубокими инфицированными язвами) составила 14,8% (ампутация пальца – 3, ампутация по Шарпу – 1), доля высоких ампутаций – 3,7% (ампутация на уровне голени – 1 пациент). Виды оказанной помощи при инфицированных язвенных дефектах, осложнивших течение ДОАП, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Виды помощи, оказанные пациентам с инфицированными формами ДОАП в пределах года наблюдения после первичного обращения

	BI	BII	BIII	CII	DII
Только консервативная терапия	6	5		2	
Дренирование флегмоны		1			
Резекция костей стопы			17		1
Ампутация пальца			3		
Ампутация в пределах стопы			1		
Ампутация голени			1		

В результате, из 162 случаев поражения стоп по истечении 1 года регулярного наблюдения в КДС в 89,5% случаев (n=145) удалось добиться эпителизации всех язвенных дефектов и перевести острую стадию артропатии в хроническую с сохранением опороспособной конечности с минимально возможной степенью деформации стопы. В 6,8% случаев (n=11) сохранялся язвенный дефект, причем в большинстве (n=9) – поверхностный и неинфицированный. Отсутствие эпителизации связано с недостаточной разгрузкой, обусловленной выраженной деформацией стопы и сниженной комплаентностью пациента. Малые ампутации в пределах стопы выполнены в 2,5% случаев: ампутация пальца – 3, ампутация по Шарпу – 1. Высокие ампутации на уровне голени выполнены у двух пациентов (1,2%). В итоге, сохранение конечности в течение 1 года наблюдения составило 98,8%.

На втором этапе оценку результатов наблюдения за пациентами с ДОАП проводили в течение 5-летнего периода, оценивали рецидивы язвенных дефектов, количество и уровень ампутаций. Данные представлены в таблице 3.

За весь анализируемый период в 22,8% случаев (n=37) пациенты обращались в КДС с рецидивами язвенных дефектов стоп после их полного заживления, причем почти в 50% случаев обращения были обусловлены наличием инфекции. У 4 пациентов (2,5%) было зарегистрировано развитие ишемии конечности, потребовавшее реваскуляризации (2) или ампутации (2). В 25% случаев у пациентов с исходно неосложненной артропатией было отмечено появление язв при долгосрочном наблюдении.

За весь анализируемый период ампутации выполнены в 9,9% (16 пациентов), причем доля высоких ампутаций составила 6,2% (n=10) (6 – на уровне голени, 4 – на уровне бедра). Ампутации были выполнены в связи с прогрессированием гнойно-некротического процесса на фоне выраженной деформации конечности, а в 2 случаях вследствие развития ХИУПК.

Получение объективной информации о пациентах с ДОАП, ее распространенности, количестве осложненных форм и уровне ампутаций стало возможным благодаря ведению пациентов в условиях специализированного приема.

Регулярное наблюдение, использование современных диагностических визуализирующих методик, ведение онлайн-регистра позволило зарегистрировать ДОАП у 20,9% пациентов из всех обратившихся на прием в КДС с СДС. Эти цифры превышают данные распространенности ДОАП в общей популяции, что обусловлено специализированным характером приема. Незамедлительно начатое лечение неосложненных форм и обеспечение своевременной маршрутизации пациента в специализированное отделение при развитии инфекционных осложнений явилось основой сохранения опороспособной конечности в течение 1 года в 96,3% (рисунок 1).

Таблица 3

Рецидивы язв и количество ампутаций у пациентов с диабетической остеоартропатией при пятилетнем наблюдении

Стадия при первичном обращении	Количество стоп	Рецидив	Ампутации в течение 1-го года	Ампутации за 5 лет
A0	92	23	-	4 палец – 1; голень – 2; бедро – 1
AI	14	4	голень – 1	голень – 3
AII	2	-	-	-
BI	8	1	-	палец – 1
BII	8	1	-	-
BIII	27	4	5 стопа – 4; голень – 1	8 палец – 3; по Шарпу – 1; голень – 1; бедро – 3
C0	7	2	-	-
CI	1	-	-	-
CII	2	1	-	-
DIII	1	1	-	-
Всего:	162	37 (22,8%)	4 (2,5%) – в пределах стопы; 2 (1,2%) – на уровне голени	6 (3,7%) – в пределах стопы; 10 (6,2%) – высокие: 6 (3,7%) – на уровне голени; 4 (2,5%) – на уровне бедра

На трудность диагностики и дифференциальной диагностики остеоартропатии указывают многие авторы [2, 10, 11]. Вероятно, также недостаточная осведомленность врачей на доспециализированном этапе способствовала тому, что более 80% пациентов обратились на специализированный этап несвоевременно. Это привело к развитию деформации конечности и в последующем к появлению язвенных дефектов стоп, частота развития которых за весь период наблюдения составила 54,3%. Эти цифры несколько ниже литературных [3, 5], что, скорее всего, обусловлено удаленностью проживания пациентов. В результате этого не все пациенты обращались на специализированный прием, особенного с поверхностными язвами.

Известно, что развитие инфекции усложняет диагностику заболевания и увеличивает смертность и риск высоких ампутаций [4, 5, 12, 13]. По нашим годичным данным, остеомиелит развился в 17,3% случаев (n=28), однако при долгосрочном наблюдении процент пациентов с остеомиелитом вследствие рецидивов и инфицирования увеличился до 24,1%. Эти данные сопоставимы с литературными [14]. За весь период наблюдения умер 21 пациент, что составило 11,7%.

Выводы

1. Пятилетние данные специализированного приема в КДС позволили выявить ДОАП в 20,9% случаев от всех обратившихся с СДС.
2. За пятилетний период наблюдения течение остеоартропатии осложнилась развитием трофических язв в 54,3% случаев, рецидивы наблюдались в 22,8% случаев, развитие остеомиелита на фоне ДОАП отмечено в 24,1% случаев.
3. Комплексное специализированное дифференцированное лечение неосложненной

Рисунок 1 – Вариант лечения пациента с ДОАП. 1a, 1b – Вид стопы пациента с активной ДОАП, осложненной трофической язвой с признаками инфекции мягких тканей, при первичном обращении. 1c, 1d – Вид стопы после лечения.

и осложненной язвой, инфекцией мягких тканей и остеомиелитом ДОАП позволило сохранить конечность в 90,1% случаев.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Valerie V.L., Andersen C.A. A literature-based guide to the conservative and surgical management of the acute Charcot foot and ankle. *Diabetic Foot Ankle*, 2015;6: 26627. DOI: 10.3402/dfa.v6.26627
2. Gouveri E., Papanas N. Charcot osteoarthropathy in diabetes: a brief review with an emphasis on clinical practice. *World J Diabetes.* 2011;2(5): 59-65. DOI: 10.4239/wjd.v2.i5.59
3. Sohn M.W., Stuck R.M., Pinzur M., Lee T.A., Budiman-Mak E. Lower-extremity amputation risk after Charcot arthropathy and diabetic foot ulcer. *Diabetes Care*. 2010;33(1): 98-100. DOI:10.2337/dc09-1497
4. Malhotra R., Chan C.S., Nather A. Osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabet Foot Ankle.* 2014;(5): 19-25. DOI: 10.3402 / dfa.v5.24445
5. Nilsen F.A., Molund M., Hvaal K.H. High Incidence of Recurrent Ulceration and Major Amputations Associated With Charcot Foot. *J Foot Ankle Surg.* 2018;57(2): 301-304. DOI:10.1053/j.jfas.2017.10.008
6. McEwen L.N., Ylitalo K.R., Munson M., Herman W.H., Wrobel J.S. Foot Complications and Mortality: Results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *J Am Podiatr Med Assoc*. 2016;106(1): 7-14. DOI:10.7547/14-115
7. Галстян Г.Р., Викулова О.К., Исаков М.А., Железнякова А.В., Серков А.А., Егорова Д.Н. и др. Эпидемиология синдрома диабетической стопы и ампутации нижних конечностей в Российской Федерации по данным федерального регистра больных сахарным диабетом (2013-2016 гг.). *Сахарный диабет.* 2018;21(3): 170-177. DOI: 10.14341/DM9688
8. Armstrong D.G., Lavery L.A., Harkless L.B. Validation of a diabetic wound classification system: the contri-bution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21(5): 855-859.
9. Chantelaua A., Grütznerb G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? *Swiss Med Wkly*. 2014;144: w13948. DOI: 10.4414/smw.2014.13948
10. Ertugrul B.M., Lipsky B.A., Savk O. Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. *Diabet Foot Ankle*. 2013;4(10): 21855. DOI: 10.3402/dfa.v4i0.21855
11. Lauri C., Leone A., Cavallini M., Signore A., Giurato L., Uccioli L. Diabetic Foot Infections: The Diagnostic Challenges. *J Clin Med.* 2020;9(6): 1779. DOI: 10.3390/jcm9061779
12. Frykberg R.G., Zgonis T., Armstrong D.G., Driver V.R., Giurini J.M., Kravitz S.R. et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg*. 2006;(45): 51-66.
13. Sanders L.J., Frykberg R.G. *Diabetic neuropathic osteoarthropathy: the Charcot foot.* In: Frykberg R.G. (ed.) *The high risk foot in diabetes mellitus*. New York: Churchill Livingstone; 1991: 297-338.
14. Lavery L.A., Armstrong D.G., Wunderlich R.P., Mohler M.J., Wendel C.S., Lipsky B.A. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29: 1288-1293.

References

1. Valerie V.L., Andersen C.A. A literature-based guide to the conservative and surgical management of the acute Charcot foot and ankle. *Diabetic Foot Ankle*, 2015;6: 26627. DOI: 10.3402/dfa.v6.26627
2. Gouveri E., Papanas N. Charcot osteoarthropathy in diabetes: a brief review with an emphasis on clinical practice. *World J Diabetes.* 2011;2(5): 59-65. DOI: 10.4239/wjd.v2.i5.59
3. Sohn M.W., Stuck R.M., Pinzur M., Lee T.A., Budiman-Mak E. Lower-extremity amputation risk after Charcot arthropathy and diabetic foot ulcer. *Diabetes Care*. 2010;33(1): 98-100. DOI:10.2337/dc09-1497
4. Malhotra R., Chan C.S., Nather A. Osteomyelitis in the diabetic foot. *Diabet Foot Ankle.* 2014;(5): 19-25. DOI: 10.3402 / dfa.v5.24445
5. Nilsen F.A., Molund M., Hvaal K.H. High Incidence of Recurrent Ulceration and Major Amputations Associated With Charcot Foot. *J Foot Ankle Surg.* 2018;57(2): 301-304. DOI:10.1053/j.jfas.2017.10.008
6. McEwen L.N., Ylitalo K.R., Munson M., Herman W.H., Wrobel J.S. Foot Complications and Mortality: Results from Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *J Am Podiatr Med Assoc*. 2016;106(1): 7-14. DOI:10.7547/14-115
7. Galstyan G.R., Vikulova O.K., Isakov M.A., Zheleznyakova A.V., Serkov A.A., Egorova D.N. et al. Trends in the epidemiology of diabetic foot and lower limb amputations in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). *Diabetes mellitus.* 2018;21(3): 170-177. (In Russ.) DOI: 10.14341/DM9688
8. Armstrong D.G., Lavery L.A., Harkless L.B. Validation of a diabetic wound classification system: the contri-bution of depth, infection, and ischemia to risk of amputation. *Diabetes Care*. 1998;21(5): 855-859.
9. Chantelaua A., Grütznerb G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? *Swiss Med Wkly*. 2014;144: w13948. DOI: 10.4414/smw.2014.13948

10. Ertugrul B.M., Lipsky B.A., Savk O. Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem. *Diabet Foot Ankle*. 2013;4(10): 21855. DOI: 10.3402/dfa.v4i0.21855

11. Lauri C., Leone A., Cavallini M., Signore A., Giurato L., Uccioli L. Diabetic Foot Infections: The Diagnostic Challenges. *J Clin Med.* 2020;9(6): 1779. DOI: 10.3390/jcm9061779

12. Frykberg R.G., Zgonis T., Armstrong D.G., Driver V.R., Giurini J.M., Kravitz S.R. et al. Diabetic foot disorders. A clinical practice guideline (2006 revision). *J Foot Ankle Surg*. 2006;(45): 51-66.

13. Sanders L.J., Frykberg R.G. *Diabetic neuropathic osteoarthropathy: the Charcot foot*. In: Frykberg R.G. (ed.) *The high risk foot in diabetes mellitus*. New York: Churchill Livingstone; 1991: 297-338.

14. Lavery L.A., Armstrong D.G., Wunderlich R.P., Mohler M.J., Wendel C.S., Lipsky B.A. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29: 1288-1293.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Бурлева Елена Павловна, д.м.н., профессор кафедры хирургии, колопроктологии и эндоскопии Уральского государственного медицинского университета, г. Екатеринбург.
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская, 189.
Тел.: +79126003008.
E-mail: e.p.burleva@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-1817-9937

Информация об авторах

Бабушкина Юлия Владимировна, врач кабинета диабетической стопы ГАУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1», г. Екатеринбург.
620102, г. Екатеринбург, ул. Волгоградская,185.
Тел.: (343) 3511640.
E-mail: office@okb1.ru
https://orcid.org/0000-0002-9011-0283

Поступила в редакцию 22.02.2021
Принята к публикации 05.03.2021

Для цитирования: Бабушкина Ю.В., Бурлева Е.П. Пятилетние результаты наблюдения пациентов с осложненной и неосложненной диабетической остеоартропатией на этапе амбулаторной специализированной помощи. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;1(21): 56–63.

Citation: Babushkina Yu.V., Burleva E.P. Five-year observation results of patients with complicated and uncomplicated diabetic osteoarthropathy at the stage of outpatient specialized care. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 56–63. (In Russ.)

УДК 616.5–006.81–089

РОЛЬ ПЛАСТИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ В ХИРУРГИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», г. Краснодар

Яргунин С.А., Албакова Н.Х.

Проанализированы результаты хирургического лечения пациентов с первичной меланомой кожи (МК) в зависимости от локализации первичной опухоли, типа разреза и способа ушивания послеоперационного дефекта. Установлена необходимость выполнения округлого иссечения локализованных первичных опухолей туловища и эллипсовидного – на конечностях с последующим пластическим замещением во всех случаях. У пациентов III стадии с любой локализацией опухоли тип разреза и ушивания дефекта не имели принципиального значения. Выявлено, что пациенты с пластикой послеоперационного дефекта при локализации опухоли на туловище имели преимущество перед линейным ушиванием в выживаемости без прогрессирования (ВБП): с округлым разрезом – по всем стадиям на протяжении всего периода наблюдения (12–36–60 месяцев) на 18,8%–23,8%–26,5% (p<0,050). Наибольшую выгоду в ВБП имели пациенты с локализованными формами меланомы с 0 до IIc st. за весь период наблюдения 12–36–60 месяцев: с 0-IIa st. на 22,0%–31,8%–32,0%, со IIb-IIc st. на 35,6%–28,5%–34,8%. С эллипсовидным разрезом во IIb-IIc st. в долгосрочной перспективе до 36–60 месяцев наблюдения на 25,7%. В скорректированной общей выживаемости (СОВ) выгоду имели пациенты с округлым разрезом и пластикой в начальных стадиях болезни 0-IIa до 36 и 60 месяцев на 24,4% и 29,3% соответственно, а с эллипсовидным разрезом и пластикой – с 0-IIa st. в период 12–36 месяцев на 24,4%. При локализации первичной опухоли на конечностях выявлена статистическая разница с лучшими показателями у пациентов с эллипсовидным разрезом и пластикой в ВБП по сравнению с пациентами с округлым разрезом и пластикой в период 36–60 месяцев на 18,6% и 26,7% соответственно, а также над пациентами с обычным разрезом без пластики в целом по подгруппе на сроках до 36 и 60 месяцев на 26,4% и 29,4% с тенденцией на улучшение этого показателя в отдаленной перспективе, а также лучшей СОВ в отдаленной перспективе у этих пациентов с разницей на 19,3% (36–60 месяцев наблюдения).

Ключевые слова: *меланома кожи, хирургическое лечение, пластическое замещение дефекта, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость.*

ROLE OF PLASTIC SURGERIES IN SKIN MELANOMA SURGERY

GBUZ Clinical Oncological Dispensary No. 1, Krasnodar

S.A. Yargunin, N.Kh. Albakova

The results of surgical treatment of patients with primary skin melanoma (SM) depending on the localization of the primary tumor, the type of incision and the method of suturing of the postoperative defect were analyzed. The need to perform a rounded excision of localized primary tumors of the trunk and ellipsoid one on the limbs, followed by plastic substitution in all cases, has been established. In stage III patients with any tumor localization, the type of incision and suturing of the defect was not of fundamental importance. It is revealed that patients with postoperative defect plastics in tumor localization on the trunk had an advantage over linear suturing in progression-free survival (PFS): with a rounded incision – in all stages during the entire period of observation (12–36–60 months) by 18.8%–23.8%–26.5% (p<0.050). Patients with localized forms of melanoma from st. 0 to IIc for the entire observation period of 12–36–60 months had the greatest benefit in PFS: with st. 0-IIa by 22.0%–31.8%–32.0%, with st. IIb-IIc by 35.6%–28.5%–34.8%. Patients with ellipsoid incision in st. IIb-IIc in the long run up to 36–60 months of observation had it by 25.7%. In adjusted overall survival (AOS), patients with rounded incision and plastics in the initial stages of the disease 0-IIa up to 36 and 60 months had the benefit by 24.4% and 29.3% respectively, and with ellipsoid incision and plastics in st. 0-IIa in the period of 12–36 months by 24.4%. When the primary tumor is localized on the extremities, the statistical difference of the best indicators in patients with ellipsoid incision and plastics in PFS compared to patients with rounded incision and plastics in the period of 36–60 months was revealed by 18.6% and 26.7% respectively, as well as over patients with conventional incision without plastics as a whole by a subgroup at terms up to 36 and 60 months by 26.4% and 29.4% with a trend of improvement of this indicator in the long term, as well as better AOS in the long term in these patients with a difference of 19.3% (36–60 months of observation).

Keywords: *skin melanoma, surgical treatment, plastic defect replacement, progression-free survival, overall survival.*

Общепризнанным стандартом лечения первичной меланомы кожи (МК) является ее иссечение [1]. До начала 70-х годов прошлого века общепринятым отступом было расстояние 3–5 см от края опухоли, а при его уменьшении выявлено увеличение на 25% локорегионарных рецидивов и тенденция к снижению выживаемости у этих пациентов [2]. Была выявлена зависимость отступа от толщины опухоли. Для меланомы in situ рекомендуемый отступ 0,5 см [3] или микрографическая техника Мооса [4]. Ни одно из исследований – французской кооперативной группы Судебной медицины [5], скандинавской исследовательской группы по изучению меланомы [6] и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Melanoma Program Trial 10 [7] – не показало пользу широкого отступа [8, 9]. Похожую общую выживаемость и частоту местных рецидивов показало исследование пациентов с МК промежуточной толщины (1–4 мм) и рандомизацией на 2 или 4 см отступа от края опухоли [10, 11]. Также не зарегистрировано ни одного различия в результатах для ВБП или ОВ для пациентов с МК толщиной более 2 мм – британской исследовательской группой [12] и скандинавскими учеными [13]. Для МК >4 мм нерандомизированное исследование показало, что иссечения с полями шириной более 2 см не влияют на местные рецидивы, ВБП и ОВ [14]. Многие национальные руководства показывают, что отступа в 1-2 см достаточно, особенно в областях анатомических ограничений [15, 16]. До сих пор дискутабельным остается вопрос о способе ликвидации дефекта после иссечения МК [17]. При незначительных отступах необходимость в пластическом замещении возникает редко [12, 13]. Большинство ран с 1-2 см отступа удаления могут быть закрыты первично [18]. По мнению некоторых авторов, использование круглых и округлых разрезов в хирургическом лечении наиболее рационально с точки зрения онкологической радикальности и экономного отношения к окружающей коже, которая может быть использована для пластики возникшего дефекта, при этом другие разрезы нерациональны ввиду нескомпрометированной кожи [19]. Есть мнение о необходимости расширения вмешательства в большем объеме в сторону лимфооттока из-за транзитных метастазов, которые могут возникать как при наличии первичной опухоли, так и через какой-либо период времени после хирургического удаления первичной МК [18]. Применение кожно-мышечных трансплантантов с учетом полноценного кровоснабжения за счет сосудистых ножек позволяет успешно ликвидировать сложные по расположению и рельефу дефекты [18, 20]. Поэтому многие авторы ратуют за дифференцированный подход к выбору метода пластического закрытия послеоперационного дефекта, который допускает иссечение значительных участков кожи, что повышает радикальность хирургического вмешательства, позволяет избежать осложнений, связанных с натяжением краев раны и формированием порочных рубцов, улучшает качество жизни больных и ускоряет медико-социальную реабилитацию [18, 19]. Итак, экономное иссечение является эффективной и безопасной операцией при меланоме кожи туловища и конечностей, а объем хирургического вмешательства не является самостоятельным фактором, от которого зависит появление не только местного рецидива, но и различных метастазов. Поэтому необходим скорейший пересмотр повсеместного и повседневного широкого иссечения МК туловища и конечностей [21]. Открытым остается вопрос о формах разрезов в зависимости от локализации первичной опухоли, о целесообразности и безопасности применения пластических приемов в хирургии первичной МК, влиянии пластики на местное рецидивирование, ВБП и ОВ.

Материалы и методы

Нами исследовались пациенты с первичной МК, пролеченные в 2013 году (n=337). Все пациенты были рандомизированы методом слепого отбора на 2 группы: основную и группу сравнения. Основную группу составили 182 (54,0%) пациента, у которых операция удаления опухоли заканчивалась пластикой дефекта тканей, в группу сравнения вошли 155 (46,0%) пациентов, у которых после удаления опухоли пластика дефекта тканей не производилась, а выполнялось простое ушивание дефекта. Отбор в группы производился рандомизированным способом слепого отбора, при котором группы статистически были сопоставимы по полу, возрасту, индексу массы тела, наличию сопутствующей патологии, стадии заболевания, локализации первичной опухоли, ее гистологической структуре, толщине, изъязвлению, лимфоидной инфильтрации, а также структуре оперативных вмешательств и адъювантному лечению. Для изучения оптимального типа разреза в зависимости от локализации первичной опухоли (на туловище или конечностях) группы сравнения были разделены на подгруппы. При выполнении операций основная группа с пластикой была разделена на 2 подгруппы, которым выполнялись 2 вида разрезов: подгруппа «a» – округлый (равноудаленный отступ от края опухоли с последующим пластическим замещением с помощью перемещения окружающих тканей) и подгруппа «b» – эллипсовидный (со стандартным отступом перпендикулярно лимфооттоку и увеличенным в 2,5–3 раза отступом по ходу лимфооттока, за счет чего удалялось больше

тканей антероградного и ретроградного путей регионарного лимфооттока с последующим пластическим замещением путем перемещения кожных лоскутов). Кроме того, из группы сравнения (без пластики) были выделены пациенты только с эллипсовидным разрезом (были исключены пациенты с иным типом разреза без пластики, отличающимся от эллипсовидного, таким как экзартикуляции пальцев, резекции ушных раковин – всего 8 пациентов) – далее – подгруппа «с». На туловище было выполнено 127 операций (86 в основной группе и 82 – в группе сравнения), на конечностях – 77 в основной группе и 53 в группе сравнения. Критериями изучения была 1-, 3- и 5-летняя ВБП и СОВ пациентов с разным видом разреза (подгруппы a, b и в отдельности сравнение этих подгрупп с пациентами с эллипсовидным разрезом в группе сравнения (c)). В основной группе количество пациентов осталось прежним (n=182).

Исследования при локализации первичной МК на туловище. При сравнении пациентов внутри основной группы (с пластикой) с округлым (a) и эллипсовидным разрезом (b): до 12 месяцев ВБП в подгруппе с округлым разрезом (a) составила 82,2%, а с эллипсовидным (b) – 73,2%; до 36 месяцев в подгруппе (a) – 68,2%, в подгруппе (b) – 56,1%; до 60 месяцев ВБП в подгруппе (a) была 66,7%, в подгруппе (b) – 56,1% (таблица 1).

Результаты и обсуждение

При сравнении подгрупп с пластикой (a) и (b) достоверной разницы между двумя типами разрезов в ВБП не получено (p>0,050) (таблица 1). При сравнении подгрупп (a) и (c) до 12 месяцев ВБП была статистически лучше в подгруппе (a) с округлым разрезом и пластикой на 18,8% (p=0,027) по сравнению с эллипсовидным разрезом без пластики; до 36 месяцев – разница была статистически значимой (p=0,010) и составила 23,8% в пользу подгруппы (a) у пациентов с округлым разрезом и пластикой; до 60 месяцев наблюдения также в подгруппе с округлым разрезом и пластикой ВБП была на 26,5% статистически лучше (p=0,004), чем в подгруппе без пластики с эллипсовидным разрезом (таблица 1). При сравнении по стадиям: в стадии 0–IIA: до 12 месяцев ВБП в подгруппе с округлым разрезом (a) была статистически на 22,0% лучше (p=0,020), чем с эллипсовидным; до 36 месяцев ВБП была статистически лучше (p=0,007) в подгруппе с округлым разрезом на 31,8%; до 60 месяцев ВБП была также была статистически лучше (p=0,010) в подгруппе с округлым разрезом и пластикой на 32,0% по сравнению с эллипсовидным разрезом без пластики (таблица 1). В стадии IIB–IIB: до 12 месяцев ВБП у пациентов в подгруппе с округлым разрезом (a) была на 35,6% статистически лучше (p=0,012), чем с эллипсовидным; до 36 месяцев ВБП была статистически лучше (p=0,029) в подгруппе с округлым разрезом на 28,8%; до 60 месяцев ВБП также была статистически лучше (p=0,006) в подгруппе с округлым разрезом и пластикой на 34,8% по сравнению с эллипсовидным разрезом без пластики (таблица 1). В стадии IIIB–IIIC не получено статистической разницы в подгруппах (p>0,050) (таблица 1). При сравнении подгрупп (b) и (c) в целом статистической разницы не было: p>0,050. Статистически достоверная разница получена в стадии IIB–IIC: до 60 месяцев ВБП была статистически лучше (p=0,032) в подгруппе с пластикой на 25,7% (таблица 1). При сравнении подгрупп по СОВ – внутри основной группы с округлым разрезом с пластикой (a) и эллипсовидным разрезом без пластики (b): до 12 месяцев СОВ в подгруппе с округлым разрезом (a) составила 91,1%, а с эллипсовидным (b) – 97,6%; до 36 месяцев в подгруппе (a) – 80,0%, в подгруппе (b) – 82,9%; до 60 месяцев СОВ в подгруппе (a) была 77,8%, в подгруппе (b) – 68,3% (таблица 2).

При сравнении подгрупп (a) и (b) разница в СОВ была статистически незначимой (p>0,050) (таблица 2). При сравнении подгрупп (a) и (c) не получено статистической разницы между подгруппами в целом по СОВ (p>0,050). При сравнении по стадиям – в стадии 0–IIA: только в период с 12 до 36 месяцев СОВ была статистически лучше в подгруппе с округлым разрезом на 24,4%, а до 60 месяцев – на 29,3%, чем в подгруппе без пластики (p<0,050) (таблица 2). При сравнении подгрупп (b) и (c) статистической разницы между подгруппами не было (p>0,050). Таким образом, при исследовании подгрупп с разным типом разрезов на туловище при сравнении отдельно округлого и эллипсовидного разрезов с последующей пластикой с подгруппой без пластики выявлено, что пациенты с округлым разрезом и пластикой при локализации опухоли на туловище (a) имели преимущество: в ВБП по всем стадиям перед эллипсовидным разрезом без пластики на протяжении всего периода наблюдения (12–36–60 месяцев) на 18,8%–23,8%–26,5% (p<0,050) с тенденцией к увеличивающейся разнице. Наибольшую статистически доказанную выгоду в ВБП от округлого разреза с пластикой перед обычным ушиванием без пластики имели пациенты с локализованными формами меланомы с 0 до IIC st. за весь период наблюдения 12–36–60 месяцев: с 0–IIA st. на 22,0%–31,8%–32,0%, со IIB–IIC st. на 35,6%–28,5%–34,8%. В СОВ выгоду имели только пациенты с округлым разрезом и пластикой в начальных стадиях болезни 0–IIA до 36 и 60 месяцев на 24,4% и 29,3% соответственно. При сравнении эллипсовидных разрезов с пластикой с аналогичными разрезами без пластики

Таблица 1

ВБП в подгруппах с разным типом пластики за период 60 месяцев у пациентов с первичной локализацией МК на туловище (абс., % от n по группам)

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. число	%*	абс. число	%*	p	абс. число	%*	p	p_1
Основная группа										
(a) Округлый разрез	0–IIA, n=21	21	100,0	20	95,2	1,0	19	90,5	0,5	1,0
	IIB–IIC, n=20	15	75,0	10	50,0	0,063	10	50,0	0,063	1,0
	IIIB–IIIC, n=4	1	25,0	1	25,0	1,0	1	25,0	1,0	1,0
Всего с округлым разрезом (n=45)		37	82,2	31	68,9	0,031	30	66,7	0,016	1,0
(b) Эллипсовидный разрез	0–IIA, n=13	12	92,3	11	84,6	1,0	11	84,6	1,0	1,0
	IIB–IIC, n=22	14	63,6	9	40,9	0,063	9	40,9	0,063	1,0
	IIIB–IIIC, n=6	4	66,7	3	50,0	1,0	3	50,0	1,0	1,0
Всего с эллипсовидным разрезом (n=41)		30	73,2	23	56,1	0,016	23	56,1	0,016	1,0
Всего по основной группе (n=86)		67	77,9	54	62,8	<0,001	53	61,6	<0,001	1,0
Группа сравнения										
(c) Эллипсовидный разрез	0–IIA, n=41	32	78,0	26	63,4	0,031	24	58,5	0,008	0,5
	IIB–IIC, n=33	13	39,4	7	21,2	0,031	5	15,2	0,008	0,5
	IIIB–IIIC, n=8	7	87,5	4	50,0	0,250	4	50,0	0,250	1,0
Всего с эллипсовидным разрезом (n=82)		52	63,4	37	45,1	<0,001	33	40,2	<0,001	0,125
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (a и b) в 0–IIA st. (z-test)		0,197		0,466			0,604			
Значимость различий (p) внутри основной группы между разрезами (a и b) в IIB–IIC st.(z-test)		0,424		0,554			0,554			
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (a и b) в IIIB–IIIC st. (z-test)		0,196		0,429			0,429			
Значимость различий (p) между подгруппами основной группы с разными разрезами по всем стадиям (a и b) (z-test)		0,315		0,220			0,622			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) в 0–IIA st. (z-test)		0,020		0,007			0,010			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) в IIB–IIC st. (z-test)		0,012		0,029			0,006			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) в IIIB–IIIC st. (z-test)		0,129		0,408			0,408			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) по всем стадиям		0,027		0,010			0,004			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) в 0–IIA st. (z-test)		0,248		0,152			0,083			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) в IIB–IICst. (z-test)		0,079		0,115			0,032			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) в IIIB–IIIC st. (z-test)		0,348		1,0			1,0			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) по всем стадиям (z-test)		0,277		0,250			0,095			

*Примечание: статистически значимые различия: p – с периодом 12 месяцев; p_1 – между периодами 36 и 60 месяцев после операции (использован непараметрический критерий Мак-Немара).

Таблица 2

Сравнение СОВ в подгруппах с разным типом разреза за период 60 месяцев у пациентов с первичной локализацией опухоли на туловище (абс., % от n по группам)

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. число	%*	абс. число	%*	p	абс. число	%*	p	p_1
Основная группа										
(a) Округлый разрез	0–IIA, n=21	21	100	21	100	1,0	21	100	1,0	1,0
	IIB–IIC, n=20	18	90,0	14	70,0	0,125	13	65,0	0,063	1,0
	IIIB–IIIC, n=4	2	50,0	1	25,0	1,0	1	25,0	1,0	1,0
Всего по округлым разрезам (n=45)		41	91,1	36	80,0	0,063	35	77,8	0,031	1,0
(b) Эллипсовидный разрез	0–IIA, n=13	13	100,0	13	100	-	12	92,3	1,0	1,0
	IIB–IIC, n=22	21	95,5	16	72,7	0,063	12	54,5	0,004	0,125
	IIIB–IIIC, n=6	6	100,0	5	83,3	1,0	4	66,7	0,5	1,0
Всего с эллипсовидным разрезом (n=41)		40	97,6	34	82,9	0,031	28	68,3	<0,001	0,031
Всего по основной группе (n=86)		81	94,2	70	81,4	0,001	63	73,3	<0,001	0,016
Группа сравнения										
(c) Эллипсовидный разрез	0–IIA, n=41	40	97,6	31	75,6	0,004	29	70,7	0,001	1,0
	IIB–IIC, n=33	31	93,9	22	66,7	0,004	19	57,6	<0,001	0,250
	IIIB–IIIC, n=8	8	100,0	5	62,5	0,250	5	62,5	0,250	1,0
Всего с эллипсовидным разрезом n=82		79	96,3	58	70,7	<0,001	53	64,6	<0,001	0,063
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (a и b) в 0–IIA st. (z-test)		1,0		1,0			0,197			
Значимость различий (p) внутри основной группы между разрезами (a и b) в IIB–IIC st.(z-test)		0,489		0,845			0,489			
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (a и b) в IIIB–IIIC st. (z-test)		0,053		0,065			0,196			
Значимость различий (p) между подгруппами основной группы с разными разрезами по всем стадиям (a и b) (z-test)		0,518		0,804			0,320			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) в 0–IIA st. (z-test)		0,474		0,013			0,006			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) в IIB–IIC st. (z-test)		0,603		0,803			0,593			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) в IIIB–IIIC st. (z-test)		0,129		0,221			0,221			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) по всем стадиям		0,221		0,253			0,123			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) в 0–IIA st. (z-test)		0,573		0,049			0,113			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) в IIB–IICst. (z-test)		0,798		0,637			0,820			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) в IIIB–IIIC st. (z-test)		1,0		0,394			0,871			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) по всем стадиям (z-test)		0,702		0,142			0,683			

*Примечание: статистически значимые различия: p – с периодом 12 месяцев; p_1 – между периодами 36 и 60 месяцев после операции (использован непараметрический критерий Мак-Немара).

Таблица 3

Сравнение ВБП у пациентов между подгруппами с разным типом разреза за период 60 месяцев с первичной локализацией опухоли на конечностях (абс., % от n по группам)

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. число	%*	абс. число	%*	p	абс. число	%*	p	p_1
Основная группа										
(a) Округлый разрез	0–IIA, n=12	11	91,7	11	91,7	1,0	10	83,3	1,0	1,0
	IIB–IIC, n=23	13	56,5	7	30,4	0,031	7	30,4	0,031	1,0
	IIIB–IIIC, n=3	1	33,3	1	33,3	-	1	33,3	-	-
Всего с округлым разрезом (n=38)		25	65,8	19	50,0	0,031	18	47,4	0,016	1,0
(b) Эллипсовидный разрез	0–IIA, n=15	15	100,0	14	93,3	1,0	14	93,3	1,0	1,0
	IIB–IIC, n=20	11	55,0	8	40,0	0,250	8	40,0	0,250	1,0
	IIIB–IIIC, n=4	3	75,0	3	75,0	1,0	2	50,0	1,0	1,0
Всего с эллипсовидным разрезом (n=39)		29	74,4	25	64,1	0,125	24	61,5	0,063	1,0
Всего по основной группе (n=77)		54	70,1	44	57,1	0,002	42	54,5	<0,001	0,500
Группа сравнения										
(c) Эллипсовидный разрез	0–IIA, n=12	11	91,7	11	91,7	1,0	8	66,7	0,250	0,250
	IIB–IIC, n=39	20	51,3	9	23,1	0,001	9	23,1	0,001	1,0
	IIIB–IIIC, n=2	0	0,0	0	0,0	-	0	0,0	-	-
Всего с эллипсовидным разрезом n=53		31	58,5	20	37,7	0,001	17	32,1	<0,001	0,250
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (a и b) в 0–IIA st. (z-test)		0,256		0,875			0,412			
Значимость различий (p) внутри основной группы между разрезами (a и b) в IIB–IIC st.(z-test)		0,921		0,510			0,510			
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (a и b) в IIIB–IIIC st. (z-test)		0,270		0,270			0,659			
Значимость различий (p) между подгруппами основной группы с разными разрезами по всем стадиям (a и b) (z-test)		0,410		0,211			0,214			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) в 0–IIA st. (z-test)		1,0		1,0			0,348			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) в IIB–IIC st. (z-test)		0,692		0,526			0,526			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) в IIIB–IIIC st. (z-test)		-		-			-			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) по всем стадиям		0,480		0,242			0,142			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) в 0–IIA st. (z-test)		0,256		0,875			0,086			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) в IIB–IICst. (z-test)		0,788		0,175			0,175			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) в IIIB–IIIC st. (z-test)		0,083		0,083			0,221			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) по всем стадиям (z-test)		0,090		0,012			0,005			

*Примечание: статистически значимые различия: p – с периодом 12 месяцев; p_1 – между периодами 36 и 60 месяцев после операции (использован непараметрический критерий Мак-Немара).

на туловище найдена статистическая разница в пользу пластических методов в ВБП у пациентов с IIB–IIC st. в долгосрочной перспективе до 36–60 месяцев наблюдения на 25,7%, а в СОВ только в период 12–36 месяцев у пациентов с 0–IIA st. на 24,4%, но в последующем статистической разницы в СОВ между подгруппами не наблюдалось. Таким образом, на туловище целесообразен округлый разрез с последующей пластикой дефекта.

При локализации первичной МК на конечностях сравнивалась ВБП у пациентов внутри основной группы (с пластикой) с округлым (a) и эллипсовидным разрезом (b): до 12 месяцев ВБП в подгруппе с округлым разрезом (a) составила 65,8%, а с эллипсовидным (b) – 74,4%; до 36 месяцев в подгруппе (a) – 50,0%, в подгруппе (b) – 64,1%; до 60 месяцев ВБП в подгруппе (a) была 47,4%, в подгруппе (b) – 61,5% (таблица 3).

При сравнении подгрупп из группы с пластикой (a) и (b), а также (a) и (c), статистической разницы в ВБП между подгруппами не выявлено (p>0,050) (таблица 3). При сравнении подгрупп (b) и (c) – в период до 36 месяцев – получена статистически достоверная разница в ВБП в пользу подгруппы (b) с пластикой у пациентов с эллипсовидным разрезом на 26,4% (p=0,012); до 60 месяцев наблюдения также в подгруппе с эллипсовидным разрезом и пластикой ВБП была на 29,4% лучше (p=0,005), чем в подгруппе без пластики с эллипсовидным разрезом. Выполнялось сравнение подгрупп по скорректированной общей выживаемости (СОВ) – при сравнении подгрупп пациентов внутри основной группы (с пластикой) с округлым (a) и эллипсовидным разрезом (b): до 12 месяцев СОВ в подгруппе с округлым разрезом (a) составила 97,4%, а с эллипсовидным (b) – 94,9%; до 36 месяцев в подгруппе (a) – 73,7%, в подгруппе (b) – 92,3%; до 60 месяцев СОВ в подгруппе (a) была 60,5%, в подгруппе (b) – 87,2% (таблица 4).

При сравнении подгрупп (a) и (b) на конечностях – в период наблюдения с 12 до 36 месяцев разница в СОВ была статистически значимой и составила 18,6% (p=0,029) в пользу подгруппы (b) у пациентов с эллипсовидным разрезом; до 60 месяцев наблюдения в подгруппе с эллипсовидным разрезом СОВ была статистически на 26,7% лучше (p=0,008), чем с округлым разрезом (таблица 4). При сравнении подгрупп (a) и (c) статистической разницы в СОВ не получено между подгруппами (p>0,050). При сравнении подгрупп (b) и (c) в период от 36 до 60 месяцев наблюдения получена статистическая разница в СОВ в подгруппе с эллипсовидным разрезом и пластикой над обычным разрезом без пластики на 19,3% (p=0,032) (таблица 4). Таким образом, при исследовании подгрупп с разным типом разрезов на конечностях выявлена статистическая разница с лучшими показателями у пациентов с эллипсовидным разрезом и пластикой в СОВ по сравнению с пациентами с округлым разрезом и пластикой в период 36–60 месяцев на 18,6% и 26,7% соответственно; над обычным разрезом без пластики в ВБП в целом по подгруппе на сроках до 36 и 60 месяцев на 26,4% и 29,4% с тенденцией на улучшение этого показателя в отдаленной перспективе, а также лучшей СОВ в отдаленной перспективе у этих пациентов с разницей в СОВ на 19,3% (36–60 месяцев наблюдения).

Выводы

1. У пациентов с локализованными стадиями меланомы кожи (0–IIC) при первичном иссечении опухоли на туловище необходимо выполнять округлый разрез, на конечностях – эллипсовидный.
2. Закрытие послеоперационного дефекта необходимо выполнять с применением пластических методик, исключающих натяжение краев раны, что позволяет улучшить показатели ВБП и СОВ в пятилетний послеоперационный период.
3. У пациентов III st. заболевания форма разреза и способ ушивания не играют существенной роли в ВБП и СОВ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Agarwala S.S. An update on pegylated IFN-α2b for the adjuvant treatment of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* . 2012;12(11): 1449-1459. DOI: 10.1586/era.12.120

2. Eggermont A.M., Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Semin Oncol*. 2007;34(6): 509-515.

3. Zitelli J.A., Brown C.D., Hanusa B.H. Surgical margins for excision of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(3): 422-429.

4. Cohen L.M., McCall M.W., Hodge S.J., Freedman J.D., Callen J.P., Zax R.H. Successful treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with Mohs' micrographic surgery aided by rush permanent sections. *Cancer*. 1994;73(12): 2964-7290.

5. Khayat D., Rixe O., Martin G., Soubrane C., Banzet M., Bazex J.A. et al. French Group of Research on Malignant Melanoma. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer*. 2003;97(8): 1941-1946.

6. Cohn-Cedermark G., Rutqvist L.E., Andersson R., Breivald M., Ingvar C., Johansson H. et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm.

Таблица 4

Сравнение СОВ за период 60 месяцев у пациентов подгрупп с разным типом разреза с первичной локализацией опухоли на конечностях (абс., % от n по группам)

Группа больных	Стадия заболевания	Период наблюдения (месяцев)								
		12		36			60			
		абс. число	%*	абс. число	%*	p	абс. число	%*	p	p_1
Основная группа										
(a) Округлый разрез	0–IIA, n=12	12	100,0	11	91,7	1,0	10	83,3	0,500	1,0
	IIB–IIC, n=23	22	95,7	16	69,6	0,031	12	52,2	0,002	0,125
	IIIB–IIIC, n=3	3	100,0	1	33,3	0,500	1	33,3	0,500	1,0
Всего с округлым разрезом (n=38)		37	97,4	28	73,7	0,004	23	60,5	<0,001	0,063
(b) Эллипсовидный разрез	0–IIA, n=15	15	100,0	14	93,3	1,0	14	93,3	1,0	1,0
	IIB–IIC, n=20	18	90,0	18	90,0	1,0	16	80,0	0,500	0,500
	IIIB–IIIC, n=4	4	100,0	4	100,0	1,0	4	100,0	1,0	1,0
Всего с эллипсовидным разрезом (n=39)		37	94,9	36	92,3	1,0	34	87,2	0,250	0,500
Всего по основной группе (n=77)		74	96,1	64	83,1	0,002	57	74,0	<0,001	0,016
Группа сравнения										
(c) Эллипсовидный разрез	0–IIA, n=12	12	100,0	12	100,0	1,0	12	100,0	1,0	1,0
	IIB–IIC, n=39	39	100,0	30	76,9	0,004	24	61,5	<0,001	0,031
	IIIB–IIIC, n=2	2	100,0	1	50,0	1,0	0	0,0	0,500	1,0
Всего с эллипсовидным разрезом n=53		53	100,0	43	81,1	0,002	36	67,9	<0,001	0,016
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (a и b) в 0–IIA st. (z-test)		1,0		0,875			0,412			
Значимость различий (p) внутри основной группы между разрезами (a и b) в IIB–IIC st.(z-test)		0,464		0,101			0,056			
Значимость различий (p) внутри основной группы между подгруппами (a и b) в IIIB–IIIC st. (z-test)		1,0		0,053			0,053			
Значимость различий (p) между подгруппами основной группы с разными разрезами по всем стадиям (a и b) (z-test)		0,569		0,029			0,008			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) в 0–IIA st. (z-test)		1,0		0,308			0,446			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) в IIB–IIC st. (z-test)		0,192		0,523			0,474			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) в IIIB–IIIC st. (z-test)		-		-			-			
Значимость различий (p) между подгруппами (a и c) по всем стадиям		0,238		0,401			0,466			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) в 0–IIA st. (z-test)		1,0		0,361			0,361			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) в IIB–IIC st. (z-test)		0,046		0,222			0,150			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) в IIIB–IIIC st. (z-test)		1,0		0,121			1,0			
Значимость различий (p) между подгруппами (b и c) по всем стадиям (z-test)		0,097		0,128			0,032			

*Примечание: статистически значимые различия: p – с периодом 12 месяцев; p_1 – между периодами 36 и 60 месяцев после операции (использован непараметрический критерий Мак-Немара).

Cancer. 2000;89(7): 1495-1501.

7. Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J., Balch C., Bandiera D., Barchuk A. et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med*. 1988;318(18): 1159-1162.

8. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R., Coombes G., Timmons M., Evans J. et al. United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*. 2004;350(8): 757-766.

9. Ringborg U., Brahme E.M., Drewiecki K. Randomized trial of a resection margin of 2 cm versus 4 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of more than 2 mm. *World Congress on Melanoma*. 2005: 753.

10. Balch C.M., Soong S.J., Smith T., Ross M.I., Urist M.M., Karakousis C.P. et al. Investigators from the Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(2): 101-108.

11. Balch C.M., Urist M.M., Karakousis C.P., Smith T.J., Temple W.J., Drzewiecki K. et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg*. 1993;218(3): 262-267.

12. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R., Coombes G., Timmons M., Evans J. et al. United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*. 2004;350(8): 757-766.

13. Ringborg U., Brahme E.M., Drewiecki K. Randomized trial of a resection margin of 2 cm versus 4 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of more than 2 mm. *World Congress on Melanoma*. 2005: 753.

14. Heaton K.M., Sussman J.J., Gershenwald J.E., Lee J.E., Reintgen D.S., Mansfield P.F., Ross M.I. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol*. 1998;5(4): 322-328.

15. Kenady D.E., Brown B.W., McBride C.M. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. *Surgery*. 1982;92(4): 615-618.

16. Holmström H. Surgical management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol*. 1992;8(6): 366-369.

17. Khandelwal C.M., Meyers M.O., Yeh J.J., Amos K.D., Frank J.S., Long P., Ollila D.W. Relative value unit impact of complex skin closures to academic surgical melanomapractices. *Am J. Surg*. 2012;204(3): 327-231. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.10.014.

18. Testori A., Rutkowski P., Marsden J., Bastholt L., Chiarion-Sileni V., Hauschild A., Eggermont A. M.M. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20(6): 22-29. DOI: 10.1093/annonc/mdp257.

19. Прждецкий Ю.В. Пластическое устранение дефектов кожи у онкологических больных. *Онкохирургия*. 2010;2: 17-23.

20. Аглуллин И.Р., Сафин И.Р. Кожно-мышечная пластика дефектов кожи и мягких тканей в лечении злокачественных опухолей. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2009;1: 68-70.

21. Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Роль вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы кожи. *Современная онкология*. 2013;2: 58-61.

References

1. Agarwala S.S. An update on pegylated IFN-α2b for the adjuvant treatment of melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther* . 2012;12(11): 1449-1459. DOI: 10.1586/era.12.120

2. Eggermont A.M., Gore M. Randomized adjuvant therapy trials in melanoma: surgical and systemic. *Semin Oncol*. 2007;34(6): 509-515.

3. Zitelli J.A., Brown C.D., Hanusa B.H. Surgical margins for excision of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 1997;37(3): 422-429.

4. Cohen L.M., McCall M.W., Hodge S.J., Freedman J.D., Callen J.P., Zax R.H. Successful treatment of lentigo maligna and lentigo maligna melanoma with Mohs' micrographic surgery aided by rush permanent sections. *Cancer*. 1994;73(12): 2964-7290.

5. Khayat D., Rixe O., Martin G., Soubrane C., Banzet M., Bazex J.A. et al. French Group of Research on Malignant Melanoma. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer*. 2003;97(8): 1941-1946.

6. Cohn-Cedermark G., Rutqvist L.E., Andersson R., Breivald M., Ingvar C., Johansson H. et al. Long term results of a randomized study by the Swedish Melanoma Study Group on 2-cm versus 5-cm resection margins for patients with cutaneous melanoma with a tumor thickness of 0.8-2.0 mm. *Cancer*. 2000;89(7): 1495-1501.

7. Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J., Balch C., Bandiera D., Barchuk A. et al. Thin stage I primary cutaneous malignant melanoma. Comparison of excision with margins of 1 or 3 cm. *N Engl J Med*. 1988;318(18): 1159-1162.

8. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R., Coombes G., Timmons M., Evans J. et al. United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*. 2004;350(8): 757-766.

9. Ringborg U., Brahme E.M., Drewiecki K. Randomized trial of a resection margin of 2 cm versus 4 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of more than 2 mm. *World Congress*

on Melanoma. 2005: 753.

10. Balch C.M., Soong S.J., Smith T., Ross M.I., Urist M.M., Karakousis C.P. et al. Investigators from the Intergroup Melanoma Surgical Trial. *Ann Surg Oncol*. 2001;8(2): 101-108.

11. Balch C.M., Urist M.M., Karakousis C.P., Smith T.J., Temple W.J., Drzewiecki K. et al. Efficacy of 2-cm surgical margins for intermediate-thickness melanomas (1 to 4 mm). Results of a multi-institutional randomized surgical trial. *Ann Surg*. 1993;218(3): 262-267.

12. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R., Coombes G., Timmons M., Evans J. et al. United Kingdom Melanoma Study Group; British Association of Plastic Surgeons; Scottish Cancer Therapy Network. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N Engl J Med*. 2004;350(8): 757-766.

13. Ringborg U., Brahme E.M., Drewiecki K. Randomized trial of a resection margin of 2 cm versus 4 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of more than 2 mm. *World Congress on Melanoma*. 2005: 753.

14. Heaton K.M., Sussman J.J., Gershenwald J.E., Lee J.E., Reintgen D.S., Mansfield P.F., Ross M.I. Surgical margins and prognostic factors in patients with thick (>4mm) primary melanoma. *Ann Surg Oncol*. 1998;5(4): 322-328.

15. Kenady D.E., Brown B.W., McBride C.M. Excision of underlying fascia with a primary malignant melanoma: effect on recurrence and survival rates. *Surgery*. 1982;92(4): 615-618.

16. Holmström H. Surgical management of primary melanoma. *Semin Surg Oncol*. 1992;8(6): 366-369.

17. Khandelwal C.M., Meyers M.O., Yeh J.J., Amos K.D., Frank J.S., Long P., Ollila D.W. Relative value unit impact of complex skin closures to academic surgical melanomapractices. *Am J. Surg.* 2012;204(3): 327-231. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2011.10.014.

18. Testori A., Rutkowski P., Marsden J., Bastholt L., Chiarion-Sileni V., Hauschild A., Eggermont A. M.M. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20(6): 22-29. DOI: 10.1093/annonc/mdp257.

19. Przhdetsky Yu.V. Plastic elimination of skin defects in cancer patients. *Oncosurgery*. 2010;2: 17-23. (In Russ.)

20. Aglullin I.R., Safin I.R. Skin-muscular plastic of skin and soft tissue defects in the treatment of malignant tumors.*Bone and Soft Tissue Sarcomas, Tumors of the Skin*. 2009;1: 68-70. (In Russ.)

21. Demidov L.V., Utyashev I.A., Kharkevich G.Yu. The role of vemurafenib in the treatment of disseminated skin melanoma. *Journal of Modern Oncology*. 2013;2: 58-61. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Яргунин Сергей Анатольевич, к.м.н., заведующий 6 онкологическим (опухолей мягких тканей) отделением, врач-онколог ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», г. Краснодар.
350040, г. Краснодар, ул. Димитрова, 146.
Тел.: (861) 2336818.
E-mail: sdocer@rambler.ru
https://orcid.org/0000-0001-5252-7179

Информация об авторах

Албакова Наталья Хаматхановна, заведующая отделом организации медицинского обслуживания населения, врач-онколог ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1», г. Краснодар.
350040, г. Краснодар, ул. Димитрова, 146.
Тел.: (861) 2336818.
E-mail: alb.nata@yandex.ru

Поступила в редакцию 04.03.2021
Принята к публикации 22.03.2021

Для цитирования: Яргунин С.А., Албакова Н.Х. Роль пластических операций в хирургии меланомы кожи. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;1(21): 64–73.

Citation: Yargunin S.A., Albakova N.Kh. Role of plastic surgeries in skin melanoma surgery. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 64–73. (In Russ.)

УДК 616.151.5:612.115.13-572.7:616.36-001:612.085.1

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ СИСТЕМНОГО ПРИМЕНЕНИЯ ФИБРИН-МОНОМЕРА В УСЛОВИЯХ ПОДАВЛЕНИЯ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО И УСИЛЕНИЯ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛОВ ПРИ ДОЗИРОВАННОЙ ТРАВМЕ ПЕЧЕНИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2]Алтайский филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул

Вдовин В.М.[1], Бобров И.П.[1], Шахматов И.И.[1], Момот А.П.[1,2]

Цель исследования. Сопоставить морфологические проявления в месте дозированной травмы печени при введении низкой дозы (0,25 мг/кг) фибрин-мономера (ФМ) на фоне снижения коагуляционного потенциала, связанного с применением гепарина или стрептокиназы.

Материалы и методы. В плацебо-контролируемых исследованиях на кроликах-самцах изучали морфологические последствия применения экзогенного, введенного внутривенно ФМ на моделях с подавлением свертывания крови (нефракционированный гепарин – НГ) или активацией фибринолитических реакций (стрептокиназа). В отдельных сериях экспериментов изучались такие же последствия при дополнительном использовании известных системных гемостатиков: протамина сульфата (ПС) – в случаях гепаринизации, и транексамовой кислоты (ТК) – при введении стрептокиназы.

Результаты и выводы. Выявлены и описаны межгрупповые морфологические отличия в области раневой поверхности печени на моделях кровоточивости, связанных с подавлением свертывания крови гепарином или активацией фибринолиза стрептокиназой. Гепаринизация животных сопровождалась уменьшением толщины тромботических масс в зоне травмы в 4,9 раза, а в случаях применения стрептокиназы – в 1,8 раза, в сравнении с аналогичным показателем в контрольной группе (плацебо). Использование ПС или ТК у животных с фармакологически обусловленным снижением гемостатического потенциала способствовало увеличению толщины тромботических масс в 15,1 и 2,6 раза соответственно. Применение ФМ на аналогичных моделях приводило к увеличению толщины тромботических масс в 4,1 раза (при введении гепарина) и в 9,0 раза – при применении стрептокиназы. Сделано предположение о существовании определенной связи между экзогенно введенным ФМ и дополнительным стимулированием тромбоцитов к участию в остановке локального паренхиматозного кровотечения. Очевидно, что место приложения действия ФМ находится на уровне микроциркуляции в зоне травмы, а не в системном кровотоке.

Ключевые слова: *фибрин-мономер, фибрин, кровопотеря, нефракционированный гепарин, протамина сульфат, стрептокиназа, транексамовая кислота, морфология.*

MORPHOLOGICAL CONSEQUENCES OF SYSTEMIC APPLICATION OF FIBRIN MONOMER IN CONDITIONS OF HEMOSTATIC POTENTIAL SUPPRESSION AND FIBRINOLYTIC POTENTIAL AMPLIFICATION IN DOSED LIVER INJURY IN EXPERIMENT

[1]Altai State Medical University, Barnaul
[2]Altai branch of FGBU National Medical Research Center of Hematology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul

V.M. Vdovin[1], I.P. Bobrov[1], I.I. Shakhmatov[1], A.P. Momot[1,2]

Research objective. To compare morphological manifestations at the site of dosed liver injury at the introduction of low dose (0.25 mg/kg) of fibrin-monomer (FM) against the background of coagulation potential reduction associated with application of heparin or streptokinase.

Materials and methods. In placebo-controlled studies on male rabbits, morphological consequences of using exogenous, intravenously administered FM on models with blood clotting suppression (unfractionated heparin – UH) or activation of fibrinolytic reactions (streptokinase) were studied. In separate series of experiments, the same effects were studied with additional use of known systemic hemostatics: protamine sulfate (PS) – in cases of heparinization, and tranexamic acid (TA) – when introducing streptokinase.

Results and conclusions. Intergroup morphological differences in the area of wound surface of the liver on models of bleeding associated with blood clotting suppression with heparin or fibrinolysis activation by streptokinase were revealed and described. Heparinization of animals was accompanied by a decrease in the thickness of thrombotic masses in the injury zone by 4.9 times, and in cases of streptokinase use by 1.8 times compared to the same indicator in the control group (placebo). The use of PS or TA in animals with pharmacologically induced decrease in hemostatic potential contributed to an increase in the thickness of thrombotic masses by 15.1 and 2.6 times respectively. The use of FM on similar models led to an increase in the thickness of thrombotic masses by 4.1 times with the introduction of heparin and 9.0 times with the use of streptokinase. The assumption is made about the existence of a certain connection between exogenously introduced FM and additional stimulation of platelets to participate in the stop of local parenchymatous bleeding. Obviously, the place of application of FM action is at the level of microcirculation in the injury zone, not in the systemic blood flow.

Keywords: *fibrin monomer, fibrin, haemorrhage, unfractionated heparin, protamine sulfate, streptokinase, tranexamic acid, morphology.*

Современный взгляд на систему гемостаза с точки зрения клеточной модели гемокоагуляции [1] и исследования особенностей пространственной регуляции тромбино- и фибриногенеза [2] в последнее время создают предпосылки для поиска новых подходов к разработке более эффективных и безопасных системных гемостатических средств. Ранее считалось, что главная функция производного фибриногена – фибрин-мономера (структурно – дезААВВ-фибриноген, ФМ) – заключается в формировании структурной основы тромба путем аутополимеризации с последующей стабилизацией сгустка XIIIа фактором [3, 4, 5]. Исследования, проведенные нами в последние годы, впервые продемонстрировали наличие у ФМ собственного регулирующего действия на процессы свертывания крови в условиях in vivo. Так, было показано, что ФМ в дозе 0,25 мг/кг обладает выраженной кровоостанавливающей активностью без изменения гемостатического потенциала крови, а высокие дозы ФМ (2,5 мг/кг) – схожим эффектом, но достижимым через повышение тромбогенности плазмы, что представляется логичным [6, 7]. Кроме того, был установлен новый, до настоящего времени не изученный феномен низких доз экзогенного ФМ оказывать гемостатический эффект на фоне прямого ингибирования тромбина (с помощью дабигатрана этексилата) [8], при гепаринизации [9], при подавлении выработки витамин К-зависимых факторов свертывания крови с помощью варфарина [10] и при стимуляции фибринолиза стрептокиназой [11]. Учитывая изложенное, по нашему мнению, ФМ можно рассматривать в качестве инновационного, универсального кровоостанавливающего средства системного действия, эффекты которого не зависят от состояния гемостатического баланса. При таких многообещающих предположениях остается вопрос, связанный с не до конца изученным механизмом гемостатического действия вводимой парентерально дозы ФМ, сопоставимой с физиологическим уровнем данного производного фибриногена в крови практически здоровых людей (не более 8,0 мкг/мл) [12]. Предполагается, что гемостатические реакции экзогенно введенного ФМ локализуются в месте повреждения паренхиматозного органа на уровне зоны микроциркуляции. Таким образом, сопоставление морфологической картины в области раны печени после применения ФМ на фоне введения гепарина или стрептокиназы позволит приблизиться к выяснению причин купирования кровотечения в условиях сниженного коагуляционного потенциала. Данное обстоятельство послужило мотивом для проведения данной научной работы.

Цель исследования – сопоставить морфологические проявления в месте дозированной травмы печени при введении низкой дозы ФМ на фоне снижения коагуляционного потенциала, связанного с применением гепарина или стрептокиназы.

Материалы и методы

Исследования выполнены на 129 здоровых кроликах-самцах породы Шиншилла массой 3,0–4,5 кг. Методом блочной рандомизации были сформированы 7 экспериментальных групп (рисунок 1).

Введение всех препаратов животным осуществлялось в краевую вену уха. Группе № 1 (n=21) вводили раствор плацебо (3,75 М раствор мочевины, соответствующий ее концентрации в растворе ФМ) в объеме 0,5 мл и через 60 минут наносили травму печени.

Животным группы № 2 (n=17) и № 4 (n=25) вводили плацебо (в объеме 0,5 мл) и ФМ (в дозе 0,25 мг/кг) (производства фирмы «Технология-Стандарт», Россия) соответственно. Через 45 минут в/в болюсно вводили раствор НГ в дозе 150 ед/кг (1,5 мг/кг) (фирма «Синтез», Россия), и далее через 10 минут наносили травму печени.

Животным группы № 3 (n=14) болюсно вводили раствор НГ в дозе 150 ед/кг (1,5 мг/кг), после чего через 15 минут медленно вводили ПС в дозе 1,5 мг/кг (фирма «Эллара», Россия). По истечении 10 минут осуществляли нанесение травмы печени.

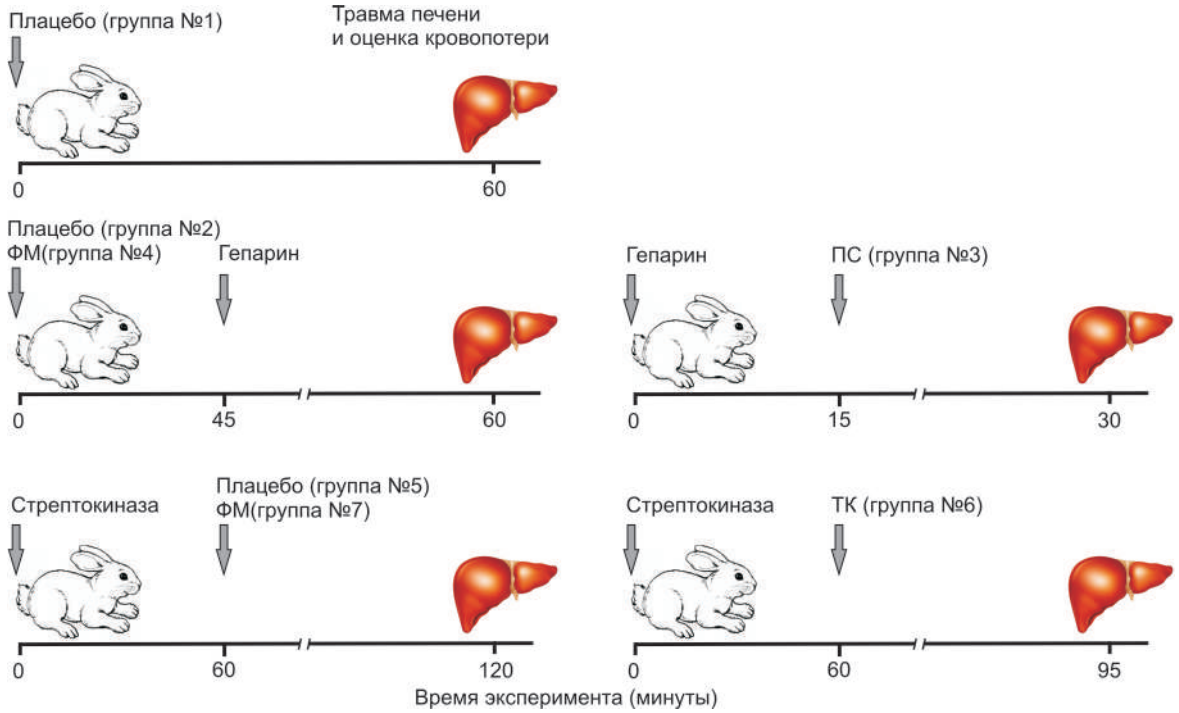


Рисунок 1 – Дизайн исследований гемостатического эффекта фибрин-мономера в эксперименте на фоне сниженного гемостатического потенциала. ПС – протамина сульфат, ТК – транексамовая кислота, ФМ – фибрин-мономер.

Животным групп со 5-й по 7-ю для активации фибринолиза в начале эксперимента вводился водный раствор стрептокиназы (РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь) в дозе 150 000 МЕ/кг. Через один час этим же животным осуществляли введение водных растворов следующих препаратов: в группе № 5 (n=16) – плацебо, в группе № 6 (n=12) – транексамовой кислоты (Транексам®, ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия) в дозе 15 мг/кг, в группе № 7 (n=24) – ФМ в дозе 0,25 мг/кг. Спустя один час после введения плацебо и ФМ животным групп № 5 и № 7, а животным группы № 6 – через 30 мин, выполняли стандартную травму печени.

Всем животным перед хирургическим вмешательством проводили анестезию препаратом «Телазол» (фирма «Зоэтис», Россия) в/в в дозе 10 мг/кг.

После остановки кровотечения для гистологического исследования у животных забиралась ткань печени, включая всю раневую часть и фрагмент неповрежденной поверхности, с последующей фиксацией в 10% растворе нейтрального формалина по Лилли. Проводку материала осуществляли по изопропиловому спирту с помощью автомата проводки карусельного типа TISSUE-TEK VI PTM6 (фирма Sakkura, Япония). Парафинизацию проводили при помощи станции парафиновой заливки TISSUE-TEK TEC 5 (фирма Sakkura, Япония). Гистологические срезы толщиной 4-5 мкм получали с использованием полуавтоматического роторного микротома Accu-Cut SRM (фирма Sakkura, Япония), препараты окрашивали гематоксилином и эозином в автомате для автоматической окраски микропрепаратов TISSUE-TEK Prisma (фирма Sakkura, Япония) и заключали под пленку в автомате для автоматического заключения микропрепаратов TISSUE-TEK Film (фирма Sakkura, Япония). Для определения морфологической структуры фибрина в тканях окраску подготовленных срезов проводили методом оранжевый-красный-голубой (ОКГ) по Д.Д. Зербино и Л.Л. Лукасевич [13] с применением набора реагентов для определения возраста фибрина (фирма ООО «БВС», Россия). Подсчет количества тромбоцитов при морфологических исследованиях осуществляли в крупных сосудах венозного или артериального типа, в пяти полях зрения при увеличении ×1000, под масляной иммерсией микроскопа с последующим расчетом среднего числа клеток. Микрофотографирование проводили при помощи микроскопа Leica DM 750 E200 с цифровой видеокамерой Leica EC3 (фирма Leica Microsystems CMS GmbH, Германия). Морфометрические измерения проводили с помощью лицензионного пакета морфометрических программ «ВидеоТесТ-Морфология 5.2» (фирма «ВидеоТест», Россия).

Работы на животных, одобренные локальным Этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (протокол № 12 от 12.11.2015 г.), проводили в соответствии с Директивой 86/609/ЕЕС, Хельсинкской декларацией и «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Распределение признаков в выборках оценивали по критерию Шапиро-Уилка. В зависимости от распределения признаков применяли t-критерий Стьюдента, U-критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Обработка результатов проводилась программой MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Данные представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей (Me $[Q_{25} \div Q_{75}]$).

Результаты и обсуждение

Показатели кровопотери и летальности в группах животных, получавших ФМ или антидоты к гепарину стрептокиназе (протамина сульфат и транексамовую кислоту), представлены в сводной таблице 1.

Таблица 1

Показатели посттравматической кровопотери у животных в разных группах

Показатели / Группы	Объем кровопотери, % от ОЦК	Летальность, количество особей
Группа № 1 (плацебо)	10,1 [4,3÷16,3]	0 из 21 (0 %)
Группа № 2 (гепарин и плацебо)	18,9 [8,5÷21,8] ***p_{1-2}=0,028, Δ×1,9***	6 из 17 (35,3 %) ***p_{1-2}=0,054***
Группа № 3 (гепарин и ПС)	4,7 [3,0÷8,5] *p_{1-3}=0,126*; ***p_{2-3}=0,0002, Δ×4,0***	1 из 14 (7,1 %) *p_{1-3}=0,560* *p_{2-3}=0,094*
Группа № 4 (гепарин и ФМ)	3,7 [2,5÷5,2] ***p_{1-4}=0,011, Δ×2,7***; ***p_{2-4}=0,00003, Δ×5,1***; *p_{3-4}=0,341*	1 из 25 (4,0 %) *p_{1-4}=0,694* ***p_{2-4}=0,012*** *p_{3-4}=0,595*
Группа № 5 (стрептокиназа и плацебо)	15,4 [12,8÷19,2] ***p_{1-5}=0,040; Δ×1,5***	5 из 16 (31,3 %) ***p_{1-5}=0,010***
Группа № 6 (стрептокиназа и ТК)	1,0 [0,7÷2,3] ***p_{1-6}=0,0005; Δ×10,1*** ***p_{5-6}=0,00004; Δ×15,4***	1 из 12 (8,3 %) *p_{1-6}=0,363;* *p_{5-6}=0,197*
Группа № 7 (стрептокиназа и ФМ)	1,4 [0,7÷4,4] ***p_{1-7}=0,0004; Δ×7,2*** ***p_{5-7}=0,001; Δ×11,0*** *p_{6-7}=0,421*	1 из 24 (4,2 %) *p_{1-7}=0,999;* ***p_{5-7}=0,029;*** *p_{6-7}=0,998*

Примечания: ПС – протамина сульфат, ТК – транексамовая кислота, ФМ – фибрин-мономер, Δ – разница показателей. Данные приведены по результатам ранее опубликованных работ [9, 11].

Из данной таблицы можно видеть, что увеличение кровопотери соответствовало частоте случаев гибели животных, причем применение ФМ по своей системной гемостатической активности не уступало известным антидотам – ПС (в случае гепаринизации) и ТК (при активации фибринолиза стрептокиназой).

Для формирования исходного представления о морфологических изменениях в области раны печени были изучены срезы препаратов у интактных животных, получивших плацебо за 1 час до начала эксперимента (группа № 1) без какого-либо фармакологического вмешательства.

В соответствии с полученными данными в данной группе в области операционной раны определялись тонкие, гладкие, розоватого цвета, блестящие тромботические массы (таблица 2, рисунок 2А), что соответствовало физиологической реакции на травму.

Тромботические образования содержали тонкие нити фибрина волокнистой структуры (рисунок 2В), располагающиеся главным образом параллельно раневой поверхности, образуя редкие анастомозы, а также неизмененные эритроциты. Наблюдаемая картина позволяет отнести тромботические образования в области раны по морфологическим критериям, предложенным Д.Д. Зербино и Л.Л. Лукасевич [13], к ***фибрино-эритроцитарному (смешанному) виду тромба***.

При подсчете тромбоцитов в просвете крупных сосудов (рисунок 2С) их количество составило около 73 клеток в поле зрения (таблица 2).

В зоне травмы печени у животных, получивших гепарин и плацебо (группа № 2), тромботические массы определялись лишь в небольшом количестве и характеризовались меньшей толщиной – в 4,9 раза меньше, чем в контрольной группе № 1 (таблица 2, рисунок 3А). Фибрин в

Таблица 2

Показатели морфометрического исследования гистологических препаратов раны печени

Показатели Группы	Толщина тромботических масс, мкм	Количество тромбоцитов в просвете сосудов, число/п.з.	Вид тромба
Группа № 1 (плацебо)	66,2 [62,7–83,5]	73,5 [61,0–90,8]	Фибрино-эритроцитарный (смешанный)
Группа № 2 (гепарин и плацебо)	13,4 [11,0–15,1] ***p_{1-2}<0,0001, Δ×4,9***	119,0 [88,5–137,0] ***p_{1-2}=0,028, Δ×1,6***	Эритроцитарный
Группа № 3 (гепарин и ПС)	201,8 [192,9–223,7] ***p_{1-3}=0,003, Δ×3,1*** ***p_{2-3}<0,0001, Δ×15,1***	70,0 [58,0–73,0] *p_{1-3}=0,348* ***p_{2-3}=0,013, Δ×1,7***	Фибрино-эритроцитарный (смешанный)
Группа № 4 (гепарин и ФМ)	55,2 [45,1–65,9] ***p_{1-4}=0,003, Δ×1,2*** ***p_{2-4}<0,0001, Δ×4,1*** ***p_{3-4}<0,0001, Δ×3,7***	45,5 [33,8–56,0] ***p_{1-4}=0,006, Δ×1,6*** ***p_{2-4}=0,002, Δ×2,6*** ***p_{3-4}=0,030, Δ×1,5***	Эритроцитарный
Группа № 5 (стрептокиназа и плацебо)	37,1 [32,9–44,0] ***p_{1-5}=0,000001; Δ×1,8***	80,0 [64,8–122,3] *p_{1-5}=0,364*	Эритроцитарный
Группа № 6 (стрептокиназа и ТК)	95,9 [89,8–100,0] ***p_{1-6}=0,003; Δ×1,5*** ***p_{5-6}<0,000001; Δ×2,6***	58,0 [41,8–93,0] *p_{1-6}=0,145* *p_{5-6}=0,089*	Эритроцитарный
Группа № 7 (стрептокиназа и ФМ)	334,9 [321,9–350,2] ***p_{1-7}<0,000001; Δ×5,1*** ***p_{4-7}<0,000001; Δ×6,1*** ***p_{5-7}<0,000001; Δ×9,0*** ***p_{6-7}<0,000001; Δ×3,5***	51,0 [42,5–56,8] ***p_{1-7}=0,003; Δ×1,4*** *p_{4-7}=0,290* ***p_{5-7}=0,002; Δ×1,6*** *p_{6-7}=0,290*	Фибрино-эритроцитарный (смешанный)

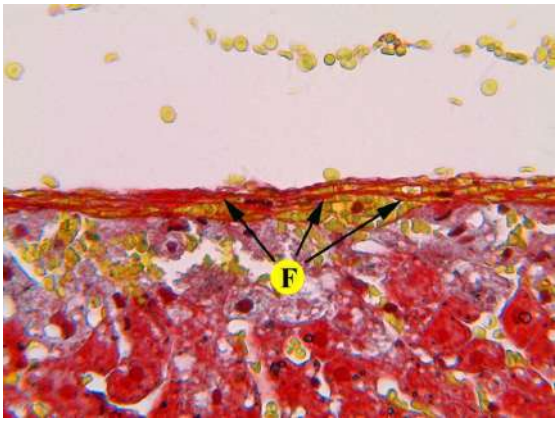
Примечания: п.з. – поле зрения, ПС – протамина сульфат, ТК – транексамовая кислота, ФМ – фибрин-мономер, Δ – разница показателей.

геморрагических массах определялся лишь в отдельных местах микросрезов в виде различной величины бесструктурных, мелкосетчатых и гранулярных масс красноватого или сиреневого цвета. Присутствие фибриллярного нитчатого строения фибрина было нехарактерно. Также в тромботических массах определялись не агрегированные эритроциты и умеренное количество тромбоцитов. В области повреждения печени синусоидные капилляры были расширены, эритроциты в них находились в состоянии гемолиза, границы между ними были видны нечетко (рисунок 3В). Количество тромбоцитов в просветах крупных сосудов в непосредственной близости к раневой поверхности (рисунок 3С) превышало аналогичный показатель группы № 1 в 1,6 раза (таблица 2). Наблюдаемая картина тромботических отложений в группе № 2 позволила отнести их к ***тромбам эритроцитарного вида*** [13].

В группе № 3 у гепаринизированных животных после применения ПС в области операционной раны определялись грубые, толстые бугристые наложения тромботических масс. Толщина тромботических наложений в 3,1 раза превышала аналогичный показатель в группе № 1 и в 15,1 – в группе № 2 (таблица 2, рисунок 4А). Фибрин в большинстве случаев имел вид гранулярных масс сиреневого или красноватого цвета различного размера. Отложения последнего в виде продольно расположенных тонких нитей определялись лишь на небольшом количестве участков. В геморрагических массах значительное количество эритроцитов находилось в состоянии гемолиза, они имели различную форму, с нечеткими границами между клетками. В расширенных синусоидах зоны травмы печени эритроциты были распределены агрегированными группами или в виде монетных столбиков (явление стаза и «сладж-феномена»), с нечеткими границами между ними (рисунок 4В). Количество тромбоцитов в просветах крупных сосудов в непосредственной близости к раневой поверхности (рисунок 4С) было умеренным, сопоставимым с группой плацебо (группа № 1). В данной группе описываемая характеристика тромботических масс была характерна для тромбов ***фибрино-эритроцитарного (смешанного) вида*** [13].

A

B



C

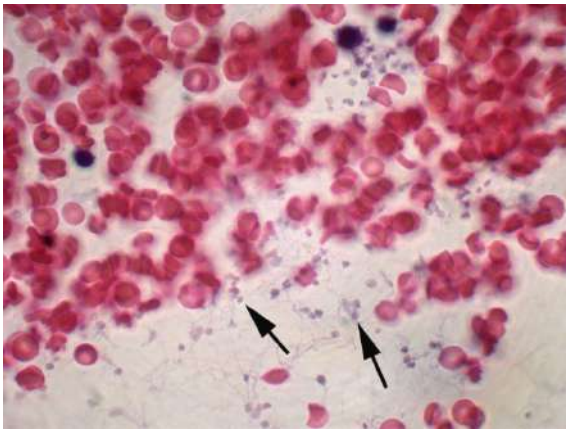
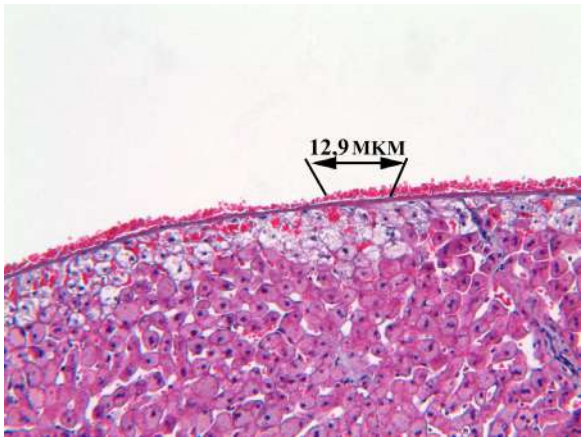
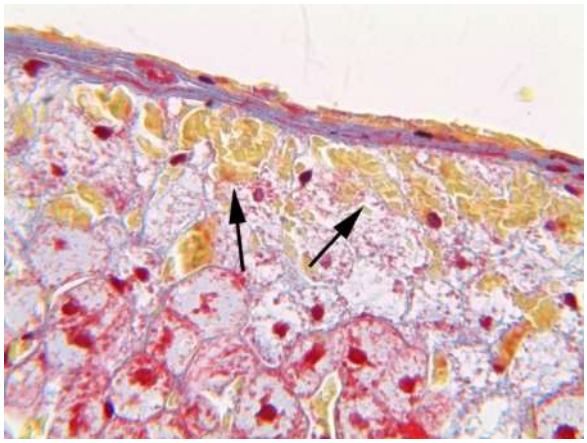


Рисунок 2 – Пример морфологической картины в области раны печени кролика группы № 1 (плацебо). Здесь и на рисунках №№ 3–8: A – тромботические отложения, окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×100; B – нити фибрина в тромботических отложениях (показаны стрелками, F – фибрин), окраска на фибрин по ОКГ, увеличение ×400; C – тромбоциты в просвете крупных сосудов в области раны (тромбоциты отмечены стрелками), окраска гематоксилином и эозином, увеличение ×1000.

A



B



C

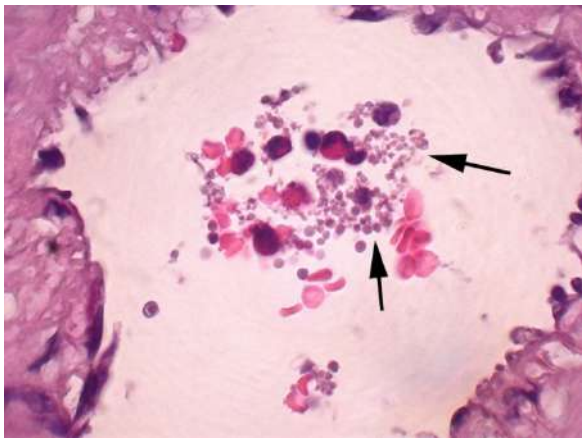
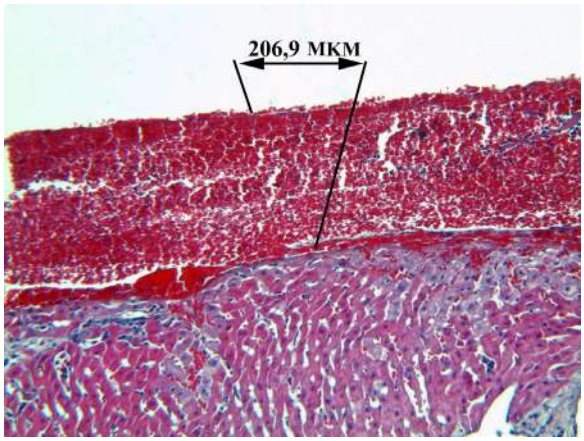
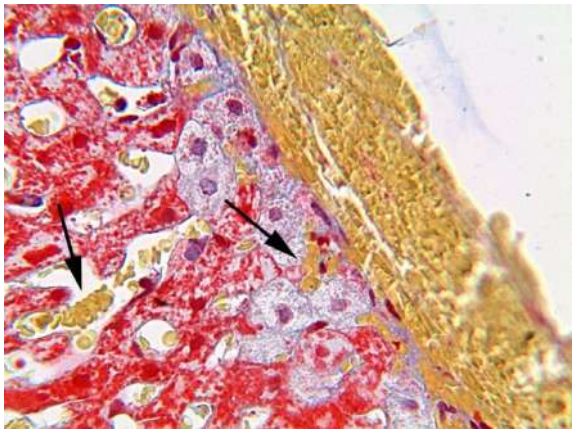


Рисунок 3 – Пример морфологической картины в области раны печени кролика группы № 2 (гепарин и плацебо). A – тонкие тромботические наложения; B – отсутствие нитей фибрина в геморрагических массах и гемолизированные эритроциты в синусоидах (эритроциты показаны стрелками); C – увеличение числа тромбоцитов в просветах сосудов в области операционной раны (тромбоциты показаны стрелками).

A



B



C

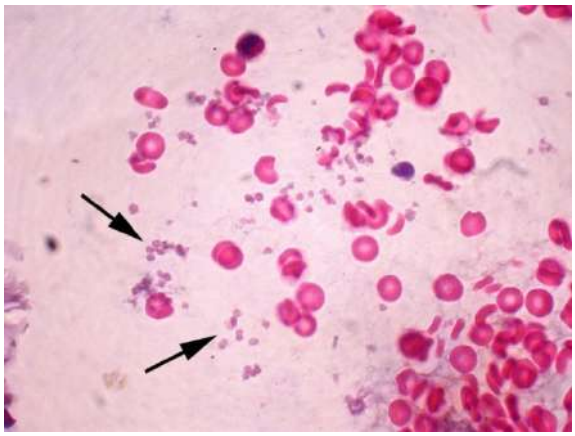
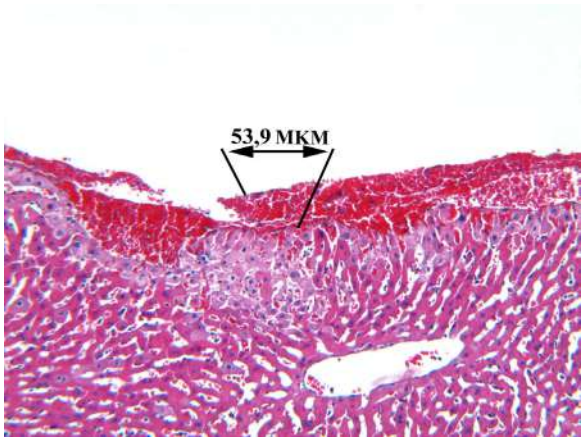
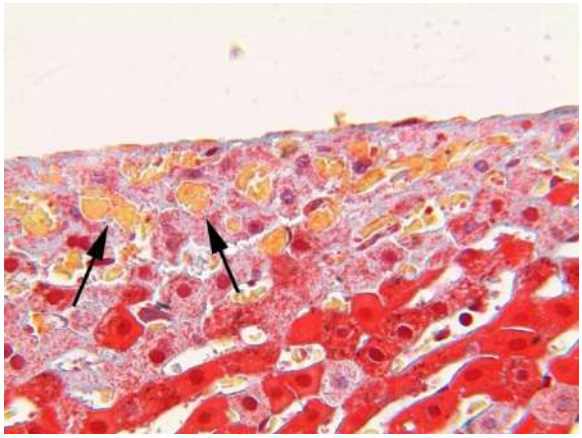


Рисунок 4 – Пример морфологической картины в области раны печени кролика группы № 3 (гепарин и ПС). А – широкие тромботические наложения; В – отсутствие нитей фибрина в геморрагических массах и гемолизированные эритроциты в синусоидах в виде монетных столбиков (показаны стрелками); С – умеренное количество тромбоцитов в просветах сосудов в области операционной раны (тромбоциты показаны стрелками).

A



B



C

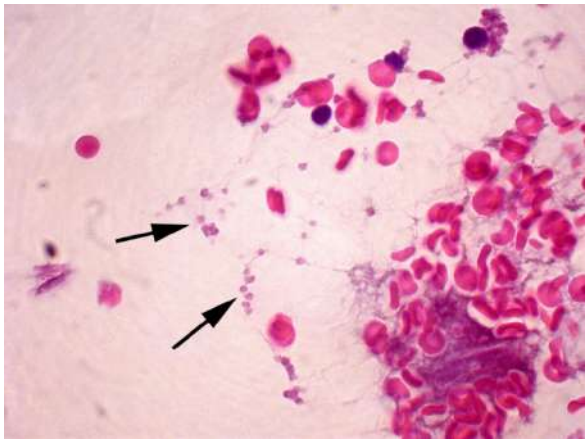


Рисунок 5 – Пример морфологической картины в области раны печени кролика группы № 4 (гепарин и ФМ). А – умеренно выраженные тромботические наложения в области повреждения; В – отсутствие нитей фибрина в геморрагических массах и скопления гемолизированных эритроцитов в синусоидах (показаны стрелками); С – уменьшение числа тромбоцитов в просветах сосудов в области операционной раны (тромбоциты показаны стрелками).

После применения ФМ у гепаринизированных животных (группа № 4) в зоне травмы печени определялось умеренное количество тромботических масс (рисунок 5А), примерно сопоставимое по толщине с группой № 1 (в 1,2 раза меньше), но в 4,1 раза превышало аналогичный показатель группы № 2 (таблица 2). В тромботических массах определялся фибрин в виде различного размера мелкосетчатых и гранулярных масс красноватого или сиреневого цвета, среди которого находились агрегированные эритроциты. Выпадение фибрина фибриллярного строения было нехарактерно, отмечались лишь единичные его нити. Отличительной особенностью данной группы было наличие в тромботических массах большего количества тромбоцитов. При этом в крупных сосудах рядом с раневой поверхностью количество тромбоцитов значительно уменьшалось (в 2,6 раза, рисунок 5С) по сравнению с группой № 2 и группой № 1 (в 1,6 раза, таблица 2). Эритроциты в расширенных синусоидных капиллярах в области повреждения печени находились в состоянии гемолиза, с нечеткими границами между ними (рисунок 5В). Наблюдаемая картина тромботических отложений в группе № 4 позволила отнести их к ***тромбам эритроцитарного вида*** [13].

В группе животных со стимуляцией фибринолиза, получивших плацебо (группа № 5), в области травмы найдены сравнительно менее заметные тромботические отложения (рисунок 6А), толщина которых составляла около 37 мкм (таблица 2). Основная часть этих отложений была представлена эритроцитами, границы между которыми определялись достаточно четко. При микроскопии раневой поверхности фибрин имел вид тонких «нежных» волокон (рисунок 6В), при этом толщина волокон уменьшилась в 1,4 раза (в сравнении с группой № 1), как показано в таблице 2. В целом, найденные особенности тромботических отложений в группе № 5 позволили отнести их к ***тромбам эритроцитарного вида*** [13].

Кроме того, в синусоидных капиллярах в непосредственной близости от травмы были видны небольшие скопления тонких фибриновых волокон, а также единичные эритроциты с четкими границами между клетками. При подсчете тромбоцитов в просвете крупных сосудов (рисунок 6С) их количество составило около 80 клеток в поле зрения (таблица 2).

В группе животных, получивших ТК (группа № 6), толщина тромботических отложений была сравнительно больше (рисунок 7А), чем в группах № 1 и № 5 (соответственно, в 1,5 и 2,6 раза, таблица 2), и составила около 96 мкм. Как видно из рисунка 7А, тромботическая масса

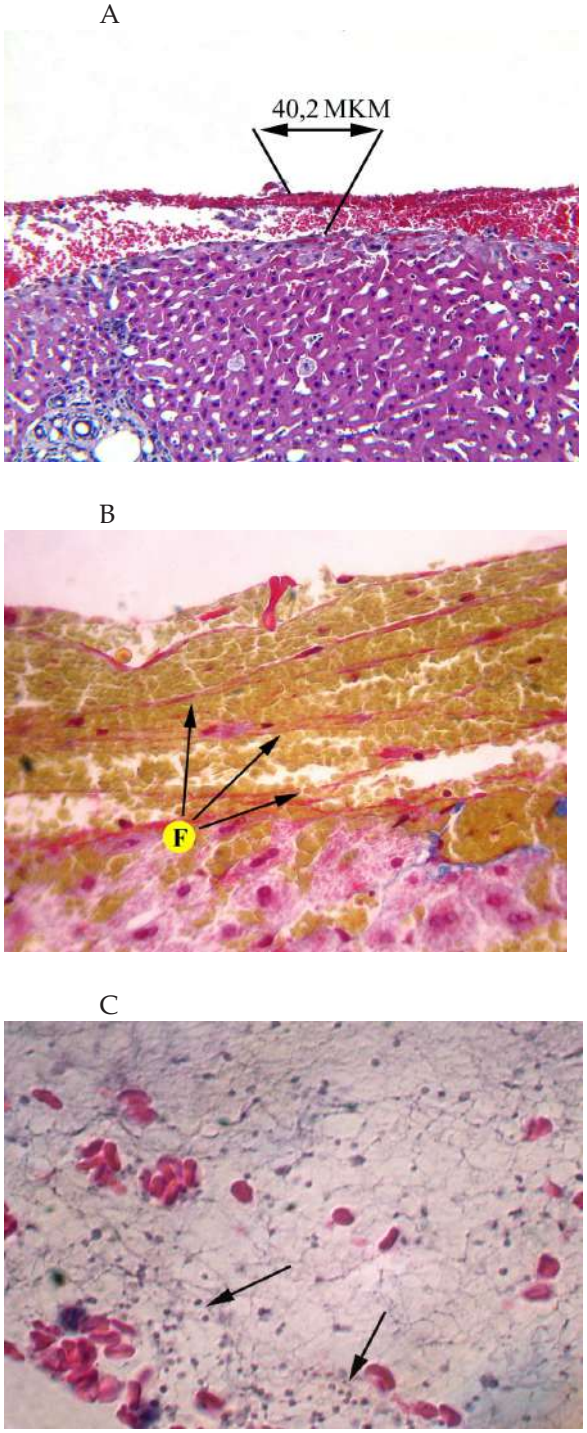


Рисунок 6 – Пример морфологической картины в области раны печени кролика группы № 5 (стрептокиназа и плацебо). А – небольшие тромботические наложения в области повреждения; В – умеренное количество нитей фибрина (показаны стрелками, F – фибрин); С – значительное число тромбоцитов в просветах сосудов в области операционной раны (тромбоциты показаны стрелками).

была представлена преимущественно не измененными эритроцитами с четко определяемыми границами между этими клетками. Наличие волокнистого фибрина в данных отложениях, в отличие от группы № 1, было нехарактерно, определялись лишь единичные «нежные» волоконца розового цвета (рисунок 7В). Это, в целом, позволило отнести связанные с травмой тромботические массы в группе № 6 так же, как и в группе № 5, к ***тромбам эритроцитарного вида*** [13]. Отмечено и увеличение толщины фибриновых нитей – в 1,3 раза в сравнении с группой № 5 (таблица 2).

В синусоидных капиллярах в непосредственной близости от зоны травмы были видны небольшие отложения тонких «нежных» фибриновых волокон (рисунок 7В), а также эритроцитов в виде «монетных столбиков» с четкими границами между клетками. Там же, в просветах крупных сосудов, отмечалось меньшее количество тромбоцитов (рисунок 7С) в сравнении с группой № 5, при подсчете их количество составило около 58 клеток в поле зрения (таблица 2).

У животных, получивших ФМ (группа № 7), в области травмы определялись максимально выраженные тромботические отложения в сравнении с картиной во всех других группах наблюдений (рисунок 8А), их толщина составила около 335 мкм (таблица 2). Тромботические массы состояли преимущественно как из неизмененных, так и гемолизированных и агрегированных эритроцитов, а также фибрина. Последний определялся на большинстве участков в виде скопления масс и продольно расположенных волокон розового цвета (рисунок 8В). Отмечено также увеличение толщины фибриновых нитей в сравнении с группами № 1, № 5 и № 6 в 1,6, 2,2 и 1,7 раза соответственно (таблица 2).

Данная морфологическая картина представила возможность отнести тромботические образования в области раны в группе № 7 к ***тромбам фибрино-эритроцитарного (смешанного) вида*** [13].

В просвете крупных сосудов поблизости от зоны травмы были видны преимущественно неизмененные эритроциты. В расширенных синусоидных капиллярах отмечались скопления гемолизированных, агрегированных эритроцитов, определялись явления стаза и сладж-феномена эритроцитов, что, по мнению Кузника Б.И., может служить дополнительным свидетельством вовлечения этих клеток в гемостатические реакции [14, 15]. Число тромбоцитов в просвете сосудов (рисунок 8С) было наименьшим по сравнению с другими группами наблюдений и составило около 51 кровяной пластинки в поле зрения (таблица 2).

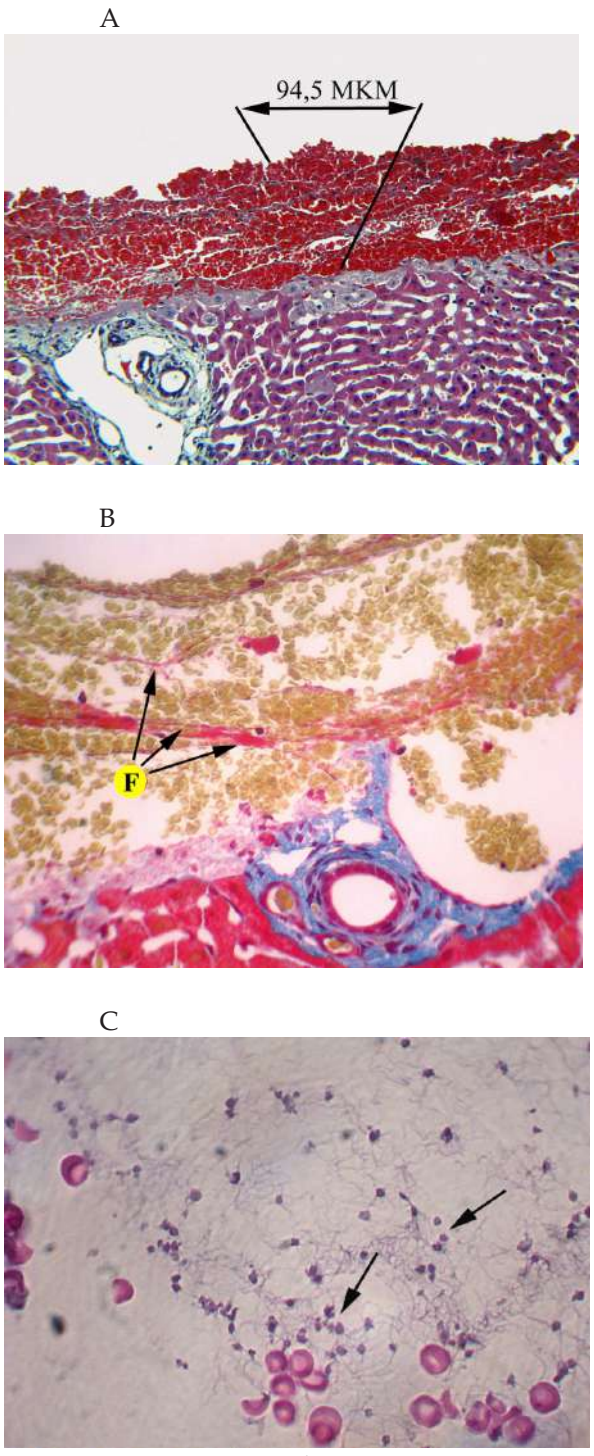
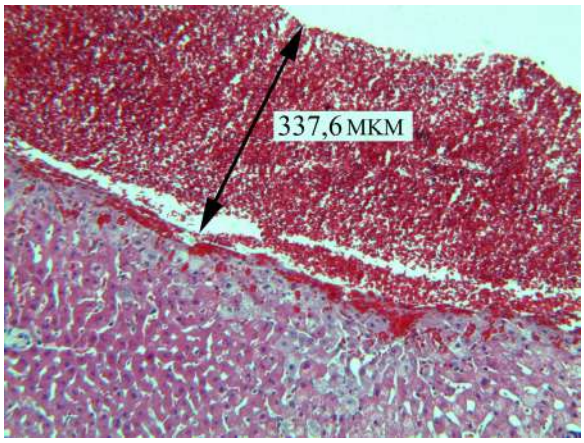
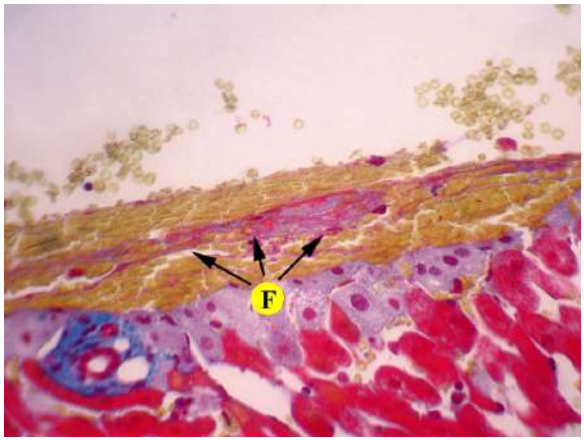


Рисунок 7 – Пример морфологической картины в области раны печени кролика группы № 6 (стрептокиназа и транексамовая кислота). А – выраженные тромботические наложения в области повреждения; В – скопление нитей фибрина (показаны стрелками, F – фибрин); С – умеренное число тромбоцитов в просветах сосудов в области операционной раны (тромбоциты показаны стрелками).

A



B



C

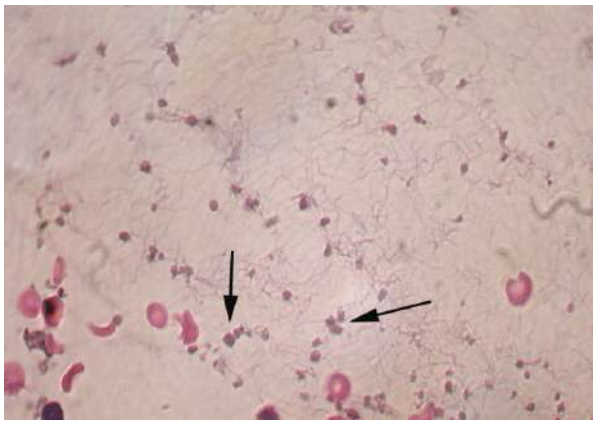


Рисунок 8 – Пример морфологической картины в области раны печени кролика группы № 7 (стрептокиназа и ФМ). А – максимально выраженные тромботические наложения в области повреждения; В – значительные скопления нитей фибрина (показаны стрелками, F – фибрин); С – умеренное число тромбоцитов в просветах сосудов в области операционной раны (тромбоциты показаны стрелками).

Методология проведенных экспериментов не нова и соответствует рекомендациям при проведении доклинических исследований новых лекарственных препаратов, влияющих на систему гемостаза [16, 17]. В зарубежных публикациях в качестве примера такого подхода можно отметить ряд работ [18, 19, 20].

В настоящем исследовании впервые продемонстрированы межгрупповые морфологические отличия в области раневой поверхности печени на двух экспериментальных моделях кровоточивости, связанных с подавлением свертывания крови гепарином или активацией фибринолиза с помощью стрептокиназы, с оценкой эффектов системных гемостатических препаратов, выполняющих функцию антидотов.

Как и ожидалось, толщина тромботических масс в зоне повреждения у животных с фармакологически обусловленным снижением гемостатического потенциала без применения гемостатиков (плацебо, в группах № 2 и № 5) оказалась наименьшей, а число тромбоцитов в просвете крупных сосудов вблизи травмы было сопоставимо с их количеством в аналогичных сосудах в группе № 1 (без подавления гемостатического потенциала) или превышало значение данного показателя. Эти изменения в группах № 2 и № 5, по-видимому, и обусловили сравнительно больший объем кровопотери в проведенных экспериментах.

В группах животных № 3 и № 6, где на фоне снижения гемостатического потенциала были применены соответственно ПС и ТК, толщина тромботических масс ожидаемо возросла в 15,1 и 2,6 раза (по сравнению с данными в группах № 2 и № 5). Также наблюдался феномен уменьшения числа тромбоцитов в просвете сосудов вблизи травмы, что, возможно, было связано с большим вовлечением этих клеток в процесс образования тромба. Эти факты объясняют уменьшение кровопотери за счет действия известных антидотов гепарина и стрептокиназы.

Применение ФМ, взятого в качестве экспериментального системного гемостатика (группы № 4 и 7), также способствовало увеличению толщины тромботических масс (в 4,1 и 9,0 раза соответственно по сравнению с данными в группах № 2 и № 5), что, однако, сопровождалось еще большим вовлечением тромбоцитов в тромбообразование. Интересно, что описанные эффекты сочетались со значительным сокращением объема кровопотери (в 5,1–11,0 раз), что не уступало гемокоагулирующей активности ПС и ТК.

Можно сделать предположение, что существует определенная связь между экзогенно введенным ФМ и дополнительным стимулированием тромбоцитов к участию в остановке кровотечения. Ранее такой эффект был показан

нами in vitro при смешивании обогащенной тромбоцитами цитратной плазмы с ФМ [21].

В целом, гемостатические реакции, наблюдаемые в группе животных № 1, получивших перед дозированной травмой плацебо, мы расцениваем как ***физиологические***. В этой группе прекращение кровотечения сопровождалось образованием на раневой поверхности фибриллярных нитей фибрина с умеренным включением в фибриновые массы тромбоцитов и неизмененных эритроцитов. Отметим, что по ранее опубликованным нами данным применение плацебо перед нанесением травмы не оказывало влияния на результаты стандартных коагуляционных тестов и генерацию тромбина в плазме крови [6, 22].

Данные, полученные в этой группе, явились отправной точкой для сравнения гемостатических реакций и их морфологических проявлений в других опытных группах.

Декомпенсированные гемостатические реакции наблюдались у гепаринизированных животных в группе № 2 (летальность от кровопотери 35,3%) и животных после стимуляции фибринолиза стрептокиназой в группе № 5 (летальность от кровопотери 31,3%). Повышенные показатели кровопотери в указанных группах (в 1,9 и 1,5 раза соответственно) ассоциировалась с многократным уменьшением толщины тромботических масс в области травмы (по сравнению с группой плацебо в 4,9 и 1,8 раза соответственно), а также крайне редкой встречаемостью нитей фибрина, имеющих фибриллярную структуру (в группе № 2), и уменьшением толщины фибриновых нитей (в группе № 5). Вероятно, остановка кровотечения у таких животных может осуществляться преимущественно за счет тромбоцитарных реакций.

Компенсированные гемостатические реакции были обнаружены у животных группы № 3, получивших НГ, который был нейтрализован ПС (снижение объема кровопотери в сравнении с группой № 2 в 4,0 раза), и группы № 6, активация фибринолиза у которых блокировалась ТК (снижение объема кровопотери в сравнении с группой № 5 в 15,4 раза). В группе № 3 морфологическая картина в зоне травмы демонстрировала 15-кратный прирост толщины тромботических масс, имеющих в своем составе эритроциты (в основном гемолизированные) и умеренное количество тромбоцитов. Сверхкомпенсированное снижение кровопотери в группе № 6, по всей видимости, достигается увеличением толщины тромботических отложений по краю раны (в 2,6 раза в сравнении с группой № 5) с низким содержанием фибрина и значительно большим – эритроцитов. Количество тромбоцитов в просветах сосудов рядом с раневой поверхностью в обеих группах было умеренным, что, в целом, позволяет объяснить уменьшение кровопотери преимущественно коагуляционными механизмами, завершающимися переходом фибриногена в фибрин.

Остановка кровотечения в группах № 3 и № 6, вероятно, имеет разные механизмы образования тромба, зависящие от принципа действия применяемого гемостатического средства (ПС или ТК).

Наряду с известными гемостатическими средствами ПС и ТК ***компенсированной*** гемостатической реакцией обладал ФМ в группах животных № 4 и № 7 (снижение объема кровопотери в 5,1 и 11,0 раза соответственно). Морфологическая картина зоны повреждения в этих группах имела отличия. Толщина тромботических масс у гепаринизированных животных, получивших ФМ, была значительно меньше и была сопоставима по значению с группой № 1. Наблюдаемый фибрин, как правило, не имел фибриллярную структуру, а в тромботических массах было отмечено наличие многочисленных тромбоцитов, тогда как их количество в просветах сосудов рядом с раневой поверхностью значительно уменьшалось. Там же наблюдались гемолизированные эритроциты.

В группе № 7, получившей ФМ на фоне активации фибринолиза, при микроскопии раневой поверхности определялись наиболее выраженные из всех сравниваемых групп тромботические отложения с заметным присутствием в их составе не только эритроцитов, но и фибриновых образований. При этом число тромбоцитов, как и в группе № 4, в просветах сосудов рядом с раневой поверхностью значительно снижалось.

Данное обстоятельство, на наш взгляд, свидетельствует о ведущей роли сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза в механизме кровоостанавливающего эффекта экзогенного ФМ.

Заключение

Сопоставление интенсивности кровопотери и морфологической картины в области дозированной раны печени после применения ФМ, на фоне введения гепарина или стрептокиназы позволило отследить закономерности тромбообразования в ране, в том числе при использовании известных системных гемостатиков (соответственно, протамина сульфата, транексамовой кислоты) и потенциально нового препарата этой группы – фибрин-мономера. Есть основания предположить, что последний реализует свою местную кровоостанавливающую функцию не самостоятельно, а в кооперации с тромбоцитами, что требует дальнейших исследований в этом направлении.

Работа поддержана грантом РФФИ на реализацию научного проекта № 18-415-220001

конкурса р_а – Конкурс проектов фундаментальных научных исследований 2018 года, фирмой ООО «Технология-Стандарт» (г. Барнаул) и ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Барнаул).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Hoffman M., Monroe D.M. A Cell-based Model of hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;85(6): 958-965. DOI: 10.1055/s-0037-1615947

2. Бутылин А.А., Пантелеев М.А., Атауллаханов Ф.И. Пространственная динамика свертывания крови. *Российский химический журнал*. 2007;51(1): 45-50.

3. Зубаиров Д.М. *Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования*. Казань: ФЭН; 2000: 367.

4. Луговской Э.В., Макогоненко Е.М., Комисаренко С.В. *Молекулярные механизмы образования и разрушения фибрина: физико-химический и иммунохимический анализ*. Киев: Наукова думка; 2013: 229.

5. Weisel J.W., Litvinov R.I. Fibrin formation, structure, and properties. *Subcell Biochem*. 2017;82: 405-456. DOI: 10.1007/978-3-319-49674-0_13

6. Момот А.П., Вдовин В.М., Шахматов И.И., Толстокоров И.Г., Орехов Д.А., Шевченко В.О., Лычёва Н.А., Кудинов А.В., Белозерская Г.Г., Киселев В.И. Системные гемостатические и протромботические эффекты фибрин-мономера в эксперименте при дозированной травме печени. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;39 (1): 6-12. DOI: 10.15372/SSMJ20190101

7. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстокоров И.Г., Шевченко В.О., Красюкова В.О., Шахматов И.И., Лычёва Н.А., Белозерская Г.Г. Время-зависимые системные гемостатические эффекты фибрин-мономера при дозированной травме печени. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(2): 257-263. DOI: 10.17816/KMJ2019-257

8. Вдовин В.М., Момот А.П., Красюкова В.О., Толстокоров И.Г., Орехов Д.А., Шевченко В.О., Шахматов И.И., Лычёва Н.А. Системные гемостатические и гемостазиологические эффекты фибрин-мономера при прямом ингибировании тромбина в эксперименте. *Российский физиологический журнал*. 2019;105(2): 207-2015. DOI: 10.1134/S0869813919020109

9. Момот А.П., Вдовин В.М., Орехов Д.А., Лычёва Н.А., Толстокоров И.Г., Шевченко В.О., Красюкова В.О., Шахматов И.И. Профилактика массивных интраоперационных кровотечений, ассоциированных с гепарином, при системном применении фибрин-мономера в эксперименте. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019;63(4): 48-55. DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.48-55

10. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Толстокоров И.Г., Шевченко В.О., Шахматов И.И., Лычёва Н.А., Красюкова В.О. Системные гемостатические и гемостазиологические эффекты низкой дозы фибрин-мономера на фоне действия варфарина в эксперименте. *Тромбоз, гемостаз и реология*. 2019;79 (3): 16-23. DOI: 10.25555/THR.2019.3.0885

11. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Красюкова В.О., Шахматов И.И., Лычева Н. А., Момот Д.А., Чернусь В.Е., Теряев В.В. Минимизация посттравматического кровотечения при тромболитической терапии путем системного введения фибрин-мономера в эксперименте. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(1): 78-86. DOI: 10.21688/1681-3472-2020-1-78-86

12. Park K.J., Kwon E.H., Kim H. J., Kim S.H. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomerin Disseminated Intravascular Coagulation. *Korean J. Lab. Med*. 2011;31(3): 143-147. DOI: 10.3343/kjlm.2011.31.3.143

13. Зербино Д.Д., Лукасевич Л.Л. *Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови: Факты и концепции*. Москва: Медицина; 1989: 256.

14. Кузник Б.И. *Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии*. Чита: Экспресс-издательство; 2010: 832.

15. Кузник Б.И., Стуров В.Г. Левшин Н.Ю., Максимова О.Г., Кудлай Д.А. *Геморрагические и тромботические заболевания и синдромы у детей и подростков*. изд. 2-е, перераб. и доп. Новосибирск: Наука; 2018: 524.

16. Хабриев Р.У. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*. изд. 2-е, перераб. и доп. Москва: Медицина; 2005: 832.

17. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ч. 1. Москва: Гриф и К; 2012: 944.

18. Pragst I., Zeitler S.H., Doerr B., Kaspereit F.J., Herzog E., Dickneite G., van Ryn J. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(9): 1841-1848. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04859.x

19. Lambourne M.D., Eltringham-Smith L.J., Gataiance S., Arnold D.M., Crowther M.A., Sheffield W.P.. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10 (9): 1830-1840. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04863.x

20. Herzog E., Kaspereit F., Krege W., Doerr B., Mueller-Cohrs J., Pragst I. et al. Effective reversal

of edoxaban-associated bleeding with four-factor prothrombin complex concentrate in a rabbit model of acute hemorrhage. *Anesthesiology*. 2015;122(2): 387-398. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000520

21. Момот А.П., Суханова Г.А. Агрегация тромбоцитов, индуцированная фибрин-мономером и ее нарушения при внутрисосудистом свертывании крови. *Гематология и трансфузиология*. 1991;36(11): 25-26.

22. Вдовин В.М., Момот А.П., Орехов Д.А., Бобров И.П., Момот Д.А., Шахматов И.И., Красюкова В.О., Чернусь В.Е., Теряев В.В., Лычева Н.А., Москаленко С.В. Влияние экзогенного фибрин-мономера на гемостатический потенциал и образование фибрина в области дозированной травмы печени в эксперименте. *Российский физиологический журнал*. 2020;106(9): 1132-1143. DOI: 10.31857/S0869813920070092

References

1. Hoffman M., Monroe D.M. A Cell-based Model of hemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2001;85(6): 958-965. DOI: 10.1055/s-0037-1615947

2. Butylin A.A., Panteleev M.A., Ataullakhanov F.I. Spatial dynamics of blood clotting. *Russian Chemistry Journal*. 2007;51(1): 45-50. (In Russ.)

3. Zubairov D.M. *Molecular bases of blood clotting and thrombus formation*. Kazan: FEN; 2000: 367. (In Russ.)

4. Lugovskoy E.V., Makogonenko E.M., Komisarenko S.V. *Molecular mechanisms of fibrin formation and destruction: physicochemical and immunochemical analysis*. Kyiv: Naukova dumka; 2013: 229. (In Russ.)

5. Weisel J.W., Litvinov R.I. Fibrin formation, structure, and properties. *Subcell Biochem*. 2017;82: 405-456. DOI: 10.1007/978-3-319-49674-0_13

6. Momot A.P., Vdovin V.M., Shakhmatov I.I., Tolstokorov I.G., Orekhov D.A., Shevchenko V.O. et al. Systemic hemostatic and prothrombotic effects of fibrin-monomer in experiment with dosed liver injury. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2019;39 (1): 6-12. (In Russ.) DOI: 10.15372/SSMJ20190101

7. Vdovin V.M., Momot A.P., Orekhov D.A., Tolstokorov I.G., Shevchenko V.O., Krasyukova V.O. et al. Time-dependent systemic hemostatic effects of fibrin monomer in controlled liver injury. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2): 257-263. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ2019-257

8. Vdovin V.M., Momot A.P., Krasyukova V.O., Tolstokorov I.G., Orekhov D.A., Shevchenko V.O. et al. Systemic hemostatic and hemostasiological effects of fibrin-monomer in direct thrombin inhibition in the experiment. *Russian Physiological Journal*. 2019;105(2): 207-2015. (In Russ.) DOI: 10.1134/S0869813919020109

9. Momot A.P., Vdovin V.M., Orekhov D.A., Lycheva N.A., Tolstokorov I.G., Shevchenko V.O. et al. Prevention of heparin-associated massive intraoperative bleedings by systemic administration of fibrin monomer in experiment. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2019;63(4): 48-55. (In Russ.) DOI: 10.25557/0031-2991.2019.04.48-55

10. Vdovin V.M., Momot A.P., Orekhov D.A., Tolstokorov I.G., Shevchenko V.O., Shakhmatov I.I. et al. Systemic hemostatic and hemostasiological effects of fibrin monomer in low dose under warfarin action in experiment. *Tromboz, Gemostaz I Reologiya*. 2019;79 (3): 16-23. (In Russ.) DOI: 10.25555/THR.2019.3.0885

11. Vdovin V.M., Momot A.P., Orekhov D.A., Krasyukova V.O., Shakhmatov I.I., Lycheva N. A. et al. Posttraumatic bleeding reduction by systemic administration of fibrin monomer in thrombolytic therapy. *Patologiya krovoobrashcheniya i kardiokhirurgiya*. 2020;24(1): 78-86. (In Russ.) DOI: 10.21688/1681-3472-2020-1-78-86

12. Park K.J., Kwon E.H., Kim H. J., Kim S.H. Evaluation of the Diagnostic Performance of Fibrin Monomerin Disseminated Intravascular Coagulation. *Korean J. Lab. Med*. 2011;31(3): 143-147. DOI: 10.3343/kjlm.2011.31.3.143

13. Zerbino D.D., Lukasevich L.L. *Disseminated intravascular blood clotting: Facts and concepts*. Moscow: Medicina; 1989: 256. (In Russ.)

14. Kuznik B.I. *Cell and molecular mechanisms of regulation of hemostasis system in norm and pathology*. Chita: Ekspress-izdatelstvo; 2010: 832. (In Russ.)

15. Kuznik B.I., Sturov V.G. Levshin N.Yu., Maksimova O.G., Kudlai D.A. *Hemorrhagic and thrombotic diseases and syndromes in children and adolescents*. ed. 2, updated and revised. Novosibirsk: Nauka; 2018: 524. (In Russ.)

16. Khabriev R.U. *Guidance on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances*. ed. 2, updated and revised. Moscow: Medicina; 2005: 832. (In Russ.)

17. Mironov A.N. *Guidelines for conducting preclinical trials of drugs.* P. 1. Moscow: Grif i K; 2012: 944. (In Russ.)

18. Pragst I., Zeitler S.H., Doerr B., Kaspereit F.J., Herzog E., Dickneite G., van Ryn J. Reversal of dabigatran anticoagulation by prothrombin complex concentrate (Beriplex P/N) in a rabbit model. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(9): 1841-1848. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04859.x

19. Lambourne M.D., Eltringham-Smith L.J., Gataiance S., Arnold D.M., Crowther M.A., Sheffield W.P.. Prothrombin complex concentrates reduce blood loss in murine coagulopathy induced by warfarin, but not in that induced by dabigatran etexilate. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10 (9): 1830-1840. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04863.x

20. Herzog E., Kaspereit F., Krege W., Doerr B., Mueller-Cohrs J., Pragst I. et al. Effective reversal of edoxaban-associated bleeding with four-factor

prothrombin complex concentrate in a rabbit model of acute hemorrhage. *Anesthesiology*. 2015;122(2): 387-398. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000520

21. Momot A.P., Sukhanova G.A. Platelet aggregation induced by fibrin monomer and its disorders in intravascular blood clotting. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 1991;36(11): 25-26. (In Russ.)

22. Vdovin V.M., Momot A.P., Orekhov D.A., Bobrov I.P., Momot D.A., Shakhmatov I.I. et al. Influence of exogenous fibrin monomer on hemostatic potential and formation of fibrin in the area of dosed liver injury in experiment. *Russian Physiological Journal*. 2020;106(9): 1132-1143. (In Russ.) DOI: 10.31857/S0869813920070092

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Вдовин Вячеслав Михайлович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566947.
E-mail: erytrab@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-4606-3627

Информация об авторах

Бобров Игорь Петрович, д.м.н., профессор кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656050, г. Барнаул, ул. Юрина, 168Н.
Тел.: (3852) 566945.
E-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-9097-6733

Шахматов Игорь Ильич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566928.
E-mail: iish59@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-0979-8560

Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор кафедры сестринского дела Алтайского государственного медицинского университета; директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул.
656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/2.
Тел.: (3852) 689800.
E-mail: xyzan@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-8413-5484

Поступила в редакцию 18.03.2021
Принята к публикации 02.04.2021

Для цитирования: Вдовин В.М., Бобров И.П., Шахматов И.И., Момот А.П. Морфологические последствия системного применения фибрин-мономера в условиях подавления гемостатического и усиления фибринолитического потенциалов при дозированной травме печени в эксперименте. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;1(21): 74–87.

Citation: Vdovin V.M., Bobrov I.P., Shakhmatov I.I., Momot A.P. Morphological consequences of systemic application of fibrin monomer in conditions of hemostatic potential suppression and fibrinolytic potential amplification in dosed liver injury in experiment. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 74–87. (In Russ.)

УДК 616.24-005.6-092.4: 615.272:615.272.52

АНТИТРОМБОТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СОЧЕТАНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТА И ТРОМБОЛИТИКА В УСЛОВИЯХ ПОРАЖЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА ЛЕГКИХ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ СИСТЕМНОГО ТРОМБОЗА

[1]Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск
[2]Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск

Мадонов П.Г.[1], Ершов К.И.[1], Мишенина С.В.[1], Байкалов Г.И.[1], Чурин А.А.[2], Фёдорова Е.П.[2], Фомина Т.И.[2], Филонова М.В.[2], Удут В.В.[2]

Целью исследования была оценка результатов сочетанного применения антикоагулянта и тромболитика для профилактики развития летального тромбоза сосудов легких. Экспериментальный системный тромбоз вызывался внутривенным введением тромбопластина и подтверждался морфологически. На модели системного тромбоза по параметрам летальности и морфологической картине в сосудах легких оценена эффективность антитромботического действия антикоагулянта Эноксапарин и его сочетанного введения с тромболитиком Тромбовазим. Продолжительность эксперимента 11 суток. Тромбовазим вводился внутрижелудочно 0,5 мл (8 ЕД), Эноксапарин натрия вводился инъекционно подкожно 10 мг/кг/сутки – 0,2 мг/мышь. 3 группы животных: 1 – контрольная (15 животных), в первый день эксперимента в вену хвоста было однократно введено 10 мг/кг тромбопластина; 2 группа – 15 животных, в первый день эксперимента интрагастральное введение Тромбовазима в дозе 350 Ед/кг и подкожная инъекция Эноксапарина в дозе 10 мг/кг, через 4 часа в вену хвоста было однократно введено 10 мг/кг тромбопластина; 3 группа – 15 животных, в первый день подкожная инъекция Эноксапарина в дозе 10 мг/кг, через 4 часа в вену хвоста однократно вводилось 10 мг/кг тромбопластина. В контрольной группе отмечалась гибель четырех животных: трех в течение 30 минут после введения и одного через 24 часа после введения тромбопластина. В группе 2 гибели мышей не наблюдалось. В группе 3 отмечалась гибель двух животных через 24 часа после введения тромбопластина. Сочетанное введение низкомолекулярного гепарина и перорального тромболитика профилактирует летальный исход при экспериментальном тромбозе легочных сосудов.

Ключевые слова: *экспериментальный тромбоз сосудов легких, Тромбовазим, Эноксапарин натрия.*

ANTITHROMBOTIC EFFECTS OF COMBINATION OF ANTICOAGULANT AND THROMBOLYTIC IN CONDITIONS OF LESION OF THE PULMONARY VASCULAR BED IN MODELING SYSTEMIC THROMBOSIS

[1]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk
[2]Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk

P.G. Madonov[1], K.I. Ershov[1], S.V. Mishenina[1], G.I. Baikalov[1], A.A. Churin[2], E.P. Fedorova[2], T.I. Fomina[2], M.V. Filonova[2], V.V. Udut[2]

The research objective was to evaluate the results of combined use of anticoagulant and thrombolytic for the prevention of the development of lethal thrombosis of pulmonary vessels. Experimental systemic thrombosis was caused by intravenous administration of thromboplastin and was confirmed morphologically. The effectiveness of antithrombotic action of the Enoxaparin anticoagulant and its combined introduction with the Trombovazim thrombolytic was assessed on the model of systemic thrombosis by the parameters of lethality and morphological picture in pulmonary vessels. The experiment lasted for 11 days. Trombovazim was administered intragastrically at a dose of 0.5 ml (8 IU), Enoxaparin sodium was injected subcutaneously 10 mg/kg/day: 0.2 mg/mouse. There were 3 groups of animals: group 1 – control (15 animals), on the first day of the experiment, 10 mg/kg of thromboplastin was once injected in the tail vein; group 2 – 15 animals, on the first day of the experiment, intragastric introduction of Trombovazim at a dose of 350 U/kg and subcutaneous injection of Enoxaparin at a dose of 10 mg/kg, after 4 hours, 10 mg/kg of thromboplastin was once injected into the tail vein; group 3 – 15 animals, on the first day, subcutaneous injection of Enoxaparin at

a dose of 10 mg/kg, after 4 hours, 10 mg/kg of thromboplastin was once injected into the tail vein. Four animals were reported to have died in the control group: three within 30 minutes after the administration and one 24 hours after the introduction of thromboplastin. No mouse deaths were observed in group 2. In group 3, two animals were reported to have died 24 hours after the introduction of thromboplastin. Combined administration of low-molecular-weight heparin and oral thrombolytic prevents death in experimental pulmonary vessel thrombosis.
Keywords: *experimental pulmonary vessel thrombosis, Trombovazim, Enoxaparin sodium.*

В последние годы достигнуты большие успехи в профилактике и лечении тромботических заболеваний, но фактические результаты реальной клинической практики этой нозологической группы нельзя считать полностью удовлетворительными, поскольку имеет место быть и высокая летальность, и инвалидизирующие осложнения. Это является своего рода вызовом для экспериментальной и клинической фармакологии в части разработки новых лекарственных препаратов и высокоэффективных терапевтических схем для лечения тромботических заболеваний. Особенно остро эта проблема обозначилась в пандемию COVID-19, когда отмечается большое число локальных и системных венозных тромбозов у больных с респираторным дистресс-синдромом на фоне SARS-CoV-2 [1, 2]. В статье do Espírito Santo DA et al. [3] представлены результаты оценки сублингвальной микроциркуляции in vivo у тринадцати пациентов с тяжелой формой COVID-19, которым требовалась искусственная вентиляция легких. Авторы наблюдали множественные дефекты наполнения внутри микрососудов, свидетельствующие о тромбах в большинстве случаев – 11/13 (85%). Это первая визуализация тромбоза микрососудов у живых пациентов с тяжелой формой COVID-19.

Общеизвестно, что основой разработки новых методов лечения являются доклинические исследования на экспериментальных моделях. Моделью клеточного тромбоза для тестирования потенциальных антитромботических агентов, первично действующих на агрегацию тромбоцитов, является модель Di Minno G. [4]. Однако в этой модели формируется тромбоцитарный тромб, который не является патогномоничным в случае развития тромбоза легочных сосудов и не может считаться оптимальной фармакологической мишенью для воздействия антикоагулянтов и тромболитиков. Существует модификация этой экспериментальной модели, в которой образуется преимущественно фибриновый тромб. Системное тромбообразование вызывается внутривенным введением мышам тромбопластина в дозе 10 мг/кг [5]. Поскольку в «Руководстве по доклиническому изучению новых фармакологических веществ» [6] указана только модель системного тромбоцитарного тромбообразования по Di Minno G., авторы сочли возможным воспользоваться гибридной модификацией вышеуказанных моделей с обязательным морфологическим подтверждением факта системного тромбообразования и поражения сосудистой сети легких.

Цель исследования состояла в оценке эффективности сочетанного введения антикоагулянта и тромболитика для профилактики развития летального тромбоза сосудов легких.

Задачи исследования:

1. Установить параметры летальности лабораторных животных и морфологическую картину в сосудах легких при моделировании системного тромбоза внутривенным введением тромбопластина;
2. На модели системного тромбоза по параметрам летальности и морфологической картине в сосудах легких оценить эффективность антитромботического действия антикоагулянта Эноксапарин и сочетанного введения с тромболитиком Тромбовазим.

Материалы и методы

Объекты исследования. Тромбовазим представляет собой инновационный лекарственный препарат на основе протеолитических ферментов субтилизинов, иммобилизированных на полиэтиленоксиде. В России зарегистрирован в качестве тромболитика для лечения острого инфаркта миокарда (лиофилизат для инфузии) и для лечения венозной недостаточности (капсулы для приема внутрь). Основой фармакодинамики Тромбовазима является прямое фибринолитическое действие на фибриновый каркас и прямое протеолитическое на клеточно-белковый детрит тромба. Энтеральная биодоступность Тромбовазима составляет 18%. Раствор фармацевтической субстанции Тромбовазима (растворитель NaCl 0,9%) вводился внутрижелудочно с помощью металлических зондов с оливой на конце. Приготовление раствора производилось в день эксперимента в максимально короткий срок перед введением. Объем на одно введение составил 0,5 мл (8 ЕД) из расчета 350 Ед/кг.

Эноксапарин натрия – широко известный антикоагулянт из группы низкомолекулярных гепаринов, применяется для лечения и профилактики тромботических заболеваний. Эноксапарин натрия вводился инъекционно подкожно. Доза препарата на каждое животное была 10 мг/кг/сутки – 0,2 мг/мышь. Для данного эксперимента были взяты ампулы с раствором для инъекций Эноксапарина натрия в готовой

лекарственной форме («Эниксум», ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) из расчета масса/объем: 40 мг – 0,4 мл (4000 анти-ХаМЕ). Ампула вскрывалась в день эксперимента в максимально короткий срок перед введением препарата. Из ампулы с использованием «инсулинового» шприца извлекалось 0,2 мл (20 мг) раствора Эноксапарина, вводилось в 100 мл р-ра NaCl 0,9% (полиэтиленовый флакон/контейнер) и осторожно перемешивалось без встряхивания. Каждому животному «инсулиновым» шприцем вводилось 0,2 мл (0,2 мг) подкожно.

Животные. Вид: Mus musculus. Линия/сток: мыши – CDI конвенциональной категории качества. Поставщик: отдел экспериментальных биологических моделей НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга (имеется сертификат здоровья лабораторных животных). Возраст к началу введения: 7-8 недель. Масса к началу введения: 22–28 г. Количество мышей: 45 самцов. Животные содержались в отдельных комнатах вивария, принадлежащих лаборатории лекарственной токсикологии НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга, и кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986); ГОСТ 33216-2014 Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами от 01.07.2016 г.; ГОСТ 33215-2014 Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур от 01.07.2016 г.

Дизайн исследования. Экспериментальное сравнительное исследование в параллельных группах по выраженности антитромботического эффекта сочетанного введения лекарственных препаратов Тромбовазим и Эноксапарин натрия против введения только Эноксапарина. Было сформировано 3 группы животных: 1 группа – контрольная (15 животных). В первый день эксперимента предварительно наркотизированным животным в вену хвоста было однократно введено 10 мг/кг тромбопластина («Технология-стандарт», Россия). 2 группа – 15 животных. В первый день эксперимента животным было осуществлено интрагастральное введение через зонд лекарственного препарата Тромбовазим в дозе 350 Ед/кг и подкожная инъекция Эноксапарина в дозе 10 мг/кг. Через 4 часа (время достижения максимальной концентрации в крови Тромбовазима и Эноксапарина) предварительно наркотизированным животным в вену хвоста было однократно введено 10 мг/кг тромбопластина («Технология-стандарт», Россия). 3 группа – 15 животных. В первый день эксперимента животным была осуществлена подкожная инъекция Эноксапарина в дозе 10 мг/кг. Через 4 часа (время достижения максимальной концентрации Эноксапарина) предварительно наркотизированным животным в вену хвоста однократно вводилось 10 мг/кг тромбопластина («Технология-стандарт», Россия).

Определение параметров летальности проводилось в течение дня во все дни эксперимента в каждой экспериментальной группе. У погибших в течение исследования животных устанавливалось и документировалось время гибели с максимально возможной точностью. Морфологическая оценка тромботического процесса в легких была проведена у каждого животного, принявшего участие в эксперименте. У выживших животных эвтаназия была проведена на 11 сутки. Животные подвергались эвтаназии ингаляцией CO_2.

Извлечение легких для гистологического анализа производилось сразу после некропсии животных. Фиксированные ткани обезвоживали, пропитывали парафином и заливали в парафиновые блоки; с помощью микротома изготавливали тонкие серийные (не более 5 мкм) срезы и окрашивали гематоксилином и эозином. Проводили исследование срезов с помощью световой микроскопии с оценкой и описанием состояния исследуемых тканей [7].

Результаты и обсуждение

Внутривенное введение тромбопластина привело к развитию системного тромбообразования с ярко выраженным тромбозом легочных сосудов у всех животных трех групп. В эксперименте установлены следующие параметры летальности:

1. В контрольной группе животных, которым вводили тромбопластин однократно внутривенно, отмечалась гибель четырех животных: трех самцов в течение 30 минут после введения и одного самца через 24 часа после введения тромбопластина.
2. В группе 2, где проводилось введение ЛП Тромбовазима однократно внутрижелудочно и ЛП Эноксапарина однократно подкожно, затем через 4 часа введение тромбопластина внутривенно однократно, гибели мышей не наблюдалось.
3. В группе 3, где проводилось введение ЛП Эноксапарина подкожно однократно, затем через 4 часа введение тромбопластина внутривенно однократно, отмечалась гибель двух животных через 24 часа после введения тромбопластина.

Осмотр погибших мышей не выявил существенных макроскопических различий между

животными из 1 и 3 групп. Легкие бледно-розовые, слегка вздуты, на поверхности во всех долях темно-красные очаги неправильной формы, размером 1–3 мм. В легких гиперемия, периваскулярные кровоизлияния, большое количество в основном красных тромбов в венах (рисунок 1).

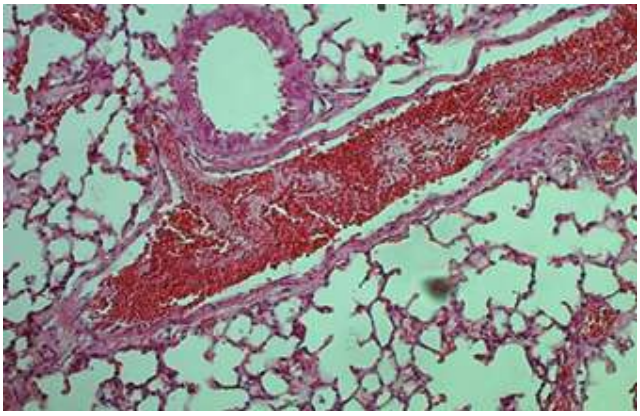


Рисунок 1 – Красный тромб в вене легкого. Мышь № 9, группа 1. Гибель. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение х200.

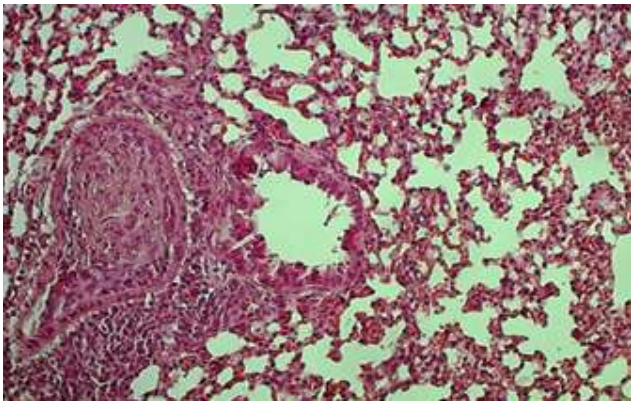


Рисунок 2 – Организация тромба в сосуде легкого. Мышь № 10, группа 1. Некропсия на 11 день эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение х200.

Таким образом, на основании макро- и микроскопического исследования погибших мышей можно считать, что основной причиной гибели животных явился тромбоз легочных сосудов.

При проведении некропсии всех выживших мышей не было обнаружено каких-либо различий в строении внутренних органов животных между исследуемыми группами. У всех животных легкие были светло-розовые с единичными темно-красными очагами неправильной формы, размером 1-2 мм, обнаружено полнокровие межальвеолярных капилляров и очаговые тромбозы, отмечались признаки организации тромбов, т.е. замещение соединительной тканью (рисунок 2).

Во всех группах встречались различных размеров инфаркты легких в стадии организации (рисунок 3).

В отдельных венах отмечались следы асептического аутолиза тромботических масс (рисунок 4).

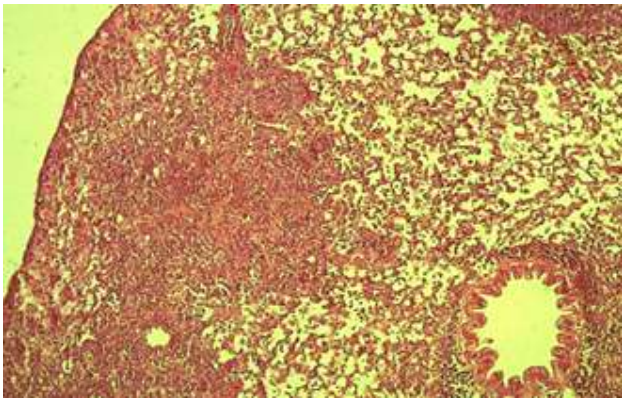


Рисунок 3 – Организация инфаркта легкого. Мышь № 8, группа 3. Некропсия на 11 день эксперимента. Окраска гематоксилином и эозином, увеличение х200.

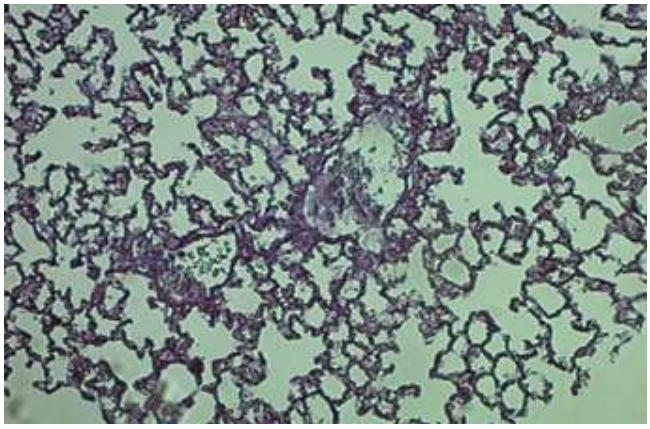


Рисунок 4 – Лизис тромба в вене легкого. Мышь № 5, группа 2. Некропсия на 11 день эксперимента. Окраска по И.П. Шуенинову на фибрин, увеличение х200.

При сравнении между группами исследуемых препаратов инфаркты реже встретились во 2 группе (группа животных, получавших совместно ЛП Тромбовазим и ЛП Эноксапарин) по сравнению с 3 группой (группа животных, получавших только ЛП Эноксапарин). Очевидно, что в проведенном эксперименте лучшие результаты по антитромботической активности демонстрирует сочетанное введение антикоагулянта и тромболитика. С одной стороны, это вполне ожидаемый факт, а с другой – это первые результаты применения прямого фибринолитика/тромболитика Тромбовазима с низкомолекулярным гепарином для ликвидации

легочного тромбоза.

Заключение

В данном эксперименте кроме параметров летальности невозможно установить другие статистически анализируемые величины, характеризующие развитие тромбоза и эффективность антитромботической терапии. Следует сказать, что и в клинических исследованиях тромботических заболеваний жесткими конечными точками являются показатели выживаемости и фатальных осложнений. Поэтому авторы склонны считать, что результаты эксперимента дают основания для продолжения исследований по отработке схем профилактического и лечебного введения Тромбовазима и низкомолекулярных гепаринов, установления их оптимального дозирования.

Результаты этих исследований послужат фундаментом для разработки медицинской технологии профилактики и лечения тромбоза легочных сосудов с использованием низкомолекулярных гепаринов и лекарственного препарата Тромбовазим, например, при коронавирусном остром дистресс-синдроме.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Coccheri S. COVID-19: The crucial role of blood coagulation and fibrinolysis. *Intern. Emerg. Med*. 2020;15(8): 1369-1373. DOI: 10.1007/s11739-020-02443-8

2. Polak S.B., Van Gool I.C., Cohen D., von der Thüsen J.H., van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod. Pathol*. 2020;33(11): 2128-2138. DOI: 10.1038/s41379-020-0603-3

3. Espírito Santo D.A., Lemos A.C.B., Miranda C.H. In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe COVID-19. *J Thromb. Thrombolysis.* 2020;50(4): 790-794. DOI: 10.1007/s11239-020-02245-x

4. DiMinno G., Silver M.J. Mouse Antithrombotic Assay: A Simple Method for the Evaluation of Antithrombotic Agents in vivo. Potentiation of Antithrombotic Activity be Ethyl Alcohol. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1983;225(1): 57-60.

5. Баширова Л.И. Морфологическая оценка экспериментальной модели системного генерализованного тромбоза. *Морфологические ведомости.* 2020;28(2): 74-77. DOI: 10.20340/mv-mn.2020.28(2):74-77

6. Миронов А.Н. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств*. Ч. 1. Москва: Гриф и К; 2013: 459.

7. Меркулов Г.А. *Курс патогистологической техники*. Ленинград: Медицина; 1969: 422.

References

1. Coccheri S. COVID-19: The crucial role of blood coagulation and fibrinolysis. *Intern. Emerg. Med*. 2020;15(8): 1369-1373. DOI: 10.1007/s11739-020-02443-8

2. Polak S.B., Van Gool I.C., Cohen D., von der Thüsen J.H., van Paassen J. A systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Mod. Pathol*. 2020;33(11): 2128-2138. DOI: 10.1038/s41379-020-0603-3

3. Espírito Santo D.A., Lemos A.C.B., Miranda C.H. In vivo demonstration of microvascular thrombosis in severe COVID-19. *J Thromb. Thrombolysis.* 2020;50(4): 790-794. DOI: 10.1007/s11239-020-02245-x

4. DiMinno G., Silver M.J. Mouse Antithrombotic Assay: A Simple Method for the Evaluation of Antithrombotic Agents in vivo. Potentiation of Antithrombotic Activity be Ethyl Alcohol. *J Pharmacol. Exp. Ther.* 1983;225(1): 57-60.

5. Bashirova L.I. The morphological evaluation of the experimental model of systemic generalized thrombosis. *Morphological Newsletter.* 2020;28(2): 74-77. (In Russ.) DOI: 10.20340/mv-mn.2020.28(2):74-77

6. Mironov A.N. *Guidelines for conducting preclinical trials of drugs.* P. 1. Moscow: Grif i K; 2013: 459. (In Russ.)

7. Merkulov G.A. *Course of pathohistological technique*. Leningrad: Medicina; 1969: 422. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Мадонов Павел Геннадьевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск.
630075, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4.
Тел.: +79133798303.
E-mail: pmadonov@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-1093-8938

Информация об авторах

Ершов Константин Игоревич, к.б.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск.
630075, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4.
Тел.: +7 (383) 2360902.
E-mail: kaffarm@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0003-41399-0360

Мишенина Светлана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины Новосибирского государственного медицинского

университета, г. Новосибирск.
630075, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4.
Тел.: +7 (383) 2360902.
E-mail: m-svetlana@ngs.ru
https://orcid.org/0000-0001-8377-7648

Байкалов Герман Игоревич, аспирант кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины Новосибирского государственного медицинского университета, г. Новосибирск.
630075, г. Новосибирск, ул. Залесского, 4.
Тел.: +7 (383) 2360902.
E-mail: kaffarm@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-5445-9920

Чурин Алексей Александрович, д.м.н., заведующий отделом лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск.
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3.
Тел.: (3822) 418375.
E-mail: pharm@tnimc.ru
https://orcid.org/0000-0002-6088-7286

Фёдорова Елена Павловна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск.
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3.
Тел.: (3822) 418375.
E-mail: pharm@tnimc.ru
https://orcid.org/0000-0001-6788-964X

Фомина Татьяна Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск.
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3.
Тел.: (3822) 418375.
E-mail: pharm@tnimc.ru
https://orcid.org/0000-0002-9863-9464

Филонова Мария Васильевна, лаборант-исследователь лаборатории лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск.
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3.
Тел.: (3822) 418375.
E-mail: pharm@tnimc.ru

Удут Владимир Васильевич, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заместитель директора по научной и лечебной работе, заведующий лабораторией физиологии, молекулярной и клинической фармакологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск.
634028, г. Томск, пр. Ленина, 3.
Тел.: (3822) 418375.
E-mail: pharm@tnimc.ru
https://orcid.org/0000-0002-3829-7132

Поступила в редакцию 29.03.2021
Принята к публикации 09.04.2021

Для цитирования: Мадонов П.Г., Ершов К.И., Мишенина С.В., Байкалов Г.И., Чурин А.А., Фёдорова Е.П. и др. Антитромботические эффекты сочетания антикоагулянта и тромболитика в условиях поражения сосудистого русла легких при моделировании системного тромбоза. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;1(21): 88–93.

Citation: Madonov P.G., Ershov K.I., Mishenina S.V., Baikalov G.I., Churin A.A., Fedorova E.P. et al. Antithrombotic effects of combination of anticoagulant and thrombolytic in conditions of lesion of the pulmonary vascular bed in modeling systemic thrombosis. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 88–93. (In Russ.)

УДК 615.324:615.272:616.613-003.7

О РОЛИ ПРЯМОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ АКТИВНОСТИ В МЕХАНИЗМЕ АНТИЛИТОГЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ТРИПЕПТИДА LEU-ILE-LYS

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2]Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск

Жариков А.Ю.[1,2], Мазко О.Н.[1], Макарова О.Г.[1], Госсен И.Е.[1], Якушев Н.Н.[1], Жарикова Г.В.[1]

Установлено, что трипептид Leu-Ile-Lys обладает выраженным антилитогенным эффектом, который, предположительно, носит мембранотропный характер. Вероятно, он может быть обусловлен прямым антиоксидантным действием трипептида. Теоретические расчеты количественных отношений между структурой и активностью Leu-Ile-Lys подтверждают такую возможность. Мы решили изучить прямой антиоксидантный эффект трипептида Leu-Ile-Lys, чтобы оценить его вклад в механизм антилитогенного действия. Цель исследования – изучить влияние трипептида Leu-Ile-Lys на общую антиоксидантную активность и общую прооксидантную активность в условиях in vitro.

Материалы и методы. Использовались субстанции трипептида Leu-Ile-Lys и дипептида карнозин (препарат сравнения). Изготавливались их растворы в концентрациях 2, 4 и 8 мг/мл. Определялась общая антиоксидантная (ОАА) и общая прооксидантная активность (ОПА) in vitro. ОАА определяли по способности угнетать Fe2+/аскорбат-индуцированное окисление ТВИН-80. ОПА оценивали по интенсивности окраски продуктов взаимодействия ТВИН-80 с тиобарбитуровой кислотой.

Результаты и обсуждение. Установлено, что ОАА карнозина последовательно возрастала в 6,9 раза, а ОПА последовательно снижалась в 6,7 раза. ОАА трипептида Leu-Ile-Lys увеличивалась в 2–2,8 раза при сопутствующем увеличении ОПА в 2,3–4,9 раза. Для всех разведений ОАА трипептида статистически значимо уступала уровню карнозина, а ОПА в разведениях 4 и 8 мг/мл статистически значимо превышала уровень карнозина. По-видимому, прямое антиоксидантное действие трипептида Leu-Ile-Lys незначительно и не может объяснить его антилитогенное действие.

Заключение. В сравнении с карнозином трипептид Leu-Ile-Lys обладает незначительным прямым антиоксидантным эффектом.

***Ключевые слова**: трипептид Leu-Ile-Lys, прямой антиоксидантный эффект, механизм антилитогенного действия.*

ON THE ROLE OF DIRECT ANTIOXIDANT ACTIVITY IN THE MECHANISM OF ANTI-LITHOGENIC ACTION OF TRIPEPTIDE LEU-ILE-LYS

[1]Altai State Medical University, Barnaul
[2]Scientific-Research Institute of Physiology and Basic Medicine, Novosibirsk

A.Yu. Zharikov[1,2], O.N. Mazko[1], O.G. Makarova[1], I.E. Gossen[1], N.N. Yakushev[1], G.V. Zharikova[1]

Tripeptide Leu-Ile-Lys has been found to have a pronounced anti-lithogenic effect, which is presumably membrane trophic in nature. It can probably be due to the direct antioxidant action of the tripeptide. Theoretical calculations of the quantitative relationship between Leu-Ile-Lys structure and activity confirm this possibility. We decided to study the direct antioxidant effect of the tripeptide Leu-Ile-Lys to assess its contribution to the mechanism of anti-lithogenic action. The research objective was to study the effect of the tripeptide Leu-Ile-Lys on total antioxidant status and total prooxidant status under in vitro conditions.

Materials and methods. Tripeptide Leu-Ile-Lys and dipeptide carnosine (comparison drug) substances were used. Their solutions were made in concentrations of 2, 4 and 8 mg/ml. Total antioxidant (TAS) and total prooxidant (TPS) statuses were determined in vitro. TAS was determined by the ability to inhibit FE2+/ascorbate-induced oxidation of Tween-80. TPS was evaluated by the intensity of staining of products of Tween-80 interaction with thiobarbituric acid.

Results and discussion. It was found that carnosine TAS consistently increased by 6.9 times, and TPS consistently decreased by 6.7 times. Tripeptide Leu-Ile-Lys TAS increased by 2–2.8 times with a concomitant increase in TPS by 2.3–4.9 times. For all dilutions, tripeptide TAS was statistically significantly inferior to carnosine levels, and TPS in dilutions of 4 and 8 mg/ml statistically significantly exceeded carnosine levels. Apparently, the direct antioxidant

effect of tripeptide Leu-Ile-Lys is negligible and cannot explain its anti-lithogenic effect.
Conclusion. In comparison with carnosine, tripeptide Leu-Ile-Lys has a minor direct antioxidant effect.
***Keywords**: tripeptide Leu-Ile-Lys, direct antioxidant effect, mechanism of anti-lithogenic action.*

Ранее в экспериментах на животных нами был выявлен выраженный антилитогенный эффект трипептида Leu-Ile-Lys при 6-недельном оксалатном нефролитиазе [1, 2]. Затем данный эффект был подтвержден в условиях хронического 16-недельного экспериментального оксалатного нефролитиаза [3].

Исходя из полученных данных биохимического исследования функций почек подопытных крыс в указанных экспериментах, возникло предположение, что механизм антилитогенного эффекта трипептида может быть напрямую или косвенно обусловлен его мембранотропным действием, на что в том числе указывало снижение концентрации в почках тиобарбитуратреактивных продуктов – основного продукта перекисного окисления мембранных фосфолипидов [1].

Не исключено, что это могло происходить вследствие прямого антиоксидантного эффекта трипептида Leu-Ile-Lys. Возможность наличия такого эффекта имеет расчетное подтверждение. Так, расчеты количественных отношений между структурой и активностью (QSAR) для потенциальных антиоксидантных трипептидов показали, что структура пептида Leu-Ile-Lys имеет положительный антиоксидантный потенциал, а именно: условный вклад аминокислоты лейцин в положении 1 составил плюс 0,05, аминокислоты изолейцин в положении 2 – плюс 0,4, аминокислоты лизин в положении 3 – минус 0,1 [4].

Учитывая вышесказанное, мы решили изучить прямое влияние трипептида Leu-Ile-Lys на активность процесса свободнорадикального окисления, чтобы оценить его вклад в механизм антилитогенного действия пептида.

Таким образом, цель исследования – изучить влияние трипептида Leu-Ile-Lys на общую антиоксидантную активность и общую прооксидантную активность в условиях in vitro.

Материалы и методы

Для проведения экспериментов была использована субстанция трипептида Leu-Ile-Lys, полученная методом химического синтеза на предприятии SHANGHAI APEPTIDE CO., LTD (г. Шанхай, Китайская народная республика) при посредничестве ЗАО «Эвалар». Чистота образца составила не менее 98%. В качестве препарата сравнения использовали карнозин – дипептид Ala-His с широко известными свойствами прямого пептидного антиоксиданта [5, 6]. Субстанция карнозина с чистотой не менее 98% была получена от ЗАО «Эвалар».

Для каждого пептида были приготовлены растворы в трех разведениях с концентрациями 2 мг/мл, 4 мг/мл и 8 мг/мл. Это растворы использовались для изучения общей антиоксидантной активности и общей прооксидантной активности в условиях in vitro.

Общую антиоксидантную активность (ОАА) определяли по способности пептида угнетать Fe^{2+}/аскорбат-индуцированное окисление ТВИН-80. Суммарный показатель концентрации всех прооксидантов и свободно-радикальных метаболитов, общую прооксидантную активность (ОПА) оценивали по интенсивности окраски флуоресцентного комплекса, образующегося при взаимодействии продуктов перекисного окисления ТВИН-80 с тиобарбитуровой кислотой [7, 8]. Для всех растворов измерения проводили на 20 образцах. По итогам измерений рассчитывали индекс соотношения ОАА/ОПА.

Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием компьютерной программы STATISTICA 13.3.1. (лицензия JPZ906I448517FAACD-K). Результаты исследований представлены медианой и интерквартильным размахом (Me (25%;75%)). Статистические сравнения между группами проводили с использованием непараметрического U-критерия Манна-Уитни [9].

Результаты и обсуждение

Проведенные эксперименты показали, что препарат сравнения карнозин, как и ожидалось, продемонстрировал выраженные свойства прямого антиоксиданта (рисунок 1). Так, в концентрации раствора карнозина 2 мг/мл ОАА составила 10,0 (7,3;12,3) %, а ОПА – 41,0 (39,0;44,4) %. Индекс ОАА/ОПА=0,24. При увеличении концентрации карнозина в растворе в 2 раза его ОАА увеличилась в 4 раза и составила 40,7 (28,9;51,9) %. ОПА при этом, напротив, уменьшилась в 2,2 раза до значения 18,7 (10,0;26,0) %. Индекс ОАА/ОПА=2,2. В максимальной концентрации (8 мг/мл) ОАА раствора карнозина равнялась 68,9 (67,7;70,1) %, ОПА – 6,1 (3,8;7,9) %. Индекс ОАА/ОПА=11,3.

Как показано на рисунке 2, ОАА раствора трипептида Leu-Ile-Lys в концентрации 2 мг/мл составила 6,5 (6,2;7,6) %, что было меньше, чем у раствора карнозина, в 1,5 раза ($p=0,008$). ОПА равнялась 12,5 (6,1;17,2) %, уступая уровню препарата сравнения в 3,3 раза ($p<0,001$). Индекс ОАА/ОПА для раствора трипептида Leu-Ile-Lys в концентрации 2 мг/мл составил 0,52. ОАА раствора трипептида Leu-Ile-Lys в концентрации

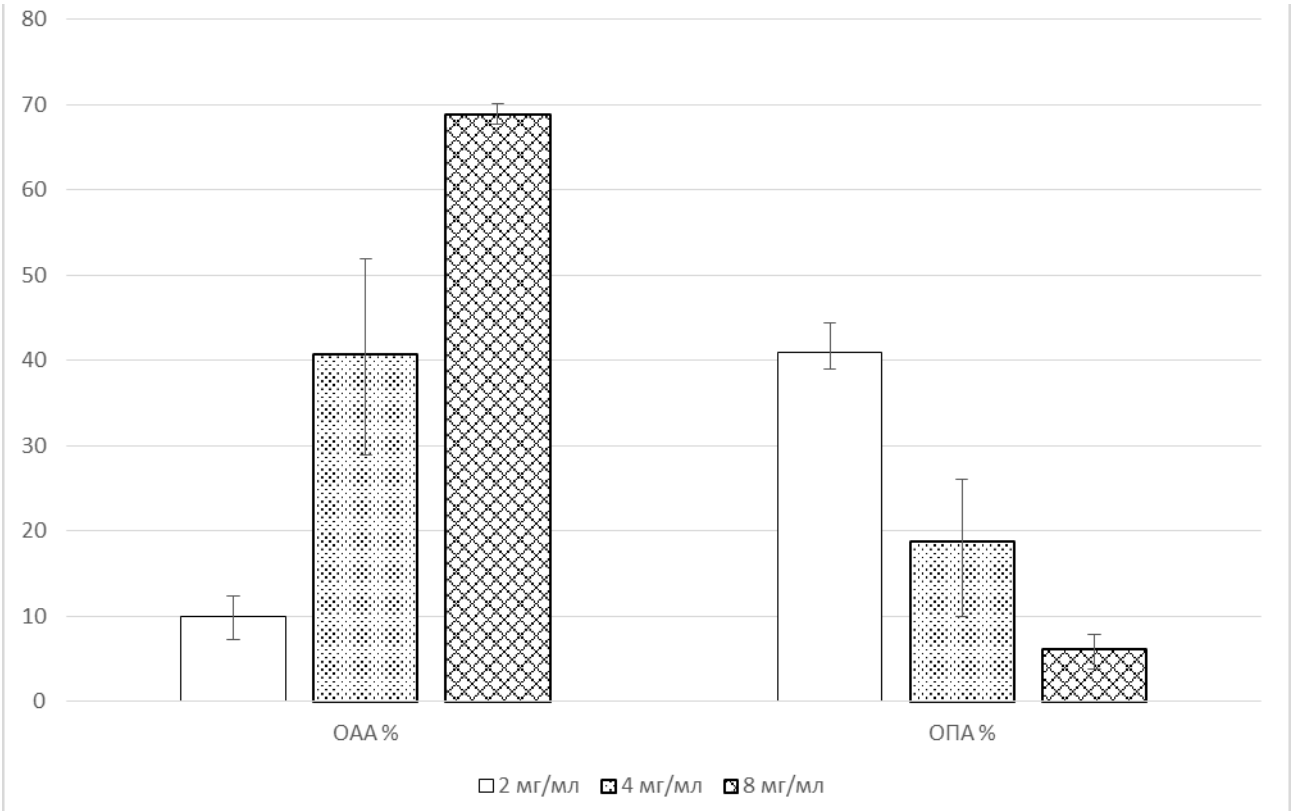


Рисунок 1 – Динамика общей антиоксидантной активности и общей прооксидантной активности растворов карнозина. «Легенда»: по горизонтальной оси – название показателя и единицы измерения. По вертикальной оси – значение показателя. Значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

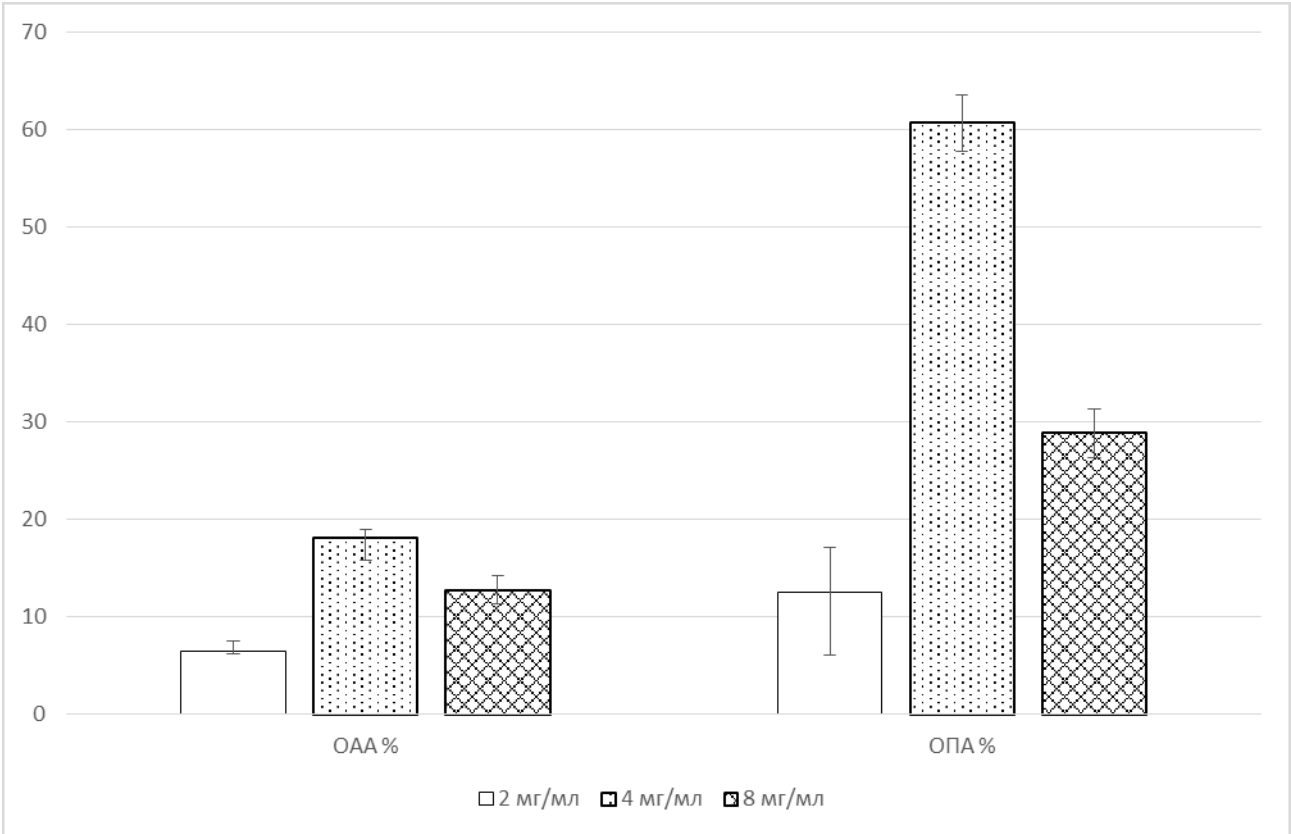


Рисунок 2 – Динамика общей антиоксидантной активности и общей прооксидантной активности растворов трипептида Leu-Ile-Lys. «Легенда»: по горизонтальной оси – название показателя и единицы измерения. По вертикальной оси – значение показателя. Значения представлены в виде медианы и интерквартильного размаха.

4 мг/мл увеличилась в 2,8 раза и составила 18,1 (15,8;19,0) %, что, однако, было ниже уровня препарата сравнения в 2,2 раза (p<0,001). При этом у раствора трипептида существенно возросла и ОПА, составив 60,8 (57,8;63,6) %, что превышало величину данного показателя у карнозина в 3,3 раза (p<0,001). Индекс ОАА/ОПА=0,30. В концентрации 8 мг/мл ОАА раствора трипептида Leu-Ile-Lys несколько снизилась и равнялась 12,7 (11,4;14,2) %, уступая уровню препарата сравнения уже в 5,4 раза (p<0,001). ОПА раствора трипептида при этом также снизилась (28,9 (26,3;31,3) %), но по-прежнему превышала ОПА раствора карнозина – в 4,7 раза (p<0,001). Индекс ОАА/ОПА=0,44.

Заключение

В результате проведенных экспериментов установлено, что по мере увеличения концентрации раствора карнозина его ОАА последовательно и выраженно возрастала, а ОПА столь же последовательно и выраженно снижалась. Как следствие, наблюдалось значительное увеличение индекса ОАА/ОПА более 1, что свидетельствует о преобладании антиоксидантных свойств над прооксидантными. Это хорошо согласуется с известными свойствами карнозина как мощного прямого антиоксиданта и подтверждает корректность использования его в качестве препарата сравнения.

На этом фоне характер влияния трипептида Leu-Ile-Lys на ОАА и ОПА в условиях in vitro отличался. Так, наблюдалось некоторое увеличение ОАА при росте концентрации пептида в растворе, однако оно было менее выражено, чем у карнозина. Кроме того, рост ОАА сопровождался ростом и ОПА. По всей видимости, свойства прямого неферментного антиоксиданта у трипептида Leu-Ile-Lys не столь выражены, в связи с чем зафиксированные ранее благоприятные изменения в картине оксидативного стресса в почках при нефролитиазе на фоне лечения изучаемым трипептидом, вероятно, были обусловлены косвенным влиянием на системы антиоксидантной защиты клеток, характер которого еще предстоит изучать.

Отметим также, что фармакодинамика антилитогенного эффекта трипептида Leu-Ile-Lys, вполне возможно, в большей степени базируется на механизмах, не связанных с его антирадикальной активностью. Так, например, важную роль может играть выраженное снижение пересыщения мочи литогенными ионами кальция, обнаруженное нами в предыдущих экспериментах [2]. Разумеется, данные предположения нуждаются в детальном изучении, на что и будут направлены дальнейшие исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Жариков А.Ю., Якушев Н.Н., Жарикова Г.В., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Лепилов А.В., Бобров И.П. Влияние трипептида Leu-Ile-Lys на течение экспериментального оксалатного нефролитиаза. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицине.* 2019;167(6): 704-708.

2. Жариков А.Ю., Якушев Н.Н., Жарикова Г.В. *Фармакологическое средство для лечения мочекаменной болезни* Пат. РФ № 2679120; опубл. 06.02.2019.

3. Жариков А.Ю., Якушев Н.Н., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Лепилов А.В., Бобров И.П., Жарикова Г.В., Киселев В.И. Опыт применения трипептида LEU-ILE-LYS для экспериментальной терапии хронического 16-недельного оксалатного нефролитиаза у крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицине.* 2020;169(2): 197-202.

4. Chen N., Chen JI., Yao B., Zhengguo Li. QSAR Study on Antioxidant Tripeptides and the Antioxidant Activity of the Designed Tripeptides in Free Radical Systems. *Molecules*. 2018; 3(6): 1407. DOI: 10.3390/molecules23061407

5. Ярыгина Е.Г., Прокопьева В.Д., Бохан Н.А. Окислительный стресс и его коррекция карнозином. *Успехи современного естествознания*. 2015; 4: 106-113.

6. Boldyrev A.A., Aldini G., Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev*. 2013;93(4): 1803-1845. DOI: 10.1152/physrev.00039.2012.

7. Волобой Н.Л., Зверев Я.Ф., Брюханов В.М., Талалаева О.С., Замятина С.В., Зяблова О.Н., Смирнов И.В. Антиоксидантный и прооксидантный эффекты арбутина и гидрохинона в эксперименте in vitro. *Бюллетень сибирской медицины*. 2011;10(5): 41-44.

8. Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Жариков А.Ю., Талалаева О.С. *Методы доклинического (экспериментального) исследования влияния лекарственных средств на функцию почек.* Новосибирск. АИ Гео; 2013: 84.

9. Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. *Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии*. Казань: Медицина; 2006: 374.

References

1. Zharikov A.Yu., Yakushev N.N., Zharikova G.V., Mazko O.N., Makarova O.G., Lepilov A.V., Bobrov I.P. Influence of Leu-Ile-Lys tripeptide on experimental oxalate nephrolithiasis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2019;167(6): 704-708. (In Russ.)

2. Zharikov A.Yu., Yakushev N.N., Zharikova G.V. *Pharmacological agent for the treatment of*

urolithiasis. Patent of the RF No. 2679120; publication date 06.02.2019.

3. Zharikov A.Yu., Yakushev N.N., Mazko O.N., Makarova O.G., Lepilov A.V., Bobrov I.P. et al. Experience with tripeptide Leu-Ile-Lys for experimental therapy of chronic 16-week oxalate nephrolithiasis in rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2020;169(2): 197-202. (In Russ.)

4. Chen N., Chen JI., Yao B., Zhengguo Li. QSAR Study on Antioxidant Tripeptides and the Antioxidant Activity of the Designed Tripeptides in Free Radical Systems. *Molecules*. 2018; 3(6): 1407. DOI: 10.3390/molecules23061407

5. Yarygina E.G., Prokopyeva V.D., Bokhan N.A. Oxidative stress and its correction with carnosine. *Advances in Current Natural Sciences*. 2015; 4: 106-113. (In Russ.)

6. Boldyrev A.A., Aldini G., Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev*. 2013;93(4): 1803-1845. DOI: 10.1152/physrev.00039.2012.

7. Voloboy N.L., Zverev Ya.F., Bryukhanov V.M., Talalaeva O.S., Zamyatina S.V., Zyablova O.N., Smirnov I.V. Antioxidant and prooxidant effects of arbutin and hydroquinone in the experiment in vitro. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011;10(5): 41-44. (In Russ.)

8. Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V. Zharikov A.Yu., Talalaeva O.S. *Methods of preclinical (experimental) research of the effect of medicines on renal function.* Novosibirsk. AI Geo; 2013: 84. (In Russ.)

9. Khafiziyanova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. *Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology.* Kazan: Medicina; 2006: 374. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул; Научно-исследовательский институт физиологии и фундаментальной медицины, г. Новосибирск.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: +79130825477.
E-mail: zharikov_a_y@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-4884-220X

Информация об авторах

Мазко Олеся Николаевна, к.б.н., доцент кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 566891.
E-mail: olesia.mazko@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-7299-4516

Макарова Олеся Геннадьевна, к.фарм.н., доцент кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пер. Некрасова, 65.
Тел.: (3852) 566893.
E-mail: olesia552@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-7771-9468

Госсен Иван Егорович, к.м.н., доцент кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 566891.
E-mail: gossen@agmu.ru

Якушев Николай Николаевич, к.м.н., доцент кафедры фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 566891.
E-mail: yakushevnn@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-4059-569X

Жарикова Ганна Викторовна, к.б.н., преподаватель кафедры общей и биологической химии, клинической лабораторной диагностики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: (3852) 566938.
E-mail: ganna1704@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-3227-2348

Поступила в редакцию 08.02.2021
Принята к публикации 26.03.2021

Для цитирования: Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Якушев Н.Н., Жарикова Г.В. О роли прямой антиоксидантной активности в механизме антилитогенного действия трипептида Leu-Ile-Lys. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;1(21): 94–98.

Citation: Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G., Gossen I.E., Yakushev N.N., Zharikova G.V. On the role of direct antioxidant activity in the mechanism of anti-lithogenic action of tripeptide Leu-Ile-Lys. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 94–98. (In Russ.)

УДК 615.324: 615.28

ОЦЕНКА ПРОТИВОМИКРОБНОЙ АКТИВНОСТИ БИОПОЛИМЕРОВ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА, ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫХ НЕРАСТВОРИМЫМИ СОЕДИНЕНИЯМИ МЕТАЛЛОВ

Алтайский государственный университет, г. Барнаул

Семенихина Н.М., Васько Е.Е., Абрамова К.Е., Кульбакина И.И., Халимов Р.И.

Лекарственная устойчивость является главным вызовом современной медицинской микробиологии и заставляет врачебное сообщество обращать внимание на нетрадиционные или считавшиеся устаревшими способы борьбы с инфекциями. Цель данного исследования – оценить противомикробное действие гелей на основе коллоидного хитозана и золей гидрофосфатов серебра и меди (II) в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также дрожжевых грибков. В статье приведены данные о минимальных ингибирующих концентрациях нескольких комбинаций хитозана с гидрофосфатами серебра и меди, а также экспериментальные данные об эффективности препаратов сравнения (гентамицин и амфотерицин В). В данной работе было продемонстрировано синергетическое действие хитозана высокой молекулярной массы и нерастворимых соединений серебра, а также эффективность комбинированной композиции на основе солей меди и хитозана в отношении резистентного штамма дрожжевых грибков. В результате установлено, что исследуемые композиции на основе хитозана и нерастворимых соединений металлов обладают выраженной биологической активностью, что предполагает их потенциальную применимость в качестве противомикробных средств.

Ключевые слова: *антибактериальная активность, гидрогели, хитозан, нерастворимые соединения металлов.*

EVALUATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF CHITOSAN-BASED BIOPOLYMERS FUNCTIONALIZED BY INSOLUBLE METAL COMPOUNDS

Altai State University, Barnaul

N.M. Semenikhina, E.E. Vas'ko, K.E. Abramova, I.I. Kul'bakina, R.I. Khalimov

Drug resistance is the main challenge of modern medical microbiology and forces the medical community to pay attention to unconventional or considered obsolete ways of dealing with infections. The purpose of this study was *to assess the antimicrobial effect of gels based on colloidal chitosan and silver and copper (II) hydrophosphate sols towards gram-positive and gram-negative bacteria, as well as yeast fungi. The article presents data on minimum inhibitory concentrations of several combinations of chitosan with silver and copper hydrophosphates, as well as experimental data on the effectiveness of comparison drugs (gentamycin and amphotericin B). This paper demonstrated the synergetic effect of chitosan of high molecular weight and insoluble silver compounds, as well as the efficiency of a combination composition based on salts of copper and chitosan towards the resistant strain of yeast fungi. As a result, it has been established that the studied compositions based on chitosan and insoluble metal compounds have a pronounced biological activity, which suggests their potential applicability as antimicrobial agents.*

Keywords: *antibacterial activity, hydrogels, chitosan, insoluble metal compounds.*

Несмотря на успехи медицины, при хирургических вмешательствах существует риск развития бактериальных инфекций. Это особенно актуально при трансплантации органов, поскольку использование иммуносупрессоров не только увеличивает риск инфицирования хирургической раны, но и повышает вероятность развития оппортунистических инфекций. В свою очередь, риск развития инфекции влияет на выбор протокола иммуносупрессии [15].

Использование материалов с антибактериальными свойствами является одним из лучших решений данной проблемы. Одним из таких материалов является хитозан [3]. Хитозан привлек значительный интерес благодаря уникальному сочетанию свойств, таких как биосовместимость, биодеградируемость, антибактериальная активность и способность образовывать комплексные соединения. Существуют возможности для применения хитозана в различных областях, например, биотехнологии [12], фармации [6], косметике [9], пищевой промышленности [4] и очистке сточных вод [14]. Несмотря на наличие антибактериальной активности, хитозан не обеспечивает должной степени подавления роста бактерий, поэтому

для повышения его антибактериальной активности был получен ряд производных хитозана с различными ионами металлов [5, 7, 16].

Ряд исследований указывает, что производные хитозана с различными модификациями в комплексе с ионами металлов проявляют более высокую антибактериальную активность, чем любой компонент, действующий самостоятельно. Наночастицы хитозана и серебра действуют синергически против двух штаммов *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) [5]. Madhumathi с коллегами протестировали комплекс из хитина и наночастиц серебра для заживления ран. Данные композиты оказали бактерицидное действие в отношении *S. aureus* и *Escherichia coli* (*E. coli*) и вызывали повышение свертываемости крови [11]. В работе Revathi был успешно синтезирован биокомпозитный материал на основе хитозана и ионов меди, антибактериальная активность которого была протестирована на штаммах *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), *E. coli* и *Klebsiella aerogenes* (*K. aerogenes*) [14]. Также доказана антибактериальная активность высокомолекулярного хитозана в отношении бактерий рода *Proteus* [1]. Каркасы, состоящие из хитозана, с включенным мезопористым силикатом цинка также проявляли антибактериальное действие в отношении золотистого стафилококка (*S. aureus*). Включение силиката цинка в матрицу хитозановых скаффолдов улучшило пористость, скорость деградации и биоминерализацию [8].

Помимо антибактериальной активности изучается также противогрибковая активность хитозана и его способность подавлять образование биопленок патогенными и условно-патогенными грибками, в частности, *Candida parapsilosis* и *Candida krusei*. Было обнаружено, что использование хитозана быстро уменьшало колонизированные грибками области [10]. Результаты других исследований показывают, что эффект выше для нанокомпозита медь-серебро-хитозан, который оказал значительное влияние на рост *Candida albicans* в лабораторных условиях по сравнению с другими наночастицами [2].

Комплексы хитозана с ионами металлов демонстрируют ярко выраженное антибактериальное и некоторое противогрибковое действие. Поэтому ученые стремятся разработать и охарактеризовать все новые композитные комплексы.

Цель работы: изучить потенциальную антибактериальную и противогрибковую активность разработанных гидрогелей на основе хитозана и его производных на основе фосфатов серебра и меди (II) в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, а также грибов.

Материалы и методы

Объектом исследования послужили гидрогели на основе хитозана. В работе использовали хитозан высокого молекулярного веса со степенью деацетилирования 75% (Aldrich, США), сульфат меди (II) пятиводный чда (Sigma, США), нитрат серебра хч (Россия), гидрофосфат натрия хч (Россия) и раствор коллагена 1 типа из хвостов крыс («БиолоТ», Россия). Получение гелей проводили путем смешивания раствора хитозана в 1% уксусной кислоте со свежеприготовленным золем осадка гидрофосфата серебра или меди (II) с концентрацией 0,01 М. После гомогенизации полученные вязкие смеси подвергали деацетилированию 10% раствором гидроксида натрия, что приводило к образованию плотных гелей с постоянной формой. Эмпирическим путем был определен оптимальный диапазон концентраций хитозана для формирования гелей с желаемыми свойствами.

В дальнейших исследованиях биологической активности использовались гели, включавшие 2,5% хитозана, 0,005 М гидрофосфата серебра или меди (II), а также 2,5 мг/мл гидролизата коллагена.

Гидролизат коллагена получали путем ферментативного разрушения коллагена 1 типа из хвостов крыс. Раствор коллагена смешивали с раствором трипсина в соотношении 2:1 и нагревали на водяной бане в течение 30 минут при температуре 50°С. Затем температуру повышали до 100°С и кипятили раствор в течение 15 минут для инактивации трипсина. Итоговая расчетная концентрация аминокислот и олигопептидов в полученном гидролизате составляла 5 мг/мл.

Оценку антибактериальных свойств гидрогелей проводили на первичных культурах микроорганизмов – пекарских дрожжах (*S. cerevisiae*), кишечной палочке (*E. coli*) и сапрофитном стафилококке (*S. aureus*). Данный выбор модельных микроорганизмов обусловлен необходимостью изучения противомикробной активности разработанной композиции в отношении грибков, а также грамположительных и грамотрицательных бактерий. Культуру дрожжей получали путем посева образца кулинарных пекарских дрожжей на бульон Сабуро для селективного выделения грибков. Культуры кишечной палочки и стафилококков получали путем посева на селективные среды – среду Эндо и стафилококковый агар – с последующим пересевом на жидкую среду Мюллера-Хинтона.

В исследовании активности против каждого вида возбудителя использовали шесть образцов гелей: Гр I – хитозан; Гр II – хитозан + коллаген; Гр III – хитозан +Ag_2HPO_4; Гр IV – хитозан + Ag_2HPO_4 + коллаген; Гр V – хитозан + $CuHPO_4$; Гр VI – хитозан + $CuHPO_4$ + коллаген. В качестве

препаратов сравнения использовали раствор амфотерицина В для грибков и раствор гентамицина для бактерий. Приготовляли последовательные двукратные (десятикратные в случае гентамицина) разведения гелей и препарата сравнения в питательной среде и засевали 100 мкл инокулята (105 КОЕ/мл).

Результаты и обсуждение

Все исследованные композиции обладали определенным противогрибковым и антибактериальным действием, что было обусловлено присутствием в составе хитозана. Во всех случаях добавление гидролизата коллагена либо не влияло на активность композиции, либо вызывало незначительные и разнонаправленные эффекты (таблица 1).

Таблица 1

Образцы гелей и препараты сравнения в исследовании активности против возбудителей

Исследуемое соединение	Минимальная ингибирующая концентрация, в отношении		
	S. cerevisiae	*E. coli*	*St. aureus*
Гр I – хитозан (без добавок)	63 мг/мл	63 мг/мл	16 мг/мл
Гр II – хитозан + коллаген	125 мг/мл	32 мг/мл	16 мг/мл
Гр III – хитозан + Ag_2HPO_4	32 мг/мл	4 мг/мл	1 мг/мл
Гр IV – хитозан + Ag_2HPO_4 + коллаген	32 мг/мл	4 мг/мл	2 мг/мл
Гр V – хитозан + $CuHPO_4$	4 мг/мл	32 мг/мл	32 мг/мл
Гр VI – хитозан + $CuHPO_4$ + коллаген	8 мг/мл	63 мг/мл	32 мг/мл
Амфотерицин В (препарат сравнения)	250 мг/мл	-	-
Амфотерицин В (данные литературы)*	2 мкг/мл	-	-
Гентамицин (препарат сравнения)	-	100 мкг/мл	100 мкг/мл

Особенная эффективность в отношении грибков наблюдалась у композиций, функционализированных частицами гидрофосфата меди (II). В пересчете на гидрофосфат меди их эффективность приближалась к таковой у известного противогрибкового средства, амфотерицина В, по данным литературы, при этом активность сохранялась даже в отношении штамма, используемого в эксперименте, который продемонстрировал высокую устойчивость к амфотерицину.

Наибольшую эффективность в отношении как грамотрицательных, так и грамположительных бактерий проявили композиции, функционализированные золем гидрофосфата серебра, причем их активность была выше в отношении грамотрицательных стафилококков, что позволяет сделать вывод об их потенциальной эффективности в отношении одного из самых распространенных возбудителей раневых инфекций – золотистого стафилококка.

Заключение

Результаты исследования демонстрируют выраженное взаимное потенцирование противомикробного действия гелей на основе хитозана, функционализированных золями металлов. Данные литературы позволяют предположить, что данное потенцирование связано с повышением проницаемости мембран возбудителей под действием хитозана, что, в свою очередь, приводит к усилению цитотоксичности соединений металлов, входящих в состав изученных композиций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Любимова Л.В. Исследование активности антибактериальных композиций в отношении бактерий рода Proteus. *Новые технологии*. 2020;3: 47-54.

2. Ashrafi M., Bayat M., Mortazavi P., Hashemi S.J., Meimandipour A. Antimicrobial effect of chitosan–silver–copper nanocomposite on Candida albicans. *Journal of Nanostructure in Chemistry*. 2020.10(1): 87-95.

3. Chandrasekaran M., Kim K.D., Chun S.C.

Antibacterial Activity of Chitosan Nanoparticles: A Review. *Processes*. 2020;8(9): 1173.

4. Chien P., Sheu F., Yang F. Effects of edible chitosan coating on quality and shelf life of sliced mango fruit. *Journal of Food Engineering*. 2007;78(1): 225-229.

5. Du W.L., Niu S.S., Xu YL, Xu Z.R., Fan C.L. Antibacterial activity of chitosan tripolyphosphate nanoparticles loaded with various metal ions *Carbohydrate polymers*. 2009;75(3): 385-389.

6. Illum L. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm Res*. 1998;15(9): 1326-31.

7. Jia Z., Shen D., Xu W. Synthesis and antibacterial activities of quaternary ammonium salt of chitosan. *Carbohydr Res.* 2001;22(1): 1-6.

8. Jindal A., Mondal T., Bhattacharya J. An in vitro evaluation of zinc silicate fortified chitosan scaffolds for bone tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;164: 4252-4262.

9. Kumar M.N., Muzzarelli R.A., Muzzarelli C., Sashiwa H., Domb A.J. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives. *Chem Rev*. 2004;104(12): 6017-84.

10. Kvasnickova E., Matatkova O., Cejkova A., Masak J. Evaluation of baicalein, chitosan and usnic acid effect on Candida parapsilosis and Candida krusei biofilm using a Cellavista device. *J Microbiological Methods*. 2015;118: 106-112.

11. Madhumathi K., Sudheesh K.P.T., Abhilash S., Sreeja V., Tamura H., Manzoor K., et al. Development of novel chitin/nanosilver composite scaffolds for wound dressing applications. *J Materials Science: Materials in Medicine*. 2010; 1(2): 807-813.

12. Mao H.Q., Roy K., Troung-Le V.L., Janes K.A., Lin K.Y., Wang Y. et al. Chitosan-DNA nanoparticles as gene carriers: synthesis, characterization and transfection efficiency. *J Control Release*. 2001;70(3): 399-421.

13. Potara M., Jakab E., Damert A., Popescu O., Canpean V., Astilean S. Synergistic antibacterial activity of chitosan–silver nanocomposites on Staphylococcus aureus. *Nanotechnology*. 2011;22(13): 135101.

14. Ramnani S.P., Sabharwal S. Adsorption behavior of Cr(VI) onto radiation crosslinked chitosan and its possible application for the treatment of wastewater containing Cr(VI). *Reactive and Functional Polymers.* 2006;66(9): 902-909.

15. Shepshelovich D., Tau N., Green H., Rozen-Zvi B., Issaschar A., Falcone M. Immunosuppression reduction in liver and kidney transplant recipients with suspected bacterial infection: A multinational survey. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(5): e13134.

16. Yang T.C., Chou C.C., Li C.F. Antibacterial activity of N-alkylated disaccharide chitosan derivatives. *Int J Food Microbiol.* 2005;97(3): 237-45.

References

1. Lyubimova L.V. Investigation of the activity of antibacterial compositions against Proteus bacteria. *New Technologies*. 2020;3: 47-54. (In Russ.)

2. Ashrafi M., Bayat M., Mortazavi P., Hashemi S.J., Meimandipour A. Antimicrobial effect of chitosan–silver–copper nanocomposite on Candida albicans. *Journal of Nanostructure in Chemistry*. 2020.10(1): 87-95.

3. Chandrasekaran M., Kim K.D., Chun S.C. Antibacterial Activity of Chitosan Nanoparticles: A Review. *Processes*. 2020;8(9): 1173.

4. Chien P., Sheu F., Yang F. Effects of edible chitosan coating on quality and shelf life of sliced mango fruit. *Journal of Food Engineering*. 2007;78(1): 225-229.

5. Du W.L., Niu S.S., Xu YL, Xu Z.R., Fan C.L. Antibacterial activity of chitosan tripolyphosphate nanoparticles loaded with various metal ions *Carbohydrate polymers*. 2009;75(3): 385-389.

6. Illum L. Chitosan and its use as a pharmaceutical excipient. *Pharm Res*. 1998;15(9): 1326-31.

7. Jia Z., Shen D., Xu W. Synthesis and antibacterial activities of quaternary ammonium salt of chitosan. *Carbohydr Res.* 2001;22(1): 1-6.

8. Jindal A., Mondal T., Bhattacharya J. An in vitro evaluation of zinc silicate fortified chitosan scaffolds for bone tissue engineering. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2020;164: 4252-4262.

9. Kumar M.N., Muzzarelli R.A., Muzzarelli C., Sashiwa H., Domb A.J. Chitosan chemistry and pharmaceutical perspectives. *Chem Rev*. 2004;104(12): 6017-84.

10. Kvasnickova E., Matatkova O., Cejkova A., Masak J. Evaluation of baicalein, chitosan and usnic acid effect on Candida parapsilosis and Candida krusei biofilm using a Cellavista device. *J Microbiological Methods*. 2015;118: 106-112.

11. Madhumathi K., Sudheesh K.P.T., Abhilash S., Sreeja V., Tamura H., Manzoor K., et al. Development of novel chitin/nanosilver composite scaffolds for wound dressing applications. *J Materials Science: Materials in Medicine*. 2010; 1(2): 807-813.

12. Mao H.Q., Roy K., Troung-Le V.L., Janes K.A., Lin K.Y., Wang Y. et al. Chitosan-DNA nanoparticles as gene carriers: synthesis, characterization and transfection efficiency. *J Control Release*. 2001;70(3): 399-421.

13. Potara M., Jakab E., Damert A., Popescu O., Canpean V., Astilean S. Synergistic antibacterial activity of chitosan–silver nanocomposites on Staphylococcus aureus. *Nanotechnology*. 2011;22(13): 135101.

14. Ramnani S.P., Sabharwal S. Adsorption behavior of Cr(VI) onto radiation crosslinked chitosan and its possible application for the treatment

of wastewater containing Cr(VI). *Reactive and Functional Polymers.* 2006;66(9): 902-909.

15. Shepshelovich D., Tau N., Green H., Rozen-Zvi B., Issaschar A., Falcone M. Immunosuppression reduction in liver and kidney transplant recipients with suspected bacterial infection: A multinational survey. *Transpl Infect Dis.* 2019;21(5): e13134.

16. Yang T.C., Chou C.C., Li C.F. Antibacterial activity of N-alkylated disaccharide chitosan derivatives. *Int J Food Microbiol.* 2005;97(3): 237-45.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Халимов Руслан Ильхомович, научный сотрудник Научно-исследовательского института биологической медицины Алтайского государственного университета, г. Барнаул.
656049, г. Барнаул, пр. Ленина, 61.
Тел.: +79133668302.
E-mail: asu.nii@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-6348-6234

Информация об авторах

Семенихина Наталья Михайловна, к.вет.н., старший научный сотрудник Научно-исследовательского института биологической медицины Алтайского государственного университета, г. Барнаул.
656049, г. Барнаул, пр. Ленина, 61.
Тел.: (3852) 298185.
E-mail: asu.nii@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-4954-1716

Васько Евгения Евгеньевна, лаборант Научно-исследовательского института биологической медицины Алтайского государственного университета, г. Барнаул.
656049, г. Барнаул, пр. Ленина, 61.
Тел.: (3852) 298185.
E-mail: asu.nii@mail.ru

Абрамова Кристина Евгеньевна, лаборант Научно-исследовательского института биологической медицины Алтайского государственного университета, г. Барнаул.
656049, г. Барнаул, пр. Ленина, 61.
Тел.: (3852) 298185.
E-mail: asu.nii@mail.ru

Кульбакина Ирина Игоревна, студентка института химии и химико-фармацевтических технологий Алтайского государственного университета, г. Барнаул.
656049, г. Барнаул, пр. Ленина, 61.
Тел.: (3852) 298185.
E-mail: asu.nii@mail.ru

Поступила в редакцию 17.02.2021
Принята к публикации 03.03.2021

Для цитирования: Семенихина Н.М., Васько Е.Е., Абрамова К.Е., Кульбакина И.И., Халимов Р.И. Оценка противомикробной активности биополимеров на основе хитозана, функционализированных нерастворимыми соединениями металлов. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;1(21): 99–103.

Citation: Semenikhina N.M., Vas'ko E.E., Abramova K.E., Kul'bakina I.I., Khalimov R.I. Evaluation of antimicrobial activity of chitosan-based biopolymers functionalized by insoluble metal compounds. *Bulletin of Medical Science*. 2021;1(21): 99–103. (In Russ.)

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «БЮЛЛЕТЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ»

Научный журнал «Бюллетень медицинской науки» публикует оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, дискуссии. Тематика всех разделов отражает медицинскую направленность.

Редакция журнала «Бюллетень медицинской науки» при получении, оформлении и публикации статей руководствуется положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы». К печати принимаются материалы, оформленные в соответствии с этими требованиями.

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, экспертным заключением (по требованию редакции) и визой научного руководителя.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, весь текст – через двойной интервал, ширина полей 2,5-3 см. В редакцию необходимо присылать два экземпляра.

3. В начале 1-й страницы пишутся инициалы и фамилии всех авторов, название статьи, учреждение, где была выполнена работа. На последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество всех авторов статьи, а также полный адрес, телефоны и E-mail (при наличии) автора, с которым редакция будет вести диалог. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

4. Объем оригинальной статьи должен составлять от 12 до 18 тысяч знаков с пробелами. Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации, по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста и наоборот.

5. К статье необходимо приложить резюме *на русском и английском языках*, каждое – на отдельной странице, размером примерно 0,5 страницы машинописи, в начале которого полностью повторить фамилии и инициалы авторов и название материала. В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений.

6. Статья должна быть тщательно отредак¬тирована и выверена авторами. Изложение материала должно быть ясным, без длинных введений и повторений. В работе должна использоваться международная система единиц СИ. Если исследование выполнялось на приборах, дающих показатели в других единицах, необходимо последние перевести в систему СИ с указанием в разделе «Материал и методы» коэффициента пересчета либо компьютерной программы, в которой этот пересчет производился.

7. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

8. Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

9. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, первые два слова из названия статьи, номер рисунка, обозначается верх и низ рисунка словами «верх» и «низ» в соответствующих местах. Подрисуночные подписи даются на отдельном листе с обозначением фамилии автора и названия статьи, с указанием номера рисунка, с объяснением значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. Особые требования автора по размещению рисунков учитываются при верстке при их обозначении в макете.

10. Таблицы должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Оформляются таблицы аналогично рисункам.

11. Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. «Введение», 2. «Цель исследования»; 3. «Материал и методы»; 4. «Результаты»; 5. «Обсуждение»; 6. «Выводы» или «Заключение». Возможно объединение 4-го и 5-го разделов в один, т. е. «Результаты и обсуждение». Во «Введении» приводится краткое изложение сути проблемы. «Цель (и) работы» содержит 2-3 предложения, ясно и четко ее формулирующие. Возможно использование дробления цели на задачи. В этом случае раздел обозначают как «Цели и задачи». «Материал и методы» включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, количество и характеристику пациентов с разбивкой их по полу и возрасту, с указанием средних вели¬

чин. Обязательно указывается принцип разбиения на группы пациентов, а также дизайн исследования. Если исследование было рандомизированным, указывается принцип рандомизации. Данный раздел должен содержать максимальную информацию, что необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ. В конце раздела «Материал и методы» выделяется подраздел «Обработка данных», в котором подробно указывается, какими методами обработки данных пользовался автор. Средние величины приводятся в виде M+σ, где M – среднее арифметическое, *σ* – среднеквадратичное отклонение. В тексте статьи и в таблицах при указании достоверности желательно приводить полное значение p (p=..., а не p<....). Коэффициенты корреляции приводить только с указанием их достоверности, т.е. со значением p, например (r=0,435; p=0,006).

12. Список литературы должен быть напе-чатан на отдельном листе, каждый источник с новой строки под порядковым номером. Нумерация осуществляется по мере цитирования их в статье. Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями Ванкуверского стиля. За правильность приведенных в литературном списке данных ответственность несет автор. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

13. Текст следует дублировать в электронном виде в текстовом редакторе Word (текст набирается без абзацных отступов, без переносов) присылать на CD-диске и (или) E-mail редакции с отметкой «Для «Бюллетеня медицинской науки». Каждый рисунок / фото формировать отдельным файлом с расширением .tif или .jpeg, с разрешением не менее 300 dpi. Таблицы и диаграммы необходимо дублировать дополнительно в формате Excel, название файла должно быть одноименное с основным файлом формата Word.

14. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей. Рецензии на статьи будут отправлены авторам при наличии письменного запроса.

15. За опубликование рукописей аспирантов плата не взимается. Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи обратно не возвращаются.

Контактные данные редакции:
656038, РФ, Алтайский край, Барнаул,
пр. Ленина, 40, кабинет 220.
Телефон: +7(3852) 566869.
E-mail: bmn@agmu.ru www.bmn.asmu.ru