

РЕДАКЦИЯ

Главный редактор:

Шереметьева Ирина Игоревна
доктор медицинских наук, профессор

Заместитель главного редактора:

Жариков Александр Юрьевич
доктор биологических наук, доцент

Выпускающий редактор:

Мацюра Марина Викторовна

Редакционная коллегия

3.1.4 – Акушерство и гинекология

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

3.1.9 – 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

3.1.17 – Психиатрия и наркология

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

3.1.20 – 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

3.1.21 – Педиатрия

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

3.1.28 – 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

3.3.6 – 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, matsuramv@agmu.ru

Сайт журнала www.newbmnu.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
ISSN 2541-8475

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. 13,4.

Заказ 323. Тираж 500 экземпляров.

Цена свободная.

Дата выхода в свет – 30.09.2021 г.

Editor-in-chief

Sheremetyeva Irina Igorevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy editor-in-chief

Zharikov Aleksandr Yuryevich
Doctor of Biological Science, Associate Professor

Executive editor

Matsura Marina Viktorovna

Editorial board

3.1.4 – 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, Professor
Sokolova Tatyana Mikhailovna
Doctor of Medical Sciences, Professor
Fadeeva Natalya Ilyinichna
Doctor of Medical Sciences, Professor

3.1.9 – 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

3.1.17 – Psychiatry and Narcology

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

3.1.20 – 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

3.1.21 – Pediatrics

Lobanov Yuri Fedorovich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Skudarnov Evgeny Vasilyevich
Doctor of Medical Sciences, Professor
Strozenko Lyudmila Anatolyevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

3.1.28 – 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

3.3.6 – 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, matsuramv@agmu.ru
www.newbmn.asmu.ru

Registration certificate SMI PI № FS 77 – 69379 from 6th of April 2017, issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media
Russian version ISSN 2541-8475

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 sign "R" are published for publicity purposes. The content of advertising materials is beyond the responsibility of the editorial board.

Print. JSC "AZBUKA". RF, Altai Krai, Barnaul, Merzlikina Street, 10.

Format: 60x90 1/8. Conventional printed sheets – 13.4.
Circulation – 500 copies. Open price. Publication date: 30.09.2021.

СОДЕРЖАНИЕ

Акушерство и гинекология

- Улучшение перинатальных исходов у пациенток с невынашиванием беременности за счет коррекции фибринолитических реакций
Лебедева Е.И., Яворская С.Д., Момот А.П., Фадеева Н.И., Кузнецова Т.А. 4

- Прогнозирование гипотрофии новорожденных у беременных с задержкой роста плода
Фартунина Ю.В., Вереина Н.К., Долгушина В.Ф. 11

Хирургия

- Сравнительная оценка результатов реваскуляризации миокарда на работающем сердце
Хорев Н.Г., Ермолин П.А., Сукманова И.А., Щербakov К.Ю., Батаев Г.В., Нагуманов Р.М. 19

- Чек-лист удаленной опухоли в хирургии меланомы кожи, как залог правильного диагноза
Яргунин С.А., Чухрай О.Ю. 28

Психиатрия и наркология

- Невротические расстройства в период пандемии COVID-19 у населения Алтайского края
Шереметьева И.И., Лещенко Л.В., Плотников А.В., Зверев Е.Б., Мальцев В.С., Сазонова О.В. 34

- Оценка эффективности метода действенно-аналитической коррекции в рамках новой драматизированной коррекции комбатантов с коморбидными расстройствами
Шереметьева И.И., Строганов А.Е., Стреминский С.Ю., Кулешова Е.О., Епанчинцева Е.М., Иванова А.А. 38

Кардиология

- Клинический случай амилоидоза сердца
Антропова О.Н., Осипова И.В., Вишнякова Т.С., Борисова Л.В. 44

- Постинфарктная сердечная недостаточность: приговор или есть выход?
Ложкина Н.Г., Мукарамов И. 50

Педиатрия

- Физическое развитие подростков Архангельской области на старте пубертата
Макарова В.И., Павлова А.Н., Пастбина И.М. 56

- Оценка дисфункции вегетативной нервной системы у детей-спортсменов с помощью дисперсионного картирования электрокардиограммы
Шумов А.В., Краева Н.В. 61

Гематология и переливание крови

- Хронический лимфолейкоз в г. Новосибирске: реальная клиническая практика
Поспелова Т.И., Березина О.В., Ковынев И.Б., Шпагина Л.А., Нечунаева И.Н., Колесникова М.А., Таирова С.А. 66

- Длительность тромбопрофилактики низкомолекулярным гепарином после абдоминального родоразрешения у носителей мутации Лейден
Сиразитдинова М.М., Пасман Н.М., Вагнер Ю.Н., Момот А.П., Николаева М.Г. 73

Фармакология, клиническая фармакология

- Влияние производных хиназолина - блокаторов Na^+/H^+ обменника на внутриглазное давление
Науменко Л.В., Таран А.С., Соколова Е.В., Говорова Ю.А., Озеров А.А. 79

- Анксиолитическая активность нового производного аллилморфолина у рыб *Danio rerio* в тесте «Новый аквариум»
Приходько В.А., Кан А.В., Сыроев Ю.И., Оковитый С.В. 83

- Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки» 87

УЛУЧШЕНИЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ У ПАЦИЕНТОК С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ЗА СЧЕТ КОРРЕКЦИИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, Алтайский филиал, г. Барнаул

Лебедева Е.И.¹, Яворская С.Д.¹, Момот А.П.², Фадеева Н.И.¹, Кузнецова Т.А.¹

Плацента-опосредованные состояния, известные также как «большие акушерские синдромы», к числу которых относится и синдром ранней потери беременности, реализуемые из-за неполноценной инвазии цитотрофобласта, часто сочетаются с угнетением фибринолитической активности сосудистой стенки и повышенным образованием тромбина. Ряд нарушений функционирования системы гемостаза – мощный фактор, препятствующий полноценной инвазии трофобласта. Основным подходом к профилактике вышеуказанных состояний, с точки зрения патогенеза, является прегравидарная подготовка пациенток с формированием «адекватного» окна имплантации за счет коррекции фибринолитических реакций. Прегравидарная подготовка с применением перемежающейся пневматической компрессии позволяет уменьшить частоту невынашивания на 13,1% (RR 0,4 (0,6-0,9); 95% CI (0,2-0,9); $p=0,026$), преэклампсии – 10,5% (RR: 0,3, 95% CI (0,1-0,8); $p=0,025$) и улучшить перинатальные исходы на 19,8% (RR: 0,4, 95% CI (0,2-0,7); $p=0,002$). Таким образом, у пациенток с невынашиванием беременности в анамнезе и выявленным гипофибринолизом в алгоритм прегравидарной подготовки следует включать курс перемежающейся пневматической компрессии с целью улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: гипофибринолиз, невынашивание беременности, прегравидарная подготовка, перемежающаяся пневматическая компрессия.

IMPROVEMENT OF PERINATAL OUTCOMES IN PATIENTS WITH RECURRENT MISCARRIAGES BY CORRECTION OF FIBRINOLYTIC REACTIONS

¹Altai State Medical University, Barnaul

²National Medical Research Center of Hematology, Barnaul

E.I. Lebedeva¹, S.D. Yavorskaya¹, A.P. Momot², N.I. Fadeeva¹, T.A. Kuznetsova¹

Placenta-mediated conditions, also known as “great obstetric syndromes” (fetal loss syndrome, preeclampsia, fetal growth retardation, premature detachment of a normally located placenta), realized due to incomplete cytotrophoblast invasion, are often combined with inhibition of fibrinolytic activity of the vascular wall and increased thrombin formation. Several violations in the functioning of the hemostatic system are a powerful factor that prevents full-fledged invasion of the trophoblast. The main approach to the prevention of these conditions, from the point of view of pathogenesis, is preconception care in patients by the formation of an “adequate” implantation window using correction of fibrinolytic reactions. Preconception with the use of intermittent pneumatic compression allows one to reduce the frequency of recurrent reproductive losses by 13.1% (RR 0.4 (0.6-0.9), 95% CI (0.2-0.9), $p=0.026$), preeclampsia – 10.5% (RR 0.3, 95% CI (0.1-0.8), $p=0.025$) and improve perinatal outcomes by 19.8% (RR: 0.4, 95% CI (0.2-0.7), $p=0.002$). Therefore, in patients with a history of miscarriages and revealed hypofibrinolysis, a course of intermittent pneumatic compression should be included in the preconception care algorithm to improve perinatal outcomes.

Keywords: hypofibrinolysis, miscarriage, preconception care, intermittent pneumatic compression.

Известно, что до 20% клинически диагностированных желанных беременностей заканчиваются спонтанным прерыванием, из них 80% приходится на первый триместр гестации [1]. Риск последующей потери беременности при наличии одного выкидыша в анамнезе составляет 18-20%, после двух выкидышей достигает 30%, после трех – 43% [2]. В таком аспекте проблема невынашивания беременности приобретает особое социальное значение, обуславливая

необходимость проведения индивидуальной прегравидарной подготовки, как единственно возможного метода снижения риска ранних репродуктивных потерь и преждевременных родов.

Считается, что генез привычного выкидыша мультифакторный: хронический эндометрит (2-63%), нарушение кариотипа родителей и/или эмбриона (до 40%), дисфункция системы гемостаза (25-77%), ауто- и аллоиммунные на-

рушения (27-42%), гормональная дисфункция (16-24%), а также мужской фактор (ДНК-фрагментация сперматозоидов) [3] и, поэтому, установить причины репродуктивной потери часто (25-57%) не представляется возможным [4].

Рядом авторов показано, что нарушение равновесия процессов фибринообразования \ фибринолиза, одна из причин снижения глубины децидуальной инвазии трофобласта. Показано, что образование микротромбозов плацентарных сосудов приводит к нарушению трансформации спиральных артериол, что и лежит в основе формирования «больших акушерских синдромов» (ранние репродуктивные потери, преэклампсия, задержка роста плода) [5,6].

Имеются также данные о значении гипофибринолиза у пациенток, планирующих вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ), что ассоциируется с повторными неудачами программ ВРТ [7]. Установлено, что у пациенток с привычным невынашиванием, гипофибринолиз встречается в два раза чаще, чем у пациенток с физиологическим течением периода гестации. Этот же феномен ассоциируется с плацентарной дисфункцией, клинически выражающейся в виде гипоксии и \ или задержке роста плода (ЗРП), преэклампсии [6].

Коррекция гипофибринолиза, как фактора риска повышенной тромботической готовности во время беременности, ассоциированного с многими акушерскими осложнениями, в том числе и ранними репродуктивными потерями, представляет большой научный и практический интерес. Определено, что активаторы фибринолитических реакций имеют эндотелиальное происхождение, следовательно, для увеличения их экспрессии в кровотоке, вероятно, применение тех или иных воздействий на эндотелий кровеносных сосудов. В этом ключе наше внимание было привлечено к перспективам немедикаментозного воздействия на кровеносные сосуды, в виде применения метода перемежающейся (интермиттирующей) пневматической компрессии – ППК (IPC - intermittent pneumatic compression) - известному в хирургии методу стимуляции фибринолитических реакций [8,9].

Пневмокомпрессия усиливает фибринолиз, угнетает коагулянтную активность крови, а также оказывает вазодилатационный и антиагрегантный эффекты [10]. Кроме того, установлено, что при воздействии ППК на эндотелий сосудов значимо укорачивается время лизиса сгустка (ХПа-зависимый фибринолиз) [8]. Следовательно, применение данного метода на этапе прегравидарной подготовки у пациенток с синдромом потери плода, теоретически может способствовать формированию адекватного «имплантационного окна» и инвазии трофобласта в спиральные артериолы матки.

Основная цель исследования - улучшение перинатальных исходов у пациенток с невынашиванием беременности за счет коррекции их фибринолитических реакций на прегравидарном этапе.

Материалы и методы

Проведено проспективное рандомизированное исследование с обследованием 135 пациенток с повторными репродуктивными потерями в анамнезе и выявленным гипофибринолизом (время ХПа-зависимого фибринолиза менее 12 мин), которые на прегравидарном этапе методом простой рандомизации (конверты с цифрами 1 – «ППК+», 2 – «ППК-») мы разделили на две группы. Основная группа (74 пациентки), получила на прегравидарном этапе коррекцию состояния гипофибринолиза методом ППК; группа сравнения (61 пациентка), которым коррекция гипофибринолиза не проводилась. Пациентки групп сравнения обследованы согласно действующим нормативным документам (приказу №572н Минздрава России от 01.11.2012 г.). Дополнительно им проведена оценка системы фибринолиза (время ХПа-зависимого лизиса сгустка фибрина).

Критерии включения: ранний репродуктивный возраст (до 35 лет), две и более репродуктивные потери подряд, отсутствие в анамнезе родов и аборт, наличие полноценного двухфазного менструального цикла, отсутствие отклонений в сперме супруга, информированное согласие на участие.

Критерии исключения: бесплодие трубно-перитонияльного генеза, заболевания матки и яичников, требующие оперативного лечения, экстрагенитальные заболевания в стадии суб- и декомпенсации, наличие онкологии.

Проведение исследования согласовано с Локальным этическим комитетом Алтайского государственного медицинского университета (протокол №6 от 3.05.2016 г.).

В работе была использована методика ППК, предложенная профессором Момотом А.П., для пациенток с бесплодием планирующих решать проблем infertility с помощью ВРТ (ЭКО) [11]. Согласно этой методике, использован аппарат Пневмомассажер ПМ-01 (Химки, Россия) в режиме волновой компрессии, компрессионную манжету накладывали на область плеча (рисунок 1). Курс терапии - 8 сеансов (2 раза в неделю) по 30 мин. Основанием для проведения терапии - наличие гипофибринолиза (удлинение времени ХПа-зависимого лизиса сгустка фибрина более 12 мин).

Конечные точки оценки эффективности комплексной прегравидарной подготовки: частота ранних репродуктивных потерь и преэклампсии, срочных родов и перинатальных исходов.



Рисунок 1 - Аппарат для проведения ППК (Пневмомассажер ПМ-01)

Статистический анализ проведен с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса, U-критерия Манна-Уитни, определения относительного риска (OR) и 95%CI. С целью оценки эффективности применения метода ППК на прегравидарном этапе у пациенток с синдромом ранних репродуктивных потерь, проведен ROC-анализ, сравнение ROC-кривых с вычислением площади под ROC-кривой – AUC (Area Under Curve), определены чувствительность и специфичность. Критический уровень значимости различий (p), определен как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Пациентки групп сравнения значимо не различались по возрасту, социальным характеристикам и наследственности ($p > 0,05$). Состояние

соматического здоровья пациенток групп сравнения представлена на рисунке 2.

При оценке гинекологического анамнеза пациенток значимых различий в группах сравнения не установлено. Наиболее частыми проблемами репродуктивного здоровья явились: морфологически подтвержденный хронический эндометрит (20,2% и 23,3%, $p=0,644$), недостаточность функции желтого тела яичников (НЛФ), по данным ультразвукографии (21,9% и 24,4%, $p=0,635$), наличие компрометируемой матки из-за повторных инвазивных процедур, проведенных после выкидышей (15,8% и 10,0%, $p=0,227$), клинически незначимыми гормонозависимыми заболеваниями матки (миома, аденомиоз) (12,3% и 12,2%, $p=0,872$).

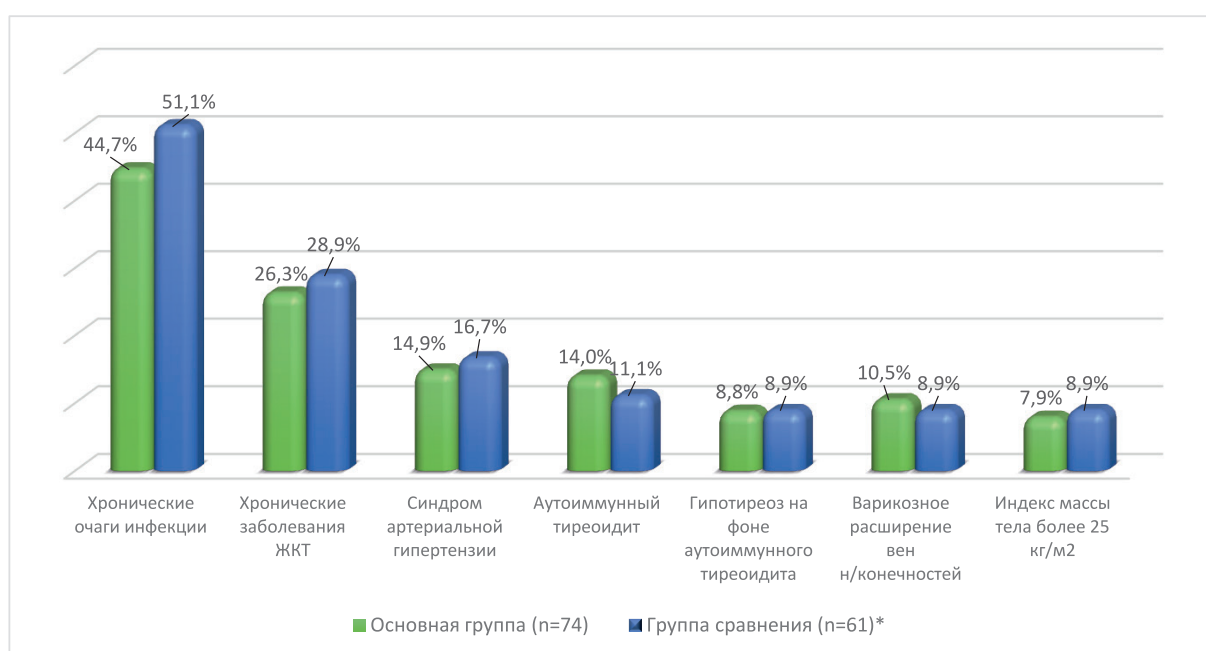


Рисунок 2 - Соматический статус пациенток групп сравнения (* $p > 0,05$)

Программа прегравидарной подготовки была регламентирована соответствующими клиническими рекомендациями [11], но не была статичной. Программа, для каждой пациентки, разрабатывалась персонально, с учетом конкретно установленных у неё факторов риска.

Однако значимых различий, кроме применения\ не применения метода ППК в программах прегравидарной подготовки пациенток групп сравнения не установлено (рисунок 3), что лишний раз подтверждает идентичность групп сравнения.

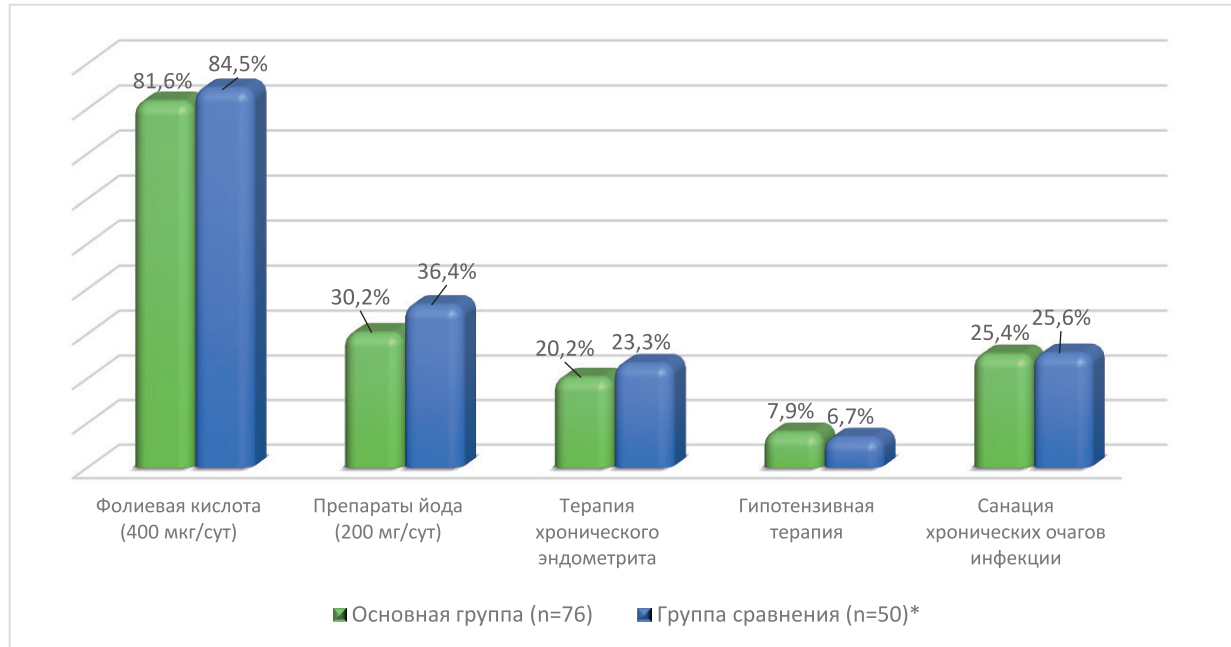


Рисунок 3 - Программа прегравидарной подготовки пациенток групп сравнения (* $p > 0,05$)

Учитывая то, что все пациентки групп сравнения страдали привычным невынашиванием (2 и более потери подряд), согласно нормативным документам [11], они все получали препараты прогестерона. Курс ППК применен только в основной группе.

Беременность, после окончания полного цикла прегравидарной подготовки, наступила у 111 пациенток (82,3%), чаще у пациенток группы, получивших курс терапии с использо-

ванием ППК (91,1% и 80,6%; RR 1,2, 95% CI (1,1-1,3); $p = 0,021$).

Постфактум, при оценке эффективности прегравидарной подготовки установлено, что наименьшая частота ранних репродуктивных потерь и наибольшая частота срочных родов были зарегистрированы в основной группе, у пациенток, в программу прегравидарной подготовки которых была включена методика перемежающейся пневмокомпрессии (ППК) (рисунок 4).

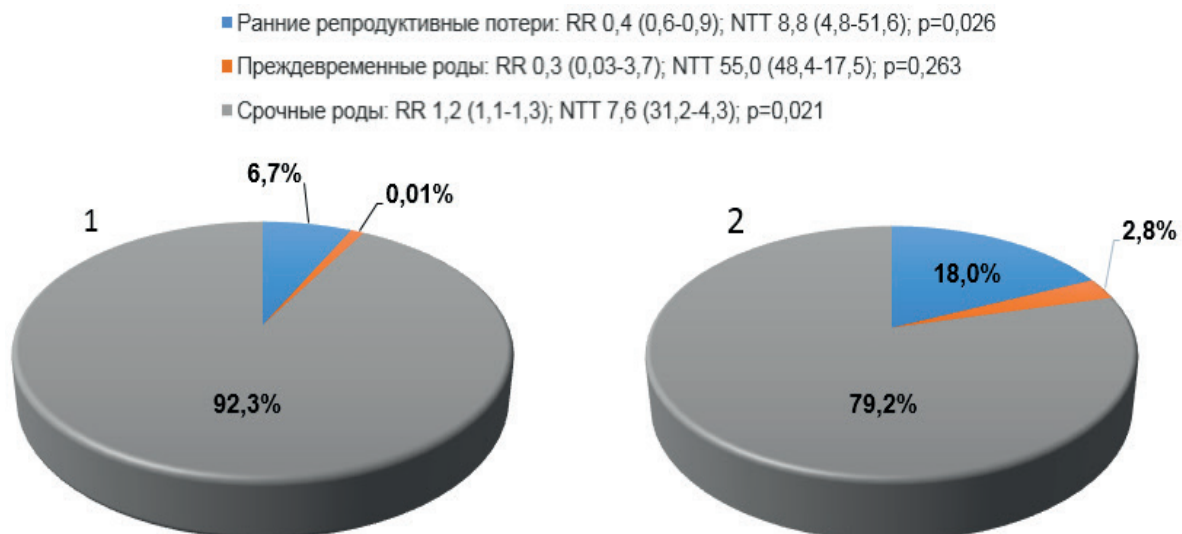


Рисунок 4 - Репродуктивные исходы пациенток основной (1) и сравнимой группы (2)

В этой же группе пациенток, значимо реже зафиксирован факт развития умеренной преэклампсии (4,8% и 15,3%; RR: 0,3, 95% CI (0,1-0,8); $p=0,025$), что лишний раз свидетельствует об единстве патогенетических процессов в развитии «больших акушерских синдромов» [12].

Оценка новорожденных по шкале Апгар ($Me_1=8,2$ балла, $Me_2=8,3$ балла, $p=0,232$), а также вес новорожденных при рождении ($Me_1=3658$ г, $Me_2=3521$ г, $p=0,302$) в группах сравнения были практически идентичны. Однако в первые трое суток после рождения клинические и ультразвуковые маркеры перинатального поражения ЦНС, послужившие причиной перевода новорожденных на второй этап выхаживания, чаще имели место в группе сравнения, матери которых не получили коррекцию состояния гипофибринолиза при подготовке к беременности (13,5% и 33,3%; RR: 0,4, 95% CI (0,2-0,7); $p=0,002$).

Нами установлено, что наибольшую значимость курс ППК, проведенный на прегравидарном этапе (данные ROC-анализа и сравнения ROC-кривых), имеет для снижения доли ранних репродуктивных потерь. Чувствительность теста 96,5%, специфичность – 58,0% (AUC 0,773, $p=0,003$) (рисунок 5).

Variable	AUC	SE ^a	95% CI ^b
РП	0,773	0,0482	0,647 to 0,871
ПЭ	0,595	0,0466	0,460 to 0,719
ПП_ЦНС_новорожденных	0,640	0,0578	0,505 to 0,760

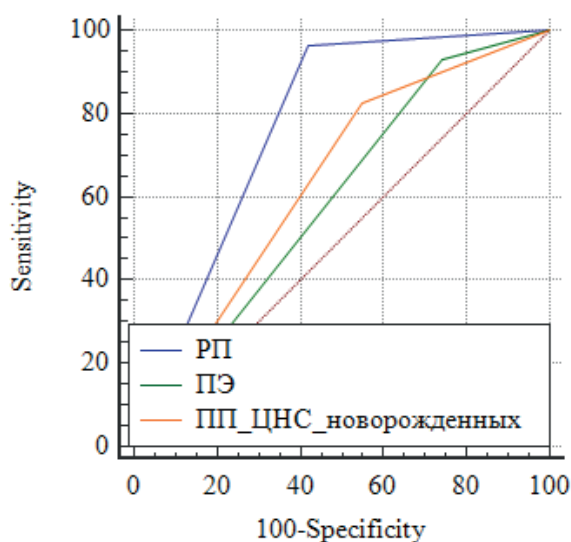


Рисунок 5 - Частота репродуктивных потерь (РП), умеренной преэклампсии (ПЭ), перинатальных поражений ЦНС (ПП ЦНС) у новорожденных в зависимости от применения ППК (ROC-анализ и сравнение кривых)

Заключение

Таким образом, включение метода ППК в программы прегравидарной подготовки пациенток с эпизодами ранних репродуктивных

потерь в анамнезе, позволяет при новой беременности снизить не только частоту акушерских осложнений (повторных выкидышей на 13,1% (RR 0,4 (0,6-0,9); 95% CI (0,2-0,9); $p=0,026$), развития умеренной преэклампсии на 10,5% (RR: 0,3, 95% CI (0,1-0,8); $p=0,025$), но и улучшить перинатальные исходы у их новорожденных (снижение частоты перинатальных поражений ЦНС у новорожденных на 19,8% (RR: 0,4, 95% CI (0,2-0,7); $p=0,002$).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Радзинский В.Е., Оразмурадов А.А. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2018. 800 с.
2. Recurrent pregnancy loss. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Belgium: ESHRE, Recurrent pregnancy loss. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Version 2. Belgium: ESHRE, 2019. 154 p.
3. Лычагин А.С., Малинина О.Ю. Невынашивание беременности: вклад мужского фактора и возможности его преодоления. Проблемы репродукции. 2017;13(5): 106-114. doi: 10.17116/repro2017235106-114
4. Шалина Р.И., Михалева М.В, Кирющенко А.П. Дифференцированный подход к прегравидарной подготовке у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015; 15(5): 36-40. doi: 10.17116/rosakush201515436-40
5. Soares M.J., Chakraborty D., Kubota K., Renaud S.J., Rumi M.A. Adaptive mechanisms controlling uterine spiral artery remodeling during the establishment of pregnancy. Int. J. Dev. Biol. 2014;58:247-259. doi: 10.1387/ijdb.140083ms.
6. Yao Ye, Aurelia Vattai, Xi Zhang, Junyan Zhu, Christian J. Thaler, Sven Mahner, Udo Jeschke and Viktoria von Schönfeldt. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female Reproductive Diseases. Int J Mol Sci. 2017 Aug; 18(8): 1651. doi: 10.3390/ijms18081651.
7. Martínez-Zamora M.A., Creus M., Tassies D., Reverter J.C., Civico S., Carmona F., Balasch J. Reduced plasma fibrinolytic potential in patients with recurrent implantation failure after IVF and embryo transfer. Hum Reprod 2011; 26: 3: 510—516.
8. Albazde O., Lattimer C.R., Jean-Marie J., Fareed J., Geroulakos G. The Acute Effect of Intermittent Pneumatic Foot Compression on Antiplasmin, Plasminogen Activator Inhibitor, Tissue Factor Pathway Inhibitor, Tissue Plasminogen Activator, and von Willebrand Factor. Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders. 2018 March; 6(2): 284. doi: 10.1016/j.jvsv.2017.12.016.

9. Rabe E., Partsch H., Morrison N., Meissner M.H., Mosti G., Lattimer C.R., Carpentier P.H., Gaillard S., Jünger M., Urbanek T., Hafner J., Patel M., Wu S., Caprini J., Lurie F., Hirsch T. Risks and contraindications of medical compression treatment - A critical reappraisal. An international consensus statement. *Phlebology*. 2020 Aug;35(7):447-460. doi: 10.1177/0268355520909066. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32122269; PMCID: PMC7383414.

10. Момот А.П., Лебедева Е.И., Николаева М.Г., Фадеева Н.И., Ковалев М.В. Клинические эффекты применения дозированной перемежающейся вазокompрессии. *Проблемы репродукции*. 2019;25(4): 35-42. doi: 10.17116/repro20192504135

11. 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.

12. Прегаивидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020. 128 с.

13. Романенко Т.Г., Сулименко О.Н. Большие акушерские синдромы – возможности профилактики. *Health of women*. 2018;5(132):67-72. doi 10.15574/HW.2018.132.67.

References

1. Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A. Early pregnancy. From pre-conception care to healthy gestation. M.: Editorial office of the journal StatusPraesens, 2018. 800 p. (In Russ.).

2. Recurrent pregnancy loss.ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Belgium: ESHRE, Recurrent pregnancy loss. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. Version 2. Belgium: ESHRE, 2019. 154 p.

3. Lychagin A.S., Malinina O.J. Miscarriage: the role of male factor and the methods of treatment. *Problemy reprodukcii*. 2017;23(5):106-114. (In Russ.). doi: 10.17116/repro2017235106-114

4. Shalina R.I., Mikhaleva M.V., Kiryuschenkov A.P., Shamanova M.B.; Gavrilina E.N. A differential approach to pregravid preparation in patients with a history of recurrent miscarriage. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa*. 2015;15(5):36-40. (In Russ.). doi: 10.17116/rosakush201515436-40

5. Soares M.J., Chakraborty D., Kubota K., Renaud S.J., Rumi M.A. Adaptive mechanisms controlling uterine spiral artery remodeling during the establishment of pregnancy. *Int. J. Dev. Biol*. 2014;58:247-259. doi: 10.1387/ijdb.140083ms.

6. Yao Ye, Aurelia Vattai, Xi Zhang, Junyan Zhu, Christian J. Thaler, Sven Mahner, Udo Jeschke and Viktoria von Schönfeldt. Role of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 in Pathologies of Female

Reproductive Diseases. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug; 18(8): 1651. doi: 10.3390/ijms18081651.

7. Martínez-Zamora M.A., Creus M., Tassies D., Reverter J.C., Civico S., Carmona F., Balasch J. Reduced plasma fibrinolytic potential in patients with recurrent implantation failure after IVF and embryo transfer. *Hum Reprod*. 2011; 26(3): 510-516.

8. Albazde O., Lattimer C.R., Jean-Marie J., Fareed J., Geroulakos G. The Acute Effect of Intermittent Pneumatic Foot Compression on Antiplasmin, Plasminogen Activator Inhibitor, Tissue Factor Pathway Inhibitor, Tissue Plasminogen Activator, and von Willebrand Factor. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2018 March;6(2):284. doi: 10.1016/j.jvsv.2017.12.016

9. Rabe E., Partsch H., Morrison N., Meissner M.H., Mosti G., Lattimer C.R., Carpentier P.H., Gaillard S., Jünger M., Urbanek T., Hafner J., Patel M., Wu S., Caprini J., Lurie F., Hirsch T. Risks and contraindications of medical compression treatment - A critical reappraisal. An international consensus statement. *Phlebology*. 2020 Aug;35(7):447-460. doi: 10.1177/0268355520909066. Epub 2020 Mar 2. PMID: 32122269; PMCID: PMC7383414.

10. Momot A.P., Lebedeva E.I., Nikolaeva M.G., Fadeeva N.I., Kovalev M.V. Clinical effects of the use of dosed intermittent vasocompression. *Problems of reproduction*. 2019;25(4): 35-42. (In Russ.). doi: 10.17116/repro20192504135

11. Momot A.P., Lydina I.V., Borisova O.G., Yelykomov V.A., Tsyvkina L.P. In vitro fertilization and hemostasis management. *Problemy reprodukcii*. 2012;18(6): 47-55. (In Russ.)

12. Pre-conception care. Clinical Protocol of the Interdisciplinary Association of Specialists in Reproductive Medicine (IARS). Version 2.0. Moscow: Editorial office of the journal StatusPraesens, 2020. 128 p. (In Russ.)

13. Romanenko T.G., Sulemenko O.N. Great obstetric syndromes – prevention opportunities. *Health of women*. 2018;5(132):67-72. (In Russ.). doi: 10.15574/HW.2018.132.67

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Лебедева Екатерина Игоревна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский проспект, 81-26.

Тел.: +7(962)8039982

E-mail: mory-ekaterina@yandex.ru.

<http://orcid.org/0000-0003-2988-5837>

Информация об авторах

Яворская Светлана Дмитриевна – д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект
Ленина, д. 40.

Тел.: +7 (3852) 566-888

E-mail: l2001@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6362-5700>

Момот Андрей Павлович - доктор медицинских наук, профессор; директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.

Тел.: 7 (3852) 566-994, +7 (3852) 68-98-80

E-mail: xyzan@yandex.ru.

<http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>

Фадеева Наталья Ильинична - доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект
Ленина, д. 40.

Тел.: +7 (3852) 566-888

E-mail: nat2fad@hotmail.com.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9930-2062>

Кузнецова Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект
Ленина, д. 40.

E-mail: kuznecovat2018@bk.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1373-3516>

Тел.: +7 (3852) 566-888

Поступила в редакцию 19.07.2021

Принята к публикации 25.08.2021

Для цитирования: Лебедева Е.И., Яворская С.Д., Момот А.П., Фадеева Н.И., Кузнецова Т.А. Улучшение перинатальных исходов у пациенток с невынашиванием беременности за счет коррекции фибринолитических реакций. Бюллетень медицинской науки. 2021;3(23): 4–10.

Citation: Lebedeva E.I., Yavorskaya S.D., Momot A.P., Fadeeva N.I., Kuznetsova T.A. The improvement of perinatal outcomes in patients with recurrent miscarriages by correction of fibrinolytic reactions. *Bulletin of Medical Science*. 2021;3(23): 4–10. (In Russ.)

УДК 616-053.31-036:618.3

DOI 10.31684/25418475_2021_3_11

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ГИПОТРОФИИ НОВОРОЖДЕННЫХ У БЕРЕМЕННЫХ С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

¹Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. ЧелябинскФартунина Ю.В.¹, Вереина Н.К.¹, Долгушина В.Ф.¹

Актуальной проблемой современного акушерства является разработка и усовершенствование методов прогнозирования задержки роста плода (ЗРП), а также исходов беременности при данной патологии, так как средства с доказанной эффективностью для лечения ЗРП отсутствуют.

Цель исследования: разработка критериев прогнозирования гипотрофии новорожденных у беременных с ЗРП.

Методы. Проведено когортное исследование, которое включало 289 пациенток, из них 155 беременных с ЗРП и 134 - без ЗРП. Построена модель для прогнозирования гипотрофии новорожденного с помощью метода множественной логистической регрессии.

Результаты. Факторами, ассоциированными с гипотрофией новорожденного, были: курение во время беременности, нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод», преэклампсия во втором триместре, цервиковагинальные инфекции и маловодие. Протективными факторами являлись достаточная прибавка массы тела за беременность, проведение антибактериальной терапии внутриматочной инфекции, назначение низкомолекулярных гепаринов в первом триместре и ацетилсалициловой кислоты со стартом от 12-й до 16-й недели гестации.

Заключение. Перспективными мероприятиями в профилактике ЗРП и неблагоприятных перинатальных исходов при данной патологии могут являться: отказ от табакокурения, своевременное лечение генитальной и внутриматочной инфекций, назначение ацетилсалициловой кислоты со стартом от 12-й до 16-й недели гестации и низкомолекулярных гепаринов в первом триместре.

Ключевые слова: задержка роста плода, маловесный для гестационного возраста плод, задержка внутриутробного развития, прогноз

PREDICTION OF THE BIRTH OF SMALL-FOR-GESTATIONAL AGE NEWBORNS IN PREGNANCY COMPLICATED BY FETAL GROWTH RESTRICTION

¹South Ural State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, ChelyabinskYu.V. Fartunina¹, N.K. Vereina¹, V.F. Dolgushina¹

The prediction of fetal growth restriction (FGR) and perinatal outcomes in growth-restricted fetuses is one of the main goals of fetal medicine research, since effective evidence-based treatment for FGR has not yet been developed.

Objective. Identify key predictive factors for the birth of newborns of small-for-gestational age (SGA) in pregnancy complicated by FGR.

Methods. This was a prospective cohort study of 289 singleton pregnancies: 155 patients with FGR and 134 patients without FGR. We used multivariate regression to identify factors associated with the birth of SGA newborns.

Results. The key factors associated with newborns with SGA were smoking during pregnancy, preeclampsia, Doppler abnormalities in the umbilical and uterine arteries in the second trimester, genital infections, and oligohydramnios. The protective factors were normal gestational weight gain, intrauterine infection antibiotic therapy, low molecular weight heparin administration (LMWH) in the first trimester and low-dose aspirin starting from 12 to 16 weeks of gestation.

Conclusions. The most promising measures for the prevention of newborns with FGR and the birth of SGA neonates are smoking cessation, treatment of genital and intrauterine infections, low-dose aspirin administration from 12 to 16 weeks of gestation, and LMWH in the first trimester.

Keywords: fetal growth restriction, small for gestational age, adverse perinatal outcome, prediction

Проблема задержки роста плода (ЗРП) является актуальной для акушерства и неонатологии, так как данная патология играет важную роль в неблагоприятном течении раннего неонатального периода, а также в структуре пери-

натальной заболеваемости и смертности как одного из основных качественных показателей здоровья населения. Частота ЗРП в развитых странах составляет от 5% до 10% [1-3], в развива-

ющихся странах достигает 20-23% [4]. В России ЗРП осложняет 5-18% беременностей [5, 6].

Частота задержки внутриутробного роста новорожденных в мире колеблется от 3% до 30% [7, 8]. В РФ в 2018 году эта патология занимает второе место в структуре заболеваемости детей с массой тела 1000 г и более [9].

«Золотым стандартом» диагностики ЗРП считается ультразвуковая фетометрия, однако из-за отсутствия единой системы диагностических критериев имеется сложность дифференциации между плодами с ограничением темпов роста и конституционально маловесными, что приводит к ложноположительному выявлению данной патологии. А из-за отсутствия методов лечения ЗРП, ошибочно маркированные маловесные, но нормально развивающиеся плоды подвержены риску преждевременного родоразрешения с ятрогенной недоношенностью, влекущей за собой в последующем множественные отклонения в физическом, соматическом и нервно-психическом развитии [10].

Таким образом, пока вопрос о методах лечения ЗРП с доказанной эффективностью остается дискуссионным и требующим проведения дальнейших исследований, возникает необходимость выявления достоверных прогностических критериев перинатальных исходов при данной патологии, а именно гипотрофии новорожденного.

Целью нашего исследования явилась разработка критериев прогноза гипотрофии новорожденного у беременных с ЗРП на основании комплексного изучения клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных.

Материалы и методы

Проведено когортное исследование, которое включало 289 пациенток. Группу 1 составили 155 беременных с ЗРП, группу 2 - 134 женщины без ЗРП. Постнатально гипотрофия установлена у 90 новорожденных из группы 1, у 65 детей данной группы росто-весовые показатели соответствовали гестационному сроку. В группе 2 детей с постнатальной гипотрофией не выявлено. Выполнен комплексный анализ клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных, особенностей течения беременности и перинатальных исходов. Критерии исключения: многоплодная беременность, онкологические заболевания, туберкулез, ВИЧ-инфекция, тяжелая соматическая патология в стадии декомпенсации, психические заболевания, хронический алкоголизм, наркомания. ЗРП определялась на основании результатов ультразвуковой фетометрии при предполагаемой массе плода менее десятого перцентиля [7, 11], предполагаемая масса плода рассчитывалась по формуле F. Hadlock [12]. Гемодинамические

нарушения в системе «мать-плацента-плод» регистрировались в маточных артериях и артерии пуповины (АП) [13].

Постнатально диагноз «задержка внутриутробного развития» (гипотрофия) устанавливали на основании сопоставления параметров физического развития ребенка при рождении с должными параметрами после клинического осмотра неонатолога [8]. Для оценки антропометрических показателей детей (массы, длины тела) использовались центильные графики I.R. Fenton [14].

Статистическая обработка проведена с помощью программы SPSS 23.0 (IBM, USA). Количественные данные представлены в виде средней арифметической и ее среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$), учитывая нормальное распределение данных. Качественные характеристики описаны абсолютными и относительными частотами. Для построения модели, отражающей факторы, влияющие на массу новорожденного, применялся метод множественной линейной регрессии с расчетом коэффициентов регрессии, их стандартных ошибок и уровней значимости. Разработку прогностической модели вероятности гипотрофии новорожденного проводили с использованием метода множественной логистической регрессии. Для оценки связи прогнозируемого показателя и признаков, включенных в модель, рассчитывали показатель относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных пациенток составил $29,7 \pm 5,5$ лет. Табакокурение во время беременности продолжили 18 женщин (6,2%).

В структуре соматической патологии у всех обследованных пациенток преобладали заболевания органов пищеварения (20,8%), в меньшем проценте случаев заболевания мочевыделительной системы (11,4%), хроническая артериальная гипертензия (10%) и ожирение (8,7%).

Из гинекологической патологии преимущественно выявлены воспалительные заболевания органов малого таза (15,9%), миома матки (10%) и бесплодие (8,3%). При анализе паритета беременностей и родов установлено, что 43,6% пациенток были первобеременными, 42,2% - повторнородящими, 14,2% - повторнобеременными первородящими. Течение предыдущих беременностей осложнялось преэклампсией (ПЭ) в 3,8% случаев, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты - в 1,4%, антенатальной гибелью плода - в 2,8%, преждевременными родами - в 6,6%.

Из осложнений настоящей беременности превалировали цервиковагинальные инфекции (47,1%), угроза прерывания (29,1%), маловодие

(23,5%), ПЭ (18,7%), внутриматочная инфекция (17%) и гестационный сахарный диабет (16,3%).

Нарушения кровотока в системе «мать-плацента-плод» диагностировались у 127 (43,9%) женщин. Гемодинамические изменения преимущественно проявлялись изолированным нарушением маточного кровотока (30,1%). Пуповинный кровоток был нарушен у 40 (13,8%) беременных, при этом в половине случаев он был нулевым или ретроградным.

Своевременными родами закончилась беременность у 222 (80,8%) женщин, у 67 (23,2%) пациенток роды были преждевременными. Основными показаниями к индуцированному досрочному родоразрешению стали критическое состояние плода (8,3%) и тяжелая ПЭ (5,2%).

Постнатально только 90 новорожденным из 155 плодов с антенатально установленной ЗРП был поставлен диагноз «задержка внутриутробного развития» (гипотрофия).

Средняя масса при рождении составила 2688 ± 260 г, средний рост – $47,4 \pm 3,2$ см. Средняя оценка новорожденных по шкале Апгар на 1-й минуте – $6,7 \pm 0,8$ балла, на 5-й минуте – $7,4 \pm 0,6$ балла. Оценку по шкале Апгар менее 7 баллов имели 70 (24,2%) детей. Наблюдение и лечение в условиях реанимации потребовалось 64 (22,1%) ребенку, респираторная поддержка – 61 (21,1%).

Перинатальная смертность составила 13 (45%) случаев, из них 2 (6,9%) случая антенатальной гибели плода и 11 случаев (38,1%) – ранней неонатальной смертности.

Нами также был выполнен анализ проводимой антитромботической терапии во время беременности. Препараты ацетилсалициловой кислоты (АСК) со стартом от 12 до 16 недель гестации получали 44 (15,2%) беременных, низкомолекулярные гепарины (НМГ) в первом триместре были назначены 24 (8,3%) пациенткам.

Полученные результаты исследования были использованы для построения многофакторных прогностических моделей. В первой модели, рассчитанной с помощью метода множественной линейной регрессии, установлены факторы, связанные с массой новорожденного. Во второй модели, созданной для прогнозирования гипотрофии новорожденного, применялся метод множественной логистической регрессии. Включение предикторных переменных в модель проводилось путем отбора наиболее информативных признаков, которые имели статистически значимые связи с зависимым показателем.

В первой модели получены корреляции массы новорожденного со следующими параметрами (таблица 1). Коэффициент детерминации (R^2) для данной модели равнялся 0,624.

Таблица 1

Факторы, независимо ассоциированные с массой новорожденного
Модель множественной линейной регрессии
(зависимая переменная – масса новорожденного, г)

Признак	Нестандартизованный коэффициент (В)	Стандартизованный коэффициент (β)	Значимость
Курение во время беременности	- 495,775	- 0,114	0,049
Нарушение кровотока во II триместре	- 696,433	- 0,342	<0,001
Преэклампсия во II триместре	- 938,733	- 0,276	<0,001
Маловодие	- 487,262	- 0,213	0,001
Прибавка массы тела за беременность, кг	52,697	0,272	<0,001
Использование НМГ в I триместре	424,377	0,17	0,004

Примечание: *НМГ – низкомолекулярные гепарины

Таким образом, рождению ребенка с меньшей массой способствовали курение во время беременности, наличие нарушенного кровотока в системе «мать-плацента-плод» и развитие ПЭ во втором триместре, маловодие. Протективными факторами являлись: достаточная прибавка массы тела за беременность и использование НМГ в первом триместре. Наиболее значимым

коэффициентом обладало нарушение кровотока во втором триместре.

При создании второй модели в качестве зависимой переменной был взят факт рождения ребенка с гипотрофией (1 – да, 0 – нет), применялся метод пошаговой логистической регрессии. Предикторные переменные были как непрерывными, так и категориальными. По результатам проверки на коллинеарность,

все, включенные в модель, предикторные переменные не взаимодействовали между собой.

Построение модели прогнозирования гипотрофии новорожденного было остановлено на восьмом шаге, коэффициент детерминации (R^2) при этом равнялся 0,584; уровень статистической значимости для модели в целом

- $p < 0,001$. Значимость показателя Хосмера-Лемешева $> 0,05$ (0,246). Чувствительность модели составила 89,9%, специфичность – 73,3%. Признаки, включенные в модель по прогнозированию гипотрофии новорожденного, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Факторы, независимо ассоциированные с гипотрофией новорожденного
Модель множественной логистической регрессии
(зависимая переменная - гипотрофия новорожденного)

Признак	Величина коэффициента	Значимость	ОР [95% ДИ]
Курение во время беременности	2,616	$< 0,001$	13,7 [3,8-49,6]
Цервикагинальные инфекции	0,816	0,025	2,3 [1,1-4,6]
Нарушение кровотока во II триместре	1,968	$< 0,001$	7,2 [3,3-15,4]
Маловодие	2,219	$< 0,001$	9,2 [4,1-20,9]
Преэклампсия во II триместре	2,984	0,015	19,8 [1,8-218,1]
Прибавка массы тела за беременность, кг	- 0,129	0,002	0,9 [0,8-0,9]
Антибактериальная терапия внутриматочной инфекции	- 2,205	0,009	0,1 [0,02-0,6]
Прием АСК, начатый с 12 до 16 недели гестации	- 2,938	$< 0,001$	0,05 [0,01-0,3]
Константа	- 1,073	0,037	

Примечание: *ВМИ – внутриматочная инфекция; **АСК – ацетилсалициловая кислота

Таким образом, по данным регрессионного анализа, факторами, повышающими вероятность гипотрофии новорожденного, были: курение во время беременности, цервикагинальные инфекции, маловодие, нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод» и ПЭ с манифестацией во втором триместре; а снижающими вероятность - нормальная прибавка массы тела за беременность, антибактериальная терапия внутриматочной инфекции (ВМИ), прием АСК со стартом от 12-й до 16-й недели гестации.

Согласно построенным моделям общими факторами, ассоциированными с рождением ребенка с меньшей массой и гипотрофией, оказались: курение во время беременности, ПЭ, нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод» во втором триместре и маловодие.

Курение является известным фактором риска ЗРП [15]. Доказано, что частота ЗРП у матерей, злоупотребляющих курением табака, в 3,6 раза выше по сравнению с некурящими женщинами [16]. В нашем исследовании для количественной величины - масса новорожденного для когорты в целом, отрицательный коэффициент влияния курения достиг статистической значимости. ОР для курения в модели по про-

гнозированию гипотрофии новорожденного составил 13,7 [95% ДИ 3,8-49,6].

ЗРП и ПЭ относят к осложнениям беременности, которые имеют общие звенья патогенеза [2]. Согласно данным Королевского Колледжа Акушеров-Гинекологов Великобритании [11], ОР рождения ребенка с массой менее 10-го перцентиля при ПЭ равняется 2,26 [95% ДИ 1,22-4,18]. В нашем исследовании для массы новорожденного, в целом, регрессионный коэффициент имел значение (-0,3; $p < 0,05$); ОР для ПЭ в модели по прогнозированию гипотрофии новорожденного составил 19,8 [95% ДИ 1,8-218,1] и был максимальным среди значений ОР для других негативных факторов.

Конечным звеном в развитии ЗРП является нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод». По результатам исследования P.F. Chien [17] ОР для НМК при ЗРП в группе женщин низкого риска составляет 3,6 [95% ДИ 3,2-4], в группе высокого риска - 2,7 [95% ДИ, 2,1-3,4]. При сохранении высокорезистентных кривых скоростей кровотока в артерии пуповины с дикротической выемкой к 24-й неделе беременности, реализацию ЗРП можно ожидать в 25% случаев [18].

Нами установлено, что отрицательное влияние оказывает любое нарушение кровотока

в системе «мать-плацента-плод», выявляемое во втором триместре беременности, при этом для массы новорожденного коэффициент влияния был равен (-0,3; $p < 0,05$); при прогнозировании гипотрофии новорожденного ОР составил 7,2 [95% ДИ 3,3-15,4].

В каждую из моделей в качестве негативного фактора вошло наличие маловодия, выявленно при ультразвуковом исследовании. При этом для массы новорожденного коэффициент влияния был равен (-0,2; $p < 0,05$); при прогнозировании гипотрофии новорожденного ОР составил 9,2 [95% ДИ 4,1-20,9]. Наши данные согласуются с результатами исследования Locatelli A. et al. [19], в котором была показана взаимосвязь между амниотическим индексом ≤ 5 см и низкой массой тела при рождении (ОР=2,2; 95% ДИ [1,5-3,2]).

Протективным фактором, вошедшим в обе модели, стала достаточная прибавка массы тела за беременность. Согласно рекомендациям Института медицины США [20], при прибавке меньше должествующих значений имеется более высокий риск гипотрофии новорожденного (ОР для США/Европы – 1,5; 95% ДИ [1,4-1,6]; Азии [1,6; 95% ДИ [1,5-1,8]] [230]. В нашем исследовании регрессионный коэффициент связи достаточной прибавки массы матери во время гестации и массой новорожденного равнялся 0,3 $p < 0,05$); в модели по прогнозированию гипотрофии новорожденного ОР составлял 0,9 [95% ДИ 0,8-0,9].

Наряду с общими закономерностями, мы получили и отличия по определенным предикторам. Так, в модели по прогнозированию гипотрофии новорожденного фактором, обладающим независимым неблагоприятным влиянием, оказались цервиковагинальные инфекции. В целом ряде исследований отмечено, что одним из наиболее частых осложнений беременности у женщин с ЗРП является генитальная инфекция [21-23]. А при выявлении в первом триместре воспалительных заболеваний репродуктивной системы, обусловленных инфекциями, передающимися половым путем, ОР для ЗРП составляет 2,09 [23]. В нашей модели по прогнозированию гипотрофии новорожденного ОР для цервиковагинальных инфекций составил 2,3 [95% ДИ 1,1-4,6].

Проведение антибактериальной терапии при наличии признаков ВМИ, оказалось характеристикой, значимо снижающей риск гипотрофии новорожденного и улучшающей перинатальные исходы. Это можно объяснить тем, что на фоне инфекции происходит неполноценная вторая волна инвазии цитотрофобласта, в результате чего не формируется низкорезистентный кровоток, необходимый для роста и развития плода [24]. В нашем исследовании при назначении антибактериальной терапии

по поводу ВМИ ОР гипотрофии новорожденного составлял 0,1 [95% ДИ 0,02-0,6].

С учетом морфологических изменений, обнаруживаемых в плаценте при ЗРП – ишемия, инфаркты, тромбозы в сосудах маточно-плацентарного бассейна [25], назначение антитромботических препаратов на ранних сроках беременности представляется патогенетически обоснованными. Вместе с тем, применение НМГ с целью профилактики и лечения плацента-ассоциированных осложнений беременности, остается предметом широких дискуссий. В мета-анализе S. Mastrolia et al. [26] показано, что назначение НМГ, в сравнении с плацебо, привело к значительному снижению риска ЗРП (ОР 0,4 [95% ДИ, 0,2–0,9]). В нашем исследовании при назначении НМГ в первом триместре также получено положительное влияние на массу новорожденного в когорте в целом (коэффициент регрессии - 0,2; $p < 0,05$).

Целесообразность антитромботической коррекции подтверждается и при изучении силы связи назначения АСК со стартом в интервале от 12 до 16 недель с гипотрофией новорожденного. Исходя из представлений, что патогенез ПЭ и ЗРП схожи, имеются данные, что АСК может предотвращать развитие обоих гестационных осложнений [27]. В мета-анализе E. Vujold et al. [28] установлено, что начало приема АСК до 16-й недели беременности или ранее было связано со значительным снижением частоты возникновения ЗРП (ОР 0,4 [95% ДИ 0,3-0,7]). В нашем исследовании при назначении АСК со стартом от 12-й до 16-й недели гестации ОР гипотрофии новорожденного составлял 0,05 [95% ДИ 0,01-0,3].

Заключение

Таким образом, факторами, ассоциированными с гипотрофией новорожденного у женщин с ЗРП, оказались: курение во время беременности, ПЭ, нарушение кровотока в системе «мать-плацента-плод» во втором триместре, цервиковагинальные инфекции и маловодие. Протективными факторами, снижающими вероятность гипотрофии новорожденного, были нормальная прибавка массы тела за беременность, проведение антибактериальной терапии внутриматочной инфекции, прием АСК со стартом от 12-й до 16-й недели гестации и назначение НМГ в первом триместре.

Наиболее перспективными мероприятиями в профилактике ЗРП и гипотрофии новорожденного могут быть: активная мотивация отказа женщины от табакокурения, лечение генитальной и внутриматочной инфекций, своевременное назначение антитромботической коррекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

- Priante E., Verlato G., Giordano G., Stocchero M., Visentin S., Mardegan V., Baraldi E. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach. *Metabolites*. 2019 Nov 6;9(11):267. doi: 10.3390/metabo9110267
- Nardoza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C., Mazzola J.B., Silva C.P., Marçal V.M., Lobo T.F., Peixoto A.B., Araujo Júnior E. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet*. 2017 May; 295(5):1061-1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9
- Tang L., He G., Liu X., Xu W. Progress in the understanding of the etiology and predictability of fetal growth restriction. *Reproduction*. 2017 Jun;153(6):R227-R240. doi: 10.1530/REP-16-0287
- Sharma D., Shastri S., Farahbakhsh N., Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Dec;29(24):3977-87. doi: 10.3109/14767058.2016.1152249
- Ганичкина М.Б., Мантрова Д.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Хачатурян А.А., Зиганшина М.М. Ведение беременности при задержке роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2017; 10: 5-11. doi: 10.18565/aig.2017.10.5-11
- Стрижаков А.Н., Мирющенко М.М., Игнатко И.В., Попова Н.Г., Флорова В.С., Кузнецов А.С. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска. *Акушерство и гинекология*. 2017; 7: 34-44. doi: 10.18565/aig.2017.7.34-44
- ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol*. 2019; 133(2): e97-109.
- Володин Н.Н. Неонатология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. С. 127-133.
- Основные показатели здоровья матери и ребёнка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2019. 169 с. Доступно на: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2018-god> (дата обращения: 30.05.2021)
- Natarajan G., Shankaran S. Short- and long-term outcomes of moderate and late preterm infants. *Am. J. Perinatol*. 2016; 33(3): 305-17. doi:10.1055/s-0035-1571150.
- Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. *Green-top Guideline No. 31*. 2013. 2nd ed.
- Hadlock F.P., Harrist R.B., Sharman R.S., Deter R.L., Park S.K. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—a prospective study. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1985; 151(3): 333-7. doi:10.1016/0002-9378(85)90298-4.
- Вихарева О.Н., Воеводин С.М., Демидов В.Н., Михайлов А.В., Емельяненко Е.С., Юсупов К.Ф. Допплерометрическое исследование во время беременности. Клинические протоколы. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова; 2015. 8 с.
- 2013 GROWTH CHART. Доступно на: <https://peditools.org/growthchart2013/index.php> (дата обращения: 30.05.2021)
- Ferrence R. Passive smoking and children. *BMJ*. 2010 Mar 24;340:c1680. doi: 10.1136/bmj.c1680
- Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Амосов М.С., Зуморина Э.М. Клинико-патогенетические варианты задержки роста плода различных сроков манифестации. *Медицинский совет*. 2021;(3):54–65. doi: 10.21518/2079-701X-2021-3-54-65.
- Chien P.F., Arnott N., Gordon A., Owen P., Khan K.S. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG*. 2000 Feb;107(2):196-208. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11690.x
- Стрижаков А.Н. Критическое состояние плода: диагностические критерии, акушерская тактика, перинатальные исходы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 176 с.
- Locatelli A., Vergani P., Toso L., Verderio M., Pezzullo J.C., Ghidini A. Perinatal outcome associated with oligohydramnios in uncomplicated term pregnancies. *Arch Gynecol Obstet*. 2004 Jan;269(2):130-3. doi: 10.1007/s00404-003-0525-6.
- Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Rasmussen K.M., Yaktine A.L., editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009
- Morgan T.K. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol*. 2016 Feb;33(3):258-66. doi: 10.1055/s-0035-1570379
- Ткаченко В.А. Ведение беременности при задержке роста плода инфекционного генеза. [дис. канд. мед. наук]. Хабаровск; 2009. 168 с.
- Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ткаченко В.А. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020; 20(1): 5-15. doi: 10.17116/rosakush2020200115
- Радзинский В.Е., Оразмуралова А.А. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. М.: Status Praesens; 2018. 800 с.
- Spinillo A., Gardella B., Adamo L., Muscettola G., Fiandrino G., Cesari S. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth

restriction. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019 Dec;98(12):1585-1594. doi: 10.1111/aogs.13699.

26. Mastrolia S.A., Novack L., Thachil J., Rabinovich A., Pikovsky O., Klaitman V., Loverro G., Erez O. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2016 Oct 28;116(5):868-878. doi: 10.1160/TH16-02-0169

27. Burton G.J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Feb;218(2S):S745-S761. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577

28. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y., Bureau M., Audibert F., Marcoux S., Forest J.C., Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010 Aug;116(2 Pt 1):402-414. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a

References:

1. Priante E., Verlato G., Giordano G., Stocchero M., Visentin S., Mardegan V., Baraldi E. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach. *Metabolites.* 2019 Nov 6;9(11):267. doi: 10.3390/metabo9110267

2. Nardoza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C., Mazzola J.B., Silva C.P., Marçal V.M., Lobo T.F., Peixoto A.B., Araujo Júnior E. Fetal growth restriction: current knowledge. *Arch Gynecol Obstet.* 2017 May; 295(5):1061-1077. doi: 10.1007/s00404-017-4341-9

3. Tang L., He G., Liu X., Xu W. Progress in the understanding of the etiology and predictability of fetal growth restriction. *Reproduction.* 2017 Jun;153(6):R227-R240. doi: 10.1530/REP-16-0287

4. Sharma D., Shastri S., Farahbakhsh N., Sharma P. Intrauterine growth restriction - part 1. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Dec;29(24):3977-87. doi: 10.3109/14767058.2016.1152249

5. Ganichkina M.B., Mantrova Y.E.S., Kan N.O.T., Tyutyunnik V.L., Khachatryan A.A., Ziganshina M.M.. Pregnancy management with fetal growth retardation. *Obstetrics and gynecology.* 2017; 10: 5-11. doi: 10.18565/aig.2017.10.5-11

6. Strizhakov A.N., Miryushchenko M.M., Ignatko I.V., Popova N.G., Florova V.S., Kuznetsov A.S. Prediction of fetal growth retardation syndrome in high-risk pregnant women. *Obstetrics and gynecology.* 2017; 7: 34-44. doi: 10.18565/aig.2017.7.34-44

7. ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction. *Obstet. Gynecol.* 2019; 133(2): e97-109.

8. Volodin N.N. Neonatology: A National Guide Moscow: GEOTAR-Media; 2007. S. 127-133.

9. The main indicators of maternal and child health, the activities of the child protection and obstetric services in the Russian Federation. Moscow: Ministry of Health of the Russian

Federation, 2019.1 [cited 2021 May 30].169 p. Available from: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2018-god>

10. Natarajan G., Shankaran S. Short- and long-term outcomes of moderate and late preterm infants. *Am. J. Perinatol.* 2016; 33(3): 305-17. doi:10.1055/s-0035-1571150.

11. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. The investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Green-top Guideline No. 31. 2013. 2nd ed.

12. Hadlock F.P., Harrist R.B., Sharman R.S., Deter R.L., Park S.K. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1985; 151(3): 333-7. doi:10.1016/0002-9378(85)90298-4.

13. Vikhareva O.N., Voevodin S.M., Demidov V.N., Mikhailov A.V., Emelianenko E.S., Yusupov K.F. Doppler study during pregnancy. Clinical protocols. Moscow: Scientific Center for Obstetrics, Gynecology, and Perinatology named after V.I. acad. IN AND. Kulakov; 2015.8 p.

14. 2013 GROWTH CHART. [cited 2021 May 30]. Available from: <https://peditools.org/growthchart2013/index.php>

15. Ferrence R. Passive smoking and children. *BMJ.* 2010 Mar 24;340:c1680. doi: 10.1136/bmj.c1680

16. Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Amosov M.S., Zumorina E.M. Clinical and pathogenetic variants of fetal growth retardation at various times of manifestation. *Medical advice.* 2021; (3): 54–65. doi: 10.21518 / 2079-701X-2021-3-54-65.

17. Chien P.F., Arnott N., Gordon A., Owen P., Khan K.S. How useful is uterine artery Doppler flow velocimetry in the prediction of pre-eclampsia, intrauterine growth retardation and perinatal death? An overview. *BJOG.* 2000 Feb;107(2):196-208. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11690.x

18. Strizhakov A.N. Critical condition of the fetus: diagnostic criteria, obstetric tactics, perinatal outcomes. Moscow: GEOTAR-Media; 2019.176 p.

19. Locatelli A., Vergani P., Toso L., Verderio M., Pezzullo J.C., Ghidini A. Perinatal outcome associated with oligohydramnios in uncomplicated term pregnancies. *Arch Gynecol Obstet.* 2004 Jan;269(2):130-3. doi: 10.1007/s00404-003-0525-6.

20. Institute of Medicine (US) and National Research Council (US) Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines. Rasmussen K.M., Yaktine A.L., editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2009

21. Morgan T.K. Role of the Placenta in Preterm Birth: A Review. *Am J Perinatol.* 2016 Feb;33(3):258-66. doi: 10.1055/s-0035-1570379

22. Tkachenko V.A. Management of pregnancy with retardation of infectious genesis fetal growth. [dissertation]. Khabarovsk; 2009.168 s.

23. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Tkachenko V.A. Placental insufficiency as a basic pathology of complications and outcomes of the gestational period. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2020; 20 (1): 5-15. doi: 10.17116/rosakush2020200115

24. Radzinsky V.E., Orazmuralova A.A. Early pregnancy. From pregravid preparation to healthy gestation. Moscow: Status Praesens; 2018.800 p.

25. Spinillo A., Gardella B., Adamo L., Muscettola G., Fiandrino G., Cesari S. Pathologic placental lesions in early and late fetal growth restriction. Acta Obstet Gynecol Scand. 2019 Dec;98(12):1585-1594. doi: 10.1111/aogs.13699.

26. Mastrolia S.A., Novack L., Thachil J., Rabinovich A., Pikovsky O., Klaitman V., Loverro G, Erez O. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia. A systematic review and meta-analysis. Thromb Haemost. 2016 Oct 28;116(5):868-878. doi: 10.1160/TH16-02-0169

27. Burton G.J., Jauniaux E. Pathophysiology of placental-derived fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol. 2018 Feb;218(2S):S745-S761. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.577

28. Bujold E., Roberge S., Lacasse Y., Bureau M., Audibert F., Marcoux S., Forest J.C., Giguère Y. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. Obstet Gynecol. 2010 Aug;116 (2 Pt 1):402-414. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Фартунина Юлия Вадимовна – соискатель кафедры акушерства и гинекологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, г. Челябинск.

454092, Уральский федеральный округ, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

E-mail: fluffy13@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0125-8578>

Информация об авторах

Вереина Наталья Константиновна – д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии Южно-Уральского государственного медицинского университета, г. Челябинск.

454092, Уральский федеральный округ, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

E-mail: vereinanata@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0678-4224>

Долгушина Валентина Федоровна – профессор, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Южно-Уральского государственного медицинского университета, г. Челябинск. 454092, Уральский федеральный округ, г. Челябинск, ул. Воровского, 64

E-mail: dolgushinavf@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>

Поступила в редакцию 14.06.2021

Принята к публикации 19.07.2021

Для цитирования: Фартунина Ю.В., Вереина Н.К., Долгушина В.Ф. Прогнозирование гипотрофии новорожденных у беременных с задержкой роста плода. Бюллетень медицинской науки. 2021;3(23): 11–18.

Citation: Fartunina Yu.V., Vereina N.K., Dolgushina V.F. Prediction the birth of small-for-gestational-age neonates in pregnancy complicated by fetal growth restriction. Bulletin of Medical Science. 2021;3(23): 11–18. (In Russ.)

УДК 616.127-089

DOI 10.31684/25418475_2021_3_19

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА НА РАБОТАЮЩЕМ СЕРДЦЕ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. БарнаулХорев Н.Г.^{1,2}, Ермолин П.А.², Сукманова И.А.^{1,2}, Щербakov К.Ю.², Батаев Г.В.², Нагуманов Р.М.²

Цель работы – сравнить непосредственные результаты операций коронарного шунтирования с использованием или без использования искусственного кровообращения.

Материал и методы. В основу работы положены данные ретроспективного исследования, в которое включено 1295 больных с ишемической болезнью сердца, находившихся в клинике в период 2013-2017 годы. Больные разделены на 2 группы. В первой группе (1031 больных; 79,6%) проведено коронарное шунтирование с использованием искусственного кровообращения. Во второй группе (264 больных; 20,4%) выполнялась коронарное шунтирование без использования искусственного кровообращения. Случайным методом из больных первой группы отобрано 98 пациентов, а из второй группы – 41 пациент, перенесших коронарное шунтирование. Отобранные больные обеих групп были сопоставимы по основным клиническим характеристикам. Исключение составили больные диабетом, которых было во второй группе на 48,8% больше, чем в первой ($p=0,001$).

Результаты. Госпитальная летальность не различалась и составила в первой группе – 4,0%, во второй – 2,7% ($p=0,325$). Транзиторная ишемия миокарда у второй группы на 11,5% возникала чаще, чем у больных первой группы ($p=0,003$). В то же время частота фибрилляции предсердий в обеих группах была в пределах 10%, и разница в 0,4% была статистически незначимой ($p=0,621$). Частота инсульта в группе on-pump составила 1,0%; случаев инсульта у больных второй группы не отмечено. Необходимость гемотрансфузий возникала на 16,2% чаще ($p=0,017$) у больных с искусственным кровообращением. Необходимость гемотрансфузий возникала на 16,2% чаще ($p=0,017$) у больных с искусственным кровообращением.

Заключение. Операция коронарное шунтирование на работающем сердце в интерпретации ближайшего послеоперационного периода и летальности сопоставима с операцией коронарного шунтирования с использованием искусственного кровообращения.

Ключевые слова: коронарное шунтирование, «работающее сердце», искусственное кровообращение, ишемическая болезнь сердца

CLINICAL TRIAL OF MYOCARDIAL REVASCULIZATION OF THE BEATING HEART

¹Altai State Medical University, Barnaul²Altai Regional Cardiology Health Center, BarnaulN.G. Khorev^{1,2}, P.A. Ermolin², I.A. Sukmanova^{1,2}, K.Yu. Shcherbakov², G.V. Bataev², R.M. Nagumanov²

The work compares the results of coronary artery bypass surgery with or without cardiopulmonary bypass.

Material and methods. The work is based on data from a retrospective study, which included 1295 patients with coronary heart disease who were in the clinic during the period 2013-2017. Patients were blinded into 2 groups. In the first group (1031 patients, 79.6%), the coronary artery bypass surgery was performed using cardiopulmonary bypass. In the second group (264 patients, 20.4%), the coronary artery bypass surgery was performed without using artificial blood circulation. 98 patients were selected from patients in the first group, and 41 patients undergoing coronary bypass surgery from the second group were selected randomly. Selected patients in both groups had comparable clinical characteristics except for the patients with diabetes, who were 48.8% more in the second group ($p = 0.001$).

Results. Hospital mortality did not differ and was 4.0% in the first group and 2.7% ($p = 0.325$) in the second group. Transient myocardial ischemia in the second group was 11.5% more frequent ($p = 0.003$). Simultaneously, the frequency of atrial fibrillation in both groups was within 10%, and the difference of 0.4% was statistically insignificant ($p = 0.621$). The incidence of stroke in the on-pump group was 1.0%; we did not register the cases of stroke in the second group; the need for blood transfusions occurred more often in patients with extracorporeal circulation (by 16.2 %, $p = 0.017$).

Conclusion. The immediate postoperative period and mortality of off-pump coronary artery bypass surgery is comparable to on-pump coronary artery bypass surgery.

Keywords: coronary artery bypass surgery, off-pump, on-pump, beating heart, cardiopulmonary bypass, coronary heart disease

До настоящего времени не существует убедительных доказательств преимуществ коронарного шунтирования (КШ) с использованием (на насосе – on-pump) и без использования (без насоса – off-pump) искусственного кровообращения (ИК). Первое рандомизированное исследование ROOBY [1] не показало значительной разницы в непосредственных результатах в разделах послеоперационной летальности и частоте послеоперационного инсульта. Сравнительно недавно проведенные исследования DOORS и CORONARY [2,3] продемонстрировали лучшие результаты операций off-pump только у пожилых людей. В недавно опубликованном немецком исследовании GORCABE [4] у больных старше 75 лет 5-летняя выживаемость оказалась одинаковой с использованием или без использования ИК. В ретроспективном анализе базы данных 13441 больного Huang et al. [5] показал более высокую 30-дневную летальность и 5-летнюю смертность у пациентов с сахарным диабетом оперированных с использованием ИК.

Противоположные данные получены в других исследованиях. Продолжение исследования ROOBY-FS показало сокращение 5-летней выживаемости при проведении КШ без искус-

ственного кровообращения [7]. В мета-анализах Takagi [6] и Luo & Ni [8] продемонстрировано, что при проведении операции off-pump увеличивается частота повторной реваскуляризации. Не получены доказательства увеличения выживаемости у пожилых [9].

Целью данной работы было сравнить непосредственные результаты операций КШ в зависимости от использования искусственного кровообращения.

Материалы и методы

В основу работы положены данные ретроспективного исследования, в которое включено 1295 больных с ишемической болезнью сердца, находившихся в клинике в период 2013-2017 годы. Пациенты были оперированы в КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер». Больные разделены на 2 группы. В первой группе (1031 больной; 79,6%) проведено КШ с использованием ИК (on-pump). Во второй группе (264 больных; 20,4%) выполнялась КШ без использования ИК (off-pump). Случайным методом из больных первой группы отобрано 98, а из второй группы – 41 больной, перенесшие операцию КШ. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

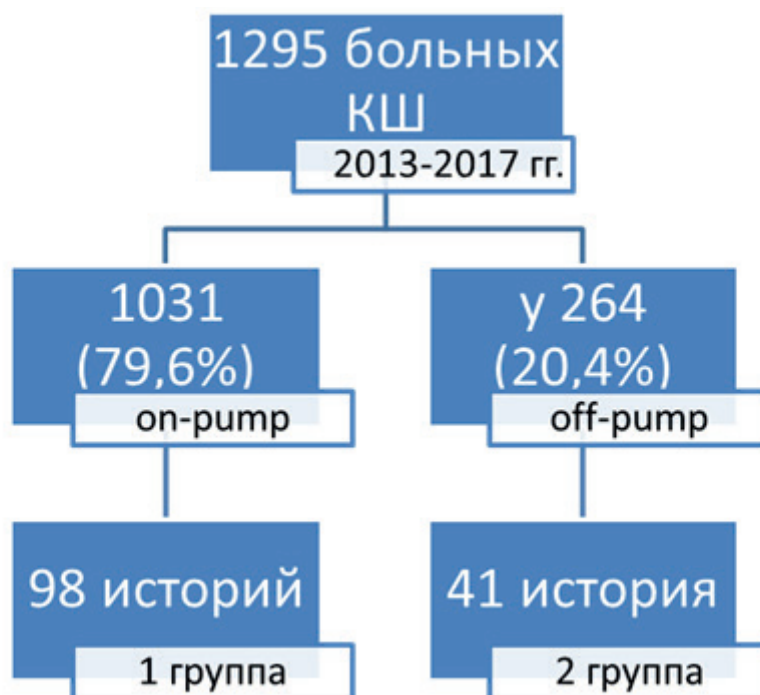


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Данные исследования приведены в виде средних значений и абсолютных чисел. Частоту признака между группами сравнивали с помощью тестов четырехпольных таблиц.

Среди больных 1 группы было 79 (80,6%) мужчин, а среди пациентов 2 группы мужчин было 29 (70,7%). Разница между группами недостоверна ($p=0,102$). Статистически значимых

различий по возрасту, длительности заболевания и индексу массы тела в группах не обнаружено (табл. 1). Во второй группе на 48,8% чаще встречались больные с сахарным диабетом ($p=0,001$). По остальным сопутствующим заболеваниям группы не различались (табл. 2).

Таблица 1

Клиническая характеристика больных

Показатель	Группы				p
	1 группа (on-pump) n=98		2 группа (off-pump) n=41		
	X	SD	X	SD	
Возраст, лет	61,1	6,9	61,0	7,1	0,171
Длительность заболевания, лет	4,6	6,4	3,8	5,4	0,965
Индекс массы тела	28,4	4,6	28,3	5,4	0,939

Таблица 2

Сопутствующие заболевания

Заболевания	Группы больных				p
	1 группа (on-pump) n=98		2 группа (off-pump) n=41		
	абс. число	%	абс. число	%	
ГБ	89	89,0	39	95,0	0,263
ЧТКА	12	12,0	5	12,2	0,783
Дислипидемия	61	60,0	27	65,8	0,688
ОНМК	1	1,0	2	4,8	0,154
СД 2 тип	17	17,0	27	65,8	0,001
ЗПА	2	2,0	1	2,4	0,883
БЦС	2	2,0	2	4,8	0,362
ХОБЛ	2	2,0	2	2,4	0,362

Примечание: ГБ – гипертоническая болезнь, ЧТКА – чрезкожная коронарная транслюминальная ангиопластика; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЗПА – заболевания периферических артерий; БЦС – патология брахиоцефальных сосудов; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Клинические проявления ишемической болезни сердца в виде стенокардии различных функциональных классов и постинфарктного атеросклероза не имели статистически значимых различий (табл. 3). Фракция выброса по Тейхольцу в первой группе была $63,04 \pm 7,8\%$, а во второй – $63,51 \pm 8,0\%$ ($p=0,673$).

Таким образом, случайно отобранные группы больных были сопоставимы по основным клиническим характеристикам, сопутствующим заболеваниям, клиническим проявлениям ишемической болезни сердца и функциональному состоянию миокарда.

Таблица 3

Клинические проявления ишемической болезни сердца

Заболевания	Группы больных				p
	Первая (on-pump) n=98		Вторая (off-pump) n=41		
	абс. число	%	абс. число	%	
Стенокардия, функциональный класс					
1	1	1,0	1	2,4	0,522
2	36	36,7	17	41,5	0,601
3	56	57,2	22	53,7	0,706
4	5	5,1	1	2,4	0,805
ИБС, ПИКС	46	46,9	18	45,0	0,744

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз.

Результаты и обсуждение

Продолжительность операции у больных 1 группы составила $245 \pm 50,1$ минут, а у второй – $194,1 \pm 61,5$ минуты ($p=0,042$). Среднее время бокового отжатия аорты было статистически не значимо. В первой группе – $20,4 \pm 7,6$ во второй – $13,3 \pm 7,3$ минуты ($p=0,722$). Число шунтируемых артерий представлено в табл. 4. Разницы в частоте шунтирования двух артерий сердца

не отмечено. Среднее число шунтируемых сосудов в первой группе было больше и составило $2,67 \pm 0,7$, а во второй – $1,57 \pm 0,7$, но эти различия были статистически незначимые ($p=0,067$). Шунтирование одной артерии у больных первой группы и четырех артерий у больных второй группы не проводилось. Восстановление кровотока в три артерии чаще требовалось при проведении ИК.

Таблица 4

Число шунтируемых артерий

Количество шунтируемых артерий	Группы больных				p
	Первая (on-pump) n=98		Вторая (off-pump) n=41		
	абс. число	%	абс. число	%	
1	3	3,1	21	51,2	0,000
2	19	19,4	12	29,3	0,111
3	71	72,4	8	19,5	0,000
4	5	5,1	0	0.0	

Длительность интубации в первой группе составила $14,0 \pm 6,6$ во второй группе – $13,3 \pm 9,6$ часа ($p=0,552$). Среднее время ИК у больных 1 группы составило $84,4 \pm 26,7$ минуты. Различий

в интраоперационной коррекции основных показателей гомеостаза у больных с ИК и при операции на «работающем сердце» не выявлено (табл. 5).

Таблица 5

Некоторые варианты интраоперационной коррекции гомеостаза

Вид коррекции	Группы больных				p
	1 группа (on-pump) n= 98		2 группа (off-pump) n= 41		
	абс. число	%	абс. число	%	
Дефибрилляция	1	1,0	1	2,4	0,552
Отсроченное зашивание грудины	3	3,1	2	4,8	0,600
Инотропная поддержка в раннем послеоперационном периоде	42	42,8	17	41,5	0,713
Коррекция гемостаза (трансфузия свежеезамороженной плазмы)	17	17,3	6	14,6	0,887

Общая длительность лечения в первой группе и второй группах была соответственно $17,1 \pm 6,1$ и $17,4 \pm 5,7$ ($p=0,709$); нахождения в отделении реанимации – $2,75 \pm 1,4$ и $2,72 \pm 2,2$ ($p=0,909$); длительность послеоперационного периода – $13,2 \pm 5,4$ и $13,0 \pm 4,1$ ($p=0,736$) дня.

Ранние послеоперационные осложнения изучены в сроки госпитального периода и представлены в табл. 6. У одного больного могло быть несколько осложнений. У больных, оперированных off-pump, чаще возникала транзиторная ишемия миокарда, однако реже требовалось переливание крови. По остальным изучаемым признакам разницы не обнаружено.

Изучение летальности по группам проведено без учета отобранных больных. Представлены ежегодные и общие показатели (табл. 7).

В 2014 и 2015 году летальных исходов во второй группе не отмечено. Показатель летальности в группе больных с ИК (4,0%) оказался выше, чем в группе больных, оперированных на «работающем сердце» (2,7%). Однако эта разница статистически незначима.

Умение провести реваскуляризацию миокарда по технологии off-pump – признак опыта и мастерства кардиохирурга [10]. Треть кардиохирургов США не владеют операцией КШ off-pump, а 86% проводят менее 20 операций в год [11]. Доля КШ без ИК у больных ишемической болезнью сердца в РФ в 2017 сильно различается в зависимости от лечебного учреждения и в среднем составляет 22,3% [12]. Подобные данные приводятся в нашем исследовании, где доля КШ без ИК была 20,4%.

Таблица 6

Ранние послеоперационные осложнения госпитального периода

Осложнение	Группы больных				p
	1 группа (on-pump) n=98		2 группа (off-pump) n=41		
	абс. число	%	абс. число	%	
Инсульт	1	1,0	0	0	
Пароксизмы фибрилляции предсердий	10	10,2	5	9,8	0,621
Транзиторная ишемия миокарда	1	1,0	5	12,2	0,003
Пневмоторакс	1	1,0	1	2,4	0,560
Перикардит	8	8,2	2	4,8	0,371
Экссудативный плеврит	41	41,8	17	41,7	0,772
Анемия, требующая гемотрансфузии	35	35,7	8	19,5	0,017

Таблица 7

Ежегодная летальность у оперированных больных

Год	Всего больных						p
	1 группа On-pump			2 группа Off-pump			
	Оперировано	Умерло		Оперировано	Умерло		
		абс. число	%		абс. число	%	
2013	316	17	5,4	65	5	7.7	0,509
2014	377	13	3,4	20	0	0	
2015	203	3	1,5	56	0	0	
2016	99	7	7,1	62	2	3,2	0,530
2017 (6 мес.)	36	1	2,8	61	0	0	
Всего	1031	41	4,0	264	7	2,7	0,325

Летальность при использовании технологии off-pump в нашем исследовании составила 2,7%, а при on-pump – 4,0%. Подобные данные представлены в мета-анализе Derre et al. [13], куда включено 49 рандомизированных клинических работ, в которых представлены результаты лечения 16,718 больных. Не обнаружено разницы 30 – дневной летальности: для of-pump 1,8% - 4,8%, для on-pump 2,1% - 4,8%. Такое сопоставление данных позволяет говорить о достаточном опыте и технологическом обеспечении реваскуляризации миокарда в клинике.

В нашем ретроспективном исследовании проведено сопоставление двух выборок из групп больных, которым проведено КШ с применением различных технологий. Выборки получены случайно, что соответствует правилам рандомизации. Эти выборки составляли более 5% общего числа больных в группе, что позволяло провести статистический анализ. Специального отбора пациентов (пожилые, диабет, низкая фракция выброса), у которых доказано преимущество КШ без ИК, [4,5,14] мы

не проводили. Группы больных сопоставимы по основным клиническим признакам, сопутствующим заболеваниям и функциональному состоянию миокарда. Исключение составляют больные диабетом, которых было во второй группе на 48,8% больше, чем в первой ($p=0,001$).

КШ без ИК позволяет выполнить реваскуляризацию с использованием меньшего количества трансплантатов, что, вероятно, может привести к увеличению частоты периоперационной ишемии и инфаркта [2]. Это подтверждается нашими данными, где показано, что транзиторная ишемия миокарда у второй группы на 11,5% возникала чаще, чем у больных первой группы ($p=0,003$). Различия в группах состояло и в числе шунтируемых артерий. Безусловно, ИК позволяло безопасно проводить реваскуляризацию трех и более артерий. Статистической разницы в шунтировании двух артерий не обнаружено. Наверное, шунтирование двух сосудов, особенно бассейна левой коронарной артерии лучше выполнять на «работающем сердце», в том чис-

ле при поражении ствола левой коронарной артерии [15].

Одним из преимуществ off-pump является уменьшение повреждения миокарда, что отражается на послеоперационной фибрилляции предсердий [16]. В нашей работе необходимость дефибрилляции различалась на 1,4% ($p=0,552$), а частота фибрилляции предсердий в обеих группах была в пределах 10%; разница в 0,4% была статистически незначимой ($p=0,621$).

Манипуляции на аорте, чаще проводимые при проведении канюляции аорты приводят к увеличению частоты острых нарушений мозгового кровообращения. В мета-анализе 40 рандомизированных клинических исследований, где изучена частота инсульта у 15829 больных Kowalewski et al. [2] показал снижение инсульта у больных, оперированных без ИК на 28%. В нашей работе частота инсульта в группе on-pump составила 1,0%; случаев инсульта у больных второй группы не отмечено.

Одним из преимуществ «работающего сердца» является уменьшение послеоперационной кровопотери за счет уменьшения кровотечения из канюли и гемодилюционной составляющей ИК [17]. В нашем исследовании необходимость гемотрансфузий возникала на 16,2% чаще ($p=0,017$) у больных с ИК. В то же время разницы в частоте использования свежзамороженной плазмы в послеоперационный период не отмечено, что говорит об однонаправленном восстановлении коагуляции в обеих группах больных.

Важным преимуществом off-pump связано с сокращением нахождения в отделении интенсивной терапии, и продолжительностью пребывания в больнице и длительностью вентиляции легких [14,18]. В нашем исследовании различий в длительности лечения, в том числе в отделении интенсивной терапии, не отмечено. Вероятно, это связано с порядками оказания помощи в лечебном учреждении. Отсутствие различий длительности вентиляции связано и похожими хирургическими травмами при оперативном доступе и сопоставимой частотой послеоперационных осложнений; соответственно в первой и второй группах - пневмоторакс (1,0%; 1,0%, $p=0,560$), перикардит (8,2%; 4,8%, $p=0,371$) и экссудативный плеврит ($p=0,772$).

Другим преимуществом off-pump является снижение инотропной поддержки миокарда на 18%, что сообщается в работе Angelini GD et.al., 2002 [18]. Мы не обнаружили разницы инотропной поддержке. Данный факт требует дополнительного изучения.

Заключение

Таким образом, КШ на работающем сердце технически сложна, требует опыта и мастерства кардиохирурга и в интерпретации ближайше-

го послеоперационного периода и летальности сопоставима с КШ с использованием ИК. По некоторым показателям, таким как инсульт и необходимость гемотрансфузии КШ без ИК имеет преимущество. С другой стороны, неполная реваскуляризация при off-pump чаще приводит к транзиторной ишемии миокарда.

Число операций и оперирующих хирургов off-pump в мире уменьшается. Это затрудняет проводить дальнейшие исследования. Тем не менее, разработка малоинвазивных технологий, появление новых инструментов, уточнение показаний, а также совершенствование технического мастерства позволит увеличить долю этих вмешательств при хирургическом лечении больных ишемической болезнью сердца.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Shroyer A.L., Grover F.L., Hattler B., Collins J.F., McDonal G.O., Kozora E. et al. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361:1827-37.
2. Houliand K., Kjeldsen B.J., Madsen S.N. et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish on-pump versus off-pump randomization study. *Circulation* 2012;125:2431-9.
3. Lamy A., Devereaux P.J., Prabhakaran D., Taggart D.P., Hu S., Paolasso E., et al. CORONARY Investigators. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med.* 2013;368:1179-88.
4. Diegeler A., Börgermann J., Kappert U., Hilker M., Doenst T., Böning A., Albert M., Färber G., Holzhey D., Conradi L., Rieß F.C., Veeckmann P., Minorics C., Zacher M., Reents W. Five-Year Outcome After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *Circulation.* 2019 Apr 16;139(16):1865-1871.
5. Huang K.C., Wu I.H., Chou N.K., Yang Y.Y., Lin L.C., Yu H.Y. et al. Late outcomes of off-pump versus on-pump coronary bypass in diabetic patients: a nationwide study from Taiwan. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:960-9.
6. Takagi H., Mizuno Y., Niwa M., Goto S.N., Umemoto T.; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of randomized trials for repeat revascularization following off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Nov;17(5):878-80.
7. Shroyer A.L., Hattler B., Wagner T.H., Collins J.F., Baltz J.H., Quin J.A., Almassi G.H., Kozora E., Bakaeen F., Cleveland J.C. Jr., Bishawi M., Grover F.L.; Veterans Affairs ROOBY-FS Group. Five-Year Outcomes After On-Pump and Off-Pump

Coronary-Artery Bypass. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):623-632.

8. Luo T., Ni Y. Short-term and Long-term Postoperative Safety of Off-Pump versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting for Coronary Heart Disease: A Meta-analysis for Randomized Controlled Trials. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Jun;63(4):319-27.

9. Suarez-Pierre A., Crawford T.C., Fraser C.D. 3rd, Zhou X., Lui C., Taylor B., Wehberg K., Conte J.V., Whitman G.J., Salenger R.; MCSQI Collaborative. Off-pump coronary artery bypass in octogenarians: results of a statewide, matched comparison. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Apr;67(4):355-362.

10. Шумков К.В., Лефтерова Н.П., Пак Н.Л., Какучая Т.Т., Смирнова Ю.Ю., Полунина А.Г. и др. Аортокоронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения и на работающем сердце: сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов и послеоперационных осложнений (нарушения ритма сердца, когнитивные и неврологические расстройства, реологические особенности и состояние системы гемостаза). *Креативная кардиология.* 2009;1:28-49.

11. Bakaeeen F.G., Shroyer A.L., Gammie J.S. et al. Trends in use of off-pump coronary artery bypass grafting: Results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:856-53, 864-851.

12. Бокерия Л.А., Милевская Е.Б., Кудзоева З.Ф., Прянишников В.В. Сердечно-сосудистая хирургия – 2017. Болезни и врожденные аномалии системы кровообращения. М.: НМИЦССХ им. А.Н. Бакулева МЗ РФ;2018;27.

13. Deppe A.C., Arbash W., Kuhn E.W. et al. Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus onpump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1031-41.

14. Тунгусов Д.С., Кондратьев Д.А., Мотрева А.П., Исаев М.Н., Екимов С.С., Чернов И.И., Тарасов Д.Г. Сравнительная оценка медицинской и экономической эффективности двух методов коронарного шунтирования у пожилых пациентов: на работающем сердце без искусственного кровообращения и в условиях искусственного кровообращения. *Анналы хирургии,* 2014;4:13-14.

15. Желихажева М.В., Бабакулова Н.М., Ибрагимов Р.Г., Ключников И.В., Мерзляков В.Ю. Аортокоронарное шунтирование на работающем сердце при критическом поражении ствола левой коронарной артерии: безопасность, эффективность, результат. *Анналы хирургии* 2014;3:26-31.

16. Boning A., Diegeler A., Hilker M. et al. Preoperative atrial fibrillation and outcome

in patients undergoing on-pump or off-pump coronary bypass surgery: Lessons learned from the OPCABE trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20:74-8.

17. Lamy A., Devereaux P.J., Prabhakaran D. et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012;366:1489-97.

18. Angelini G.D., Taylor F.C., Reeves B.C., Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet.* 2002 Apr 6;359(9313):1194-9.

References

1. Shroyer A.L., Grover F.L., Hattler B., Collins J.F., McDonal G.O., Kozora E. et al. Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) Study Group. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2009;361:1827-37.

2. Houlind K., Kjeldsen B.J., Madsen S.N. et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish on-pump versus off-pump randomization study. *Circulation* 2012;125:2431-9.

3. Lamy A., Devereaux P.J., Prabhakaran D., Taggart D.P., Hu S., Paolasso E., et al. CORONARY Investigators. Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. *N Engl J Med.* 2013;368:1179-88.

4. Diegeler A., Börgermann J., Kappert U., Hilker M., Doenst T., Böning A., Albert M., Färber G., Holzhey D., Conradi L., Rieß F.C., Veeckmann P., Minorics C., Zacher M., Reents W. Five-Year Outcome After Off-Pump or On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *Circulation.* 2019 Apr 16;139(16):1865-1871.

5. Huang K.C., Wu I.H., Chou N.K., Yang Y.Y., Lin L.C., Yu H.Y. et al. Late outcomes of off-pump versus on-pump coronary bypass in diabetic patients: a nationwide study from Taiwan. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157:960-9.

6. Takagi H., Mizuno Y., Niwa M., Goto S.N., Umemoto T.; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. A meta-analysis of randomized trials for repeat revascularization following off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013 Nov;17(5):878-80.

7. Shroyer A.L., Hattler B., Wagner T.H., Collins J.F., Baltz J.H., Quin J.A., Almassi G.H., Kozora E., Bakaeeen F., Cleveland J.C. Jr., Bishawi M., Grover F.L.; Veterans Affairs ROOBY-FS Group. Five-Year Outcomes After On-Pump and Off-Pump Coronary-Artery Bypass. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):623-632.

8. Luo T., Ni Y. Short-term and Long-term Postoperative Safety of Off-Pump versus On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting for Coronary

Heart Disease: A Meta-analysis for Randomized Controlled Trials. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Jun;63(4):319-27.

9. Suarez-Pierre A., Crawford T.C., Fraser C.D. 3rd, Zhou X., Lui C., Taylor B., Wehberg K., Conte J.V., Whitman G.J., Salenger R.; MCSQI Collaborative. Off-pump coronary artery bypass in octogenarians: results of a statewide, matched comparison. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2019 Apr;67(4):355-362.

10. Shumkov K.V., Lefterova N.P., Pak N.L., Kakuchaya T.T., Smirnova Yu.Yu., Polunina A.G. et al. Coronary artery bypass grafting under extracorporeal circulation and on a beating heart: a comparative analysis of immediate and long-term results and postoperative complications (cardiac arrhythmias, cognitive and neurological disorders, rheological features and the state of the hemostasis system). *Creative cardiology.* 2009; 1: 28-49.

11. Bakaeen F.G., Shroyer A.L., Gammie J.S. et al. Trends in use of off-pump coronary artery bypass grafting: Results from the Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery database. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014;148:856-53, 864-851.

12. Bockeria L.A., Milevskaya E.B, Kudzoeva Z.F., Pryanishnikov V.V. Cardiovascular Surgery - 2017. Diseases and congenital anomalies of the circulatory system. Moscow: NMITSSSH named after A.N. Bakulev Ministry of Health of the Russian Federation; 2018; 27.

13. Deppe A.C., Arbash W., Kuhn E.W. et al. Current evidence of coronary artery bypass grafting off-pump versus onpump: a systematic review with meta-analysis of over 16,900 patients investigated in randomized controlled trials. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016;49:1031-41.

14. Tungusov D.S., Kondratyev D.A., Motreva A.P., Isaev M.N., Ekimov S.S., Chernov I.I., Tarasov D.G. Comparative assessment of the medical and economic efficiency of two methods of coronary artery bypass grafting in elderly patients: on a beating heart without artificial circulation and in conditions of artificial circulation. *Annals of Surgery*, 2014; 4: 13-14.

15. Zhelikhazheva M.V., Babakulova N.M., Ibragimov R.G., Klyuchnikov I.V., Merzlyakov V.Yu. Beating coronary artery bypass grafting in critical lesion of the left trunk of the coronary artery: safety, effectiveness, and results. *Annals of Surgery* 2014; 3: 26-31.

16. Boning A., Diegeler A., Hilker M. et al. Preoperative atrial fibrillation and outcome in patients undergoing on-pump or off-pump coronary bypass surgery: Lessons learned from the OPCABE trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015;20:74-8.

17. Lamy A., Devereaux P.J., Prabhakaran D. et al. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012;366:1489-97.

18. Angelini G.D., Taylor F.C., Reeves B.C., Ascione R. Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials. *Lancet.* 2002 Apr 6;359(9313):1194-9.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Хорев Николай Германович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: +79130211149

E-mail: xorev-ng@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2383-4214>

Ермолин Павел Александрович, к.м.н., врач сердечно-сосудистый хирург КХОН№1, КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул.

656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46.

Тел.: +79069403279

E-mail: pavelermolin2013@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4286-4021>

Сукманова Ирина Александровна д.м.н., профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет», г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: +79609440373

E-mail: vdovinai@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8328-4050>

Щербakov Константин Юрьевич, врач сердечно-сосудистый хирург КХОН№1, КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул.

656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46.

Тел.: +79609520040

E-mail: sherbakov_75@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9666-4087>

Батаев Георгий Викторович, врач сердечно-сосудистый хирург КХОН№1, КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул.

656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46.

Тел.: +79619784898

E-mail: goga100792@gmail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1684-019X>

Нагуманов Рустам Маратович, врач сердечно-сосудистый хирург КХОН№1, КГБУЗ «Алтай-

ский краевой кардиологический диспансер»,
г. Барнаул.
656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46.
Тел.: +79132269613
E-mail: rustemdark@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0511-4587>

Поступила в редакцию 15.08.2021

Принята к публикации 10.09.2021

Для цитирования: Хорев Н.Г., Ермолин
П.А., Сукманова И.А., Щербakov К.Ю., Батаев

Г.В., Нагуманов Р.М. Сравнительная оценка результатов реваскуляризации миокарда на работающем сердце. Бюллетень медицинской науки. 2021;3(23): 19–27.

Citation: Khorev N.G., Ermolin P.A., Sukmanova I.A., Shcherbakov K.Yu., Bataev G.V., Nagumanov R.M. Clinical trial of myocardial revascularization of the beating heart. Bulletin of Medical Science. 2021;3(23): 19–27. (In Russ.)

ЧЕК-ЛИСТ УДАЛЕННОЙ ОПУХОЛИ В ХИРУРГИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ, КАК ЗАЛОГ ПРАВИЛЬНОГО ДИАГНОЗА

¹Краснодарский онкологический диспансер №1 МЗКК, г. Краснодар

Яргунин С.А.¹, Чухрай О.Ю.¹

Целью исследования было проанализировать влияние наглядного алгоритма описания пигментного образования на полноту описательной части, влияющей на формирование окончательного диагноза после оперативного лечения по поводу первичной или распространенной меланомы кожи.

Материал и методы: исследовались пациенты с первичной и метастатической меланомой кожи (МК), пролеченные в 2009-2010 и 2013 годах (n=616), которые были рандомизированы на 2 группы методом слепого отбора на основную (n=275), в которой при описании гистологического препарата применялся наглядный алгоритм в виде бланка и группу сравнения (n=341), в которой использована свободная форма описательной части.

Результаты: установлено, что предложенный нами алгоритм в виде бланка позволяет улучшить описание опухоли от 2,6% до 99,6% по необходимым пунктам установки достоверного окончательного диагноза, что практически исключает уточняющие пересмотры гистологического материала.

Обсуждение: выявлена зависимость полноты описания ключевых пунктов гистологического материала при первичной и метастатической меланоме кожи от использования алгоритма в виде унифицированного бланка регистрации. Информативность описания первичной опухоли улучшилась: в типе опухоли – на 2,6% (p=0,012), уровне инвазии по Кларку – на 4,1% (p=0,002), толщине по Бреслоу – на 6,0% (p<0,001), наличия изъязвления – на 63,4% (p<0,001), уровня лимфоидной инфильтрации – на 46,6% (p<0,001), описания линии резекции – на 91,8% (p<0,001), митозов в опухоли – на 82,1% (p<0,001), описания перинеуральной инвазии – на 98,9% (p<0,001), сосудистой инвазии – на 99,2% (p<0,001), наличия или отсутствия транзиторных/сателлитных МТС – на 99,6% (p<0,001).

Заключение: использование алгоритма описания пигментного образования, в том числе первичной и метастатической меланомы кожи практически полностью исключает влияние человеческого фактора на включение или исключение диагност-формирующих пунктов в описательной части гистологического материала.

Ключевые слова: меланома кожи, хирургическое лечение, патологоанатомическое заключение.

EXCISED TUMOR CHECKLIST IN CUTANEOUS MELANOMA DIAGNOSTICS

¹Krasnodar Cancer Center No 1, Krasnodar, Russian Federation

S.A. Yargunin¹, O.Yu. Chukhray¹

The study analyzed the influence of algorithm for describing pigmented lesions on the completeness of the descriptive part, which affects the final diagnosis after surgical management of primary cutaneous melanoma.

Material and methods: patients with primary and metastatic cutaneous melanoma (MC) treated in 2009-2010 and 2013 (n = 616) were blinded in experimental group (n = 275), where the histological material was described with checklist, and the control group (n = 341) with free description.

Results: We found that the proposed algorithm improved the tumor description from 2.6% to 99.6% concerning the necessary points of reliable final diagnosis, which excludes revisions of the histological material.

Discussion: We revealed the dependence of completeness of histological material description in primary and metastatic skin melanoma on the use of unified registration form. The information content of the primary tumor description was improved: in the tumor type - by 2.6% (p = 0.012), the Clarke invasion level - by 4.1% (p = 0.002), the Breslow thickness - by 6.0% (p<0.001), the presence of ulceration - by 63.4% (p<0.001), the level of lymphoid infiltration - by 46.6% (p<0.001), the description of the resection line - by 91.8% (p<0.001), mitoses in the tumor - by 82.1% (p<0.001), descriptions of perineural invasion - by 98.9% (p<0.001), vascular invasion - by 99.2% (p<0.001), the presence or absence of transient/satellite MTS - by 99.6% (p<0.001).

Conclusion: our scheme of pigmented lesions description, including primary and metastatic cutaneous melanoma, almost removed the human factor in the inclusion or exclusion of diagnostic points in histological description.

Keywords: cutaneous melanoma, surgical service, autopsy report.

В последние годы наблюдается повсеместное признание необходимости повышения качества и полноты отчетов онкопатологии для улучшения лечения пациентов [1]. В рамках этой деятельности, патологоанатомические организации публикуют рекомендации по набору данных и протоколы отчетности для различных видов рака, в том числе и меланомы [2, 3, 4, 5, 6]. Структурированная отчетность направлена на улучшение полноты и информативности отчетов патологов для клиницистов с целью оптимизации лечения. Ее протокол обеспечивает основу для оценки и документирования всех патологических признаков любого конкретного случая [3, 6]. Соответственно, являются существенными точная оценка и документирование важных патологоанатомических переменных [7]. Последовательность и скорость отчетности могут быть улучшены за счет использования дискретных элементов данных, записанных с помощью checklist [3, 6]. По этой причине, патологоанатомические отчеты пигментных поражений должны: документировать ключевые диагностические критерии, по которым устанавливается окончательный диагноз и обеспечить гистологическое и другие параметры, важные для прогноза пациента и его лечения [8]. Документация микроскопических особенностей является важным не только для установления клинического диагноза, но и для дальнейшего принятия решений [9]. Однако, патологоанатомы рекомендуют включать и свободный текст или рассказ, чтобы документировать другие соответствующие вопросы для объяснения любых неопределенностей. Доказательства прогностических маркеров могут меняться с течением времени, и, следовательно, структурированные шаблоны отчетности должны регулярно обновляться, чтобы иметь максимальную информативность [10]. Таким образом, важным аспектом в многопрофильном лечении пациентов с меланомой кожи является патологоанатомическая оценка гистопрепарата. Согласно данным большинства патологоанатомов, важное значение для прогноза заболевания имеют такие морфологические признаки как митотическая активность и уровень инвазии в дерму [11], боковой и вертикальный размер опухоли (мм) и наличие транзиторных метастазов, толщина опухоли Breslow (мм) [7], наличие изъязвления новообразования, митотический индекс (является третьим наиболее важным независимым прогностическим фактором и должен входить в состав стандарта отчетности). Регресс, опухолевые инфильтрирующие лимфоциты, фаза вертикального роста, ангиолимфатическая инвазия, нейротропизм и гистологический подтип также могут иметь значение [7, 12, 13]. Возникает вопрос о определении экспрессии PD-L1 на образцах опухоли, но, по данным некоторых авторов, этот анализ не является обязательным для отве-

та из-за разнородных результатов, полученных в клинических испытаниях. Например, ответы на лечение были также замечены у пациентов, опухоли которых были негативны по PD-L1, поэтому использование экспрессии PD-L1 противоречиво и не является стандартом диагностики меланомы [14]. Не окончен поиск биомаркеров, способных предсказать переход невуса в меланому, превращение тонкой меланомы в толстую, преимущественное метастазирование по лимфатической системе или гематогенно, преимущественно регионарно или отдаленно [10]. Таким образом, имеется острая необходимость в создании и продвижении нозологически-ориентированных чек-листов, позволяющих наиболее полно описывать гистопрепарат, исключая влияние человеческого фактора.

Результаты и обсуждение

Нами разработана унифицированная карта описания патогистологического материала меланомы кожи (чек-лист), учитывающего все критерии, необходимые для правильного стадирования диагноза меланомы кожи. Все результаты патогистологических ответов записывались в разработанную нами карту исследования пигментного образования кожи, на основании которой формировался окончательный диагноз. Карта представляет собой чек-лист (таблица 1), который включает в себя паспортные данные, макро- и микроописание препарата. В обязательном порядке при микроописании включена толщина опухоли, глубина инвазии, инвазия в лимфатические/кровеносные капилляры, периневральная инвазия, микросателлиты, митотическая активность опухоли, наличие изъязвления, лимфоидная инфильтрация. Наличие мутаций также входит в описание препарата. При наличии удаленных лимфатических узлов описывается общее их количество, число пораженных лимфоузлов, их размеры, наличие инвазии опухоли в капсулу узла, если таковое имело место. Итогом гистологического заключения является стадия и микростадия заболевания. Данная карта внедрена в учреждение и используется с 2011 года и на сегодняшний день она использована более чем у 3700 пациентов.

Для обоснования необходимости применения данного алгоритма производилось сравнение описательной части патогистологического ответа у пациентов с использованием карты ПГИ (основная группа: описание первичной опухоли (n=242) и материала после лимфодиссекции (n=33), куда вошли пациенты, оперированные в 2013 году, у которых использовался чек-лист) с описательной частью ПГИ пациентов за 2009-2010 годы (группа сравнения: описание первичной опухоли (n=268), и материала после лимфодиссекции (n=73), в которую вошли пациенты, где применялось только описание ПГИ теми же морфологами учреждения без применения алгоритма описания).

Чек-лист патологоанатомического исследования ГБУЗ «КОД №1»
МЗ КК «Направление на патогистологическое исследование пигментного образования кожи»

Ф.И.О пациента		возраст		пол	
Из отделения		больницы		и/б №	
Материал взят	20 г.	Доставлен в ПАО		20 г.	
Лечащий врач		Принял			
Тип биопсии	Эксцизионная	Широкое иссечение		Неуточненная	
Регионарная клетчатка	Есть	Нет			
Клинические данные					
Локализация удаленного новообразования					
Длительность существования новообразования					
Возникновение изменений размеров, цвета, контуров, перифокальной гиперимии, появление шелушения, изъязвления, др.					
Давность возникновения изменений					
Наличие факторов риска и провокационных причин (травма, инсоляция, солярий, др.)					
Наличие субъективных ощущений (зуд, боль, др.)					
Наличие семейного анамнеза					
Результаты дерматоскопии		Асимметрия пигментации и строения			
		Атипичная пигментная сеть			
		Бело – голубые структуры			
Клинический диагноз					
Макроописание:					
Лоскут кожи размерами:	ширина	mm	длина	mm	толщина ПЖК mm
Границы резекции	Периферическая в		mm	блоки №	
	Глубокая в		mm		
Образование	Узловое	Пятно		блоки №	
	Максимальный диаметр		mm		
	Высота		mm		
	Границы	четкие	нечеткие		
	Пигментация	есть	нет		
Сателлиты		Есть	Нет	количество	
Микроописание:					
Границы резекции					
Периферическая	опухолевого роста		нет	есть (in situ / инвазивный)	
Глубокая	опухолевого роста		нет	есть (in situ / инвазивный)	
Тип роста	Лентиго меланома		Поверхностно-распространяющийся		Узловой
	Акрально-лентигенозный		Десмопластический		Нейротропический
Основной компонент		in situ			инвазивный
Breslow mm	Klark level	I	II	III	IV V
Изъязвление	есть (максимальный диаметр) mm			нет	
Инвазия в лимфатические/кровеносные капилляры			есть		нет

Перинеуральная инвазия				есть		нет		
Регрессия				есть		нет		
Микросателлиты				есть		нет		
Предсуществующий невус	есть	нет	сомнительно	диспластический невус		есть	нет	
Митотическая активность				на mm²				
Лимфоидная инфильтрация	отсутствует			слабо выраженная		выраженная		
Тип клеток	эпителиоидные			веретенообразные		невусообразные		
				баллонообразные		гигантские		
В клетчатке обнаружено		лимфоузлов, из них с mts				блоки №		
Генетическое исследование	BRAF		NRAS		C-KIT		PD-L	
Патогистологическое заключение:								
Патогистологическая стадия		pT		N		M		
Врач							Дата	20 г.

При описании первичной опухоли в основной группе тип опухоли, уровень инвазии по Кларку, толщина опухоли (по Бреслоу), изъязвление и лимфоидная инфильтрация (ЛИ) опухоли, количество митозов, наличие транзиторных/сателлитных метастазов, описание краев резекции – эти параметры были указаны у всех пациентов в 100,0% случаев. Параметры Перинеуральной и сосудистой инвазии были указаны в 99,6% случаев, а анализ мутаций BRAF, Ki-67 – был выполнен в 6,6% случаев. В группе сравнения: тип опухоли был указан в 97,4% слу-

чаев, уровень инвазии по Кларку – 95,9% случаев, толщина опухоли (по Бреслоу) – в 94,0% случаев, изъязвление – в 36,6% случаев, лимфоидная инфильтрация (ЛИ) опухоли – в 53,4% случаев, количество митозов – 17,9% случаев, наличие сосудистой инвазии, транзиторных/сателлитных метастазов – в 0,4% случаев, описание краев резекции – 8,2% случаев, параметры перинеуральной и были указаны в 0,7% случаев, а анализ мутаций BRAF, Ki-67 – не производился (0,0%) (таблица 2).

Таблица 2

Сравнение групп по описательным признакам первичной опухоли

Первичная опухоль					
	Основная группа (n=242)		Группа сравнения (n=268)		P*
	количество	%	количество	%	
Тип МБЛ	242	100,0	261	97,4	0,012
Уровень инвазии по Кларку	242	100,0	257	95,9	0,002
Толщина опухоли по Бреслоу	242	100,0	252	94,0	<0,001
Изъязвление опухоли	242	100,0	98	36,6	<0,001
Лимфоидная инфильтрация	242	100,0	143	53,4	<0,001
Линия отсечения	242	100,0	22	8,2	<0,001
Митозы в опухоли	242	100,0	48	17,9	<0,001
Перинеуральная инвазия	241	99,6	2	0,7	<0,001
Сосудистая инвазия	241	99,6	1	0,4	<0,001
Транзитные/сателлитные МТС	242	100,0	1	0,4	<0,001
BRAF	16	6,6	0	0	<0,001
Ki-67	16	6,6	0	0	<0,001

Примечание: Сравнение производилось с помощью z-теста для равенства пропорций (долей) признака

При описании клетчатки после выполнения лимфодиссекций по поводу метастазирования в регионарные лимфоузлы в основной группе количество удаленных лимфатических узлов было указано в 93,9% случаев, количество пораженных лимфатических узлов – в 90,9% случаев, размеры наибольшего лимфатического узла указаны в 84,8%, а прорастание капсулы опухоли – в 87,9% случаев. В группе сравнения

в основном был указан факт метастатического поражения лимфатических узлов, а количество удаленных лимфатических узлов было указано в 1,4% случаев, количество пораженных лимфатических узлов – в 16,4% случаев, размеры наибольшего лимфоузла вообще не были указаны (0%), а прорастание капсулы опухоли – только в 1 случае (1,4%) случаев (таблица 3).

Таблица 3

Сравнение групп по описательным признакам поражения лимфоузлов

Метастатическая опухоль в регионарные лимфоузлы					
	Основная группа (n=33)		Группа сравнения (n=73)		Р*
	количество	%	количество	%	
Кол-во удаленных лимфоузлов	31	93,9	1	1,4	<0,001
Количество пораженных лимфоузлов	30	90,9	12	16,4	<0,001
Размеры наибольшего пораженного узла	28	84,8	0	0,0	<0,001
Прорастание в капсулу	29	87,9	1	1,4	<0,001

Примечание: сравнение производилось с помощью z-теста для равенства пропорций (долей) признака

Из исследования видно, что после введения карты ПГИ информативность описания первичной опухоли улучшилась: в типе опухоли – на 2,6% ($p=0,012$), уровне инвазии по Кларку – на 4,1% ($p=0,002$), толщине по Бреслоу – на 6,0% ($p<0,001$), наличия изъязвления – на 63,4% ($p<0,001$), уровня ЛИ – на 46,6% ($p<0,001$), описания линии резекции – на 91,8% ($p<0,001$), митозов в опухоли – на 82,1% ($p<0,001$), описания перинеуральной инвазии – на 98,9% ($p<0,001$), сосудистой инвазии – на 99,2% ($p<0,001$), наличия или отсутствия транзиторных/сателлитных МТС – на 99,6% ($p<0,001$). Опухолевые мутации в 2013 году брались (BRAF и Ki-67 только 6,6% случаев, а ранее в 2009-2010 в них просто не было необходимости – они не определялись, поэтому сравнение некорректно, хотя и статистически достоверно). При описании удаленных лимфатических узлов: описание количества удаленных лимфоузлов достоверно улучшилось описание на 92,5% ($p<0,001$), количества пораженных лимфоузлов – на 74,5% ($p<0,001$), размеров лимфоузлов на 84,8% ($p<0,001$) – ранее этот признак вообще не описывался, прорастание в капсулу лимфоузла – на 86,5% ($p<0,001$).

Таким образом, от описательной части первичной опухоли и удаленных регионарных лимфоузлов зависит окончательный диагноз, а, соответственно – правильность и адекватность назначаемой терапии. Из представленного нашего исследования видно, что применение алгоритмов описательной части «заставляет» одного и того же врача-патолога, в компетент-

ности которого мы не сомневаемся просто не забывать вносить все необходимые описательные элементы по любой нозологии (которая имеет свои особенности и врач просто физически может их не запомнить), что приводит к правильному окончательному диагнозу.

Заключение

Необходимо повсеместное введение алгоритмов описания морфологического материала (чек-листов)

Предложенный нами чек-лист описания ПГИ позволяет улучшить описание опухоли от 2,6% до 99,6% по необходимым пунктам установления достоверного окончательного диагноза, что практически исключает уточняющие пересмотры гистологического материала.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Scolyer R.A., Judge M.J., Evans A., Frishberg D.P., Prieto V.G., Thompson J.F. et al. Data Set for Pathology Reporting of Cutaneous Invasive Melanoma: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). Am J Surg Pathol. 2013 December; 37(12): 1797–1814. doi: 10.1097/PAS.0b013e31829d7f35. PMID: PMC3864181.
2. Minimum dataset for the histopathological reporting of common skin cancers. Royal College of Pathologists, 2002; [cited 2011 Dec 1]. Available

from: <http://www.rcpath.org/index.asp/>. Page ID 254.

3. Karim R.Z., van den Berg K.S., Colman M.H. et al. The advantage of using a synoptic pathology report format for cutaneous melanoma. *Histopathology*. 2008; 52:130–138.

4. Primary cutaneous melanoma structured reporting protocol (1st edition 2010). Royal College of Pathologists of Australasia, 2010; [cited 2011 Dec 1]. Available from: <http://www.rcpa.edu.au/static/File/Asset20library/public%20documents/Publications/StructuredReporting/PRIMARY%20CUTANEOUS%20MELANOMA%20STRUCTURED%20REPORTING%20PROTOCOL.pdf/>.

5. Protocol for the examination of specimens from patients with melanoma of the skin. College of American Pathologists, 2011; [cited 2011 Dec 1]. Available from: http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2011/SkinMelanoma11protocol.pdf/.

6. Lankshear S., Srigley J., McGowan T., Yurcan M., Sawka C. Standardized synoptic cancer pathology reports - so what and who cares? A population-based satisfaction survey of 970 pathologists, surgeons, and oncologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Nov;137(11):1599-602. doi: 10.5858/arpa.2012-0656-OA. Epub 2013 Feb 21. PMID: 23432456.

7. Scolyer R.A., Prieto V.G. Melanoma pathology: important issues for clinicians involved in the multidisciplinary care of melanoma patients. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011 Jan; 20(1):19-37. doi: 10.1016/j.soc.2010.09.006. Review. PMID: 21111957.

8. Thompson J.F., Scolyer R.A., Kefford R.F. Cutaneous melanoma in the era of molecular profiling. *Lancet*. 2009; 374:362–365.

9. Thompson J.F., Scolyer R.A., Kefford R.F. Melanoma—a management guide for GPs. *Aust Fam Physician*. 2012; 41:470–473.

10. Leong S.P.L., Mihm M.C., Jr., Murphy G.F., Hoon D.S.B., Kashani-Sabet M., Agarwala S.S. et al. Progression of cutaneous melanoma: implications for treatment. *Clin Exp Metastasis*. Author manuscript; available in PMC 2015 January 30. Published in final edited form as: *Clin Exp Metastasis*. 2012 October; 29(7): 775–796. Published online 2012 August 15. doi: 10.1007/s10585-012-9521-1. Correction in: *Clin Exp Metastasis*. 2012 October 3; 29(7): 797–799. PMID: PMC4311146.

11. Clark W.H. Jr., Elder D.E., Guerry D. 4th, Braitman L.E., Trock B.J., Schultz D. et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Natl Cancer Inst*. 1989 Dec

20; 81(24):1893-904. PMID: 2593166. DOI: 10.1093/jnci/81.24.1893.

12. Attis M.G., Vollmer R.T. Mitotic rate in melanoma: a reexamination. *Am J Clin Pathol*. 2007 Mar; 127(3): 380-4. PMID: 17276944. DOI: 10.1309/LB7RTC61B7LC6HJ6.

13. Gimotty P.A., Zhang L., Alagkiozidis I., Cadungog M., Adams S., Chu C., Katsaros D., Coukos G. Immune prognostic factors in ovarian cancer: lessons from translational research. *Dis Markers*. 2007; 23(5-6):445-52. PMID: 18057527 PMID: PMC3851646. DOI: 10.1155/2007/508350.

14. Ascierto P.A., Agarwala S.S., Botti G., Budillon A., Davies M.A. et al. Perspectives in melanoma: meeting report from the Melanoma Bridge (November 29 – 1 December 1, 2018, Naples, Italy). *J Transl Med*. 2019; 17: 234. doi: 10.1186/s12967-019-1979-z PMID: PMC6647284.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Яргунин Сергей Анатольевич, к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики ФППВ КГМУ «Кубанский государственный медицинский университет», заведующий 6 онкологическим №6 ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ КК.

350063, Краснодар, Россия. г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, 4.

Тел: 8(861)2683684, моб: +79184418775.

E-mail: sdocer@rambler.ru

ORCID: 0000-0001-5252-7179, eLibrary SPIN-код: 6289-1846

Информация об авторах

Чухрай Ольга Юрьевна, заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ КК.

350040, Краснодар, Россия. г. Краснодар, ул. Димитрова, 146

Тел: 8(861)2336943, моб: +79181506884.

E-mail: sdocer@rambler.ru

ORCID: 0000-0001-9064-8617

Поступила в редакцию 25.08.2021

Принята к публикации 10.09.2021

Для цитирования: Яргунин С.А., Чухрай О.Ю. Чек-лист удаленной опухоли в хирургии меланомы кожи, как залог правильного диагноза. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;3(23): 28–33.

Citation: Yargunin S.A., Chukhrai O.Yu. Excised tumor checklist in cutaneous melanoma diagnostics. *Bulletin of Medical Science*. 2021;3(23): 28–33. (In Russ.)

УДК 616.8:616.98(571.150)

DOI 10.31684/25418475_2021_3_34

НЕВРОТИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 У НАСЕЛЕНИЯ АЛТАЙСКОГО КРАЯ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница, г. Барнаул

³НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск

Шереметьева И.И.¹, Лещенко Л.В.¹, Плотников А.В.¹, Зверев Е.Б.², Мальцев В.С.³, Сазонова О.В.³

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) является актуальной общемедицинской проблемой. Само заболевание и карантинные меры оказали существенное влияние на психическое здоровье населения. Особенность пандемии COVID-19 заключалась в том, что люди оказались под мощным информационным давлением. Целью работы является выявление факторов, способствующих развитию невротических расстройств у людей, находившихся в условиях карантина в 2020 году, а также определение перечня невротических расстройств у пациентов, переболевших COVID-19 в условиях инфекционного госпиталя в г. Барнауле. Особое внимание было уделено уровню тревоги и депрессии. Определены направления дальнейшего исследования.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, пандемия, карантин, тревога, депрессия.

NEUROTIC DISORDERS DURING THE COVID-19 PANDEMIC IN THE POPULATION OF ALTAI KRAI

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Altai Regional Clinical Psychiatric Hospital, Barnaul

³Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk

I.I. Sheremetyeva¹, L.V. Leshchenko¹, A.V. Plotnikov¹, E.B. Zverev², V.S. Maltcev³, O.V. Sazonova³

The new coronavirus infection (COVID-19) is an urgent general medical problem. We assumed that the disease and the quarantine measures had a significant impact on the mental health of the population as the people were under powerful information pressure during the COVID-19 pandemic. Our research identified the factors that caused the neurotic disorders in people who were in quarantine in 2020, we also determined the list of neurotic disorders in patients who have recovered from COVID-19 in Barnaul infectious hospital. We specially studied the levels of anxiety and depression. Directions for further research are discussed.

Keywords: novel coronavirus infection, pandemic, quarantine, anxiety, depression.

Новая коронавирусная инфекция (далее - COVID-19) – это вирусная инфекция, которая обладает следующими свойствами: быстрая скорость распространения, высокая контагиозность, значимые социальные и экономические последствия, вносящие изменения в обыденную жизнь каждого человека. COVID-19 повлиял на психическое здоровье миллионов в том, что касается вызванной им тревоги и страха. В частности, Генеральный директор ВОЗ Тедрос Аданом Гибрейесус обратил внимание на глубокое воздействие на психику, которое оказывает на психику «отсутствие социального взаимодействия» вследствие пандемии. Ряд авторов выделяет варианты влияния пандемии на психику человека: страх заболеть новой коронавирусной инфекцией, переживания в связи с изоляцией и экономическими трудностями, переживания по поводу перенесенного самим человеком,

либо его близкими, заболевания и т.д. Постоянный страх может привести к развитию обсессивно-компульсивного расстройства, соматоформных и конверсионных расстройств. Вместе с тем в период пандемии люди стали больше употреблять алкоголя, который утяжеляет течение психических заболеваний и негативно влияет на иммунную систему.

Согласно исследованию The Lancet, основными факторами стресса в период ограничительных мер выступили: продолжительность карантинных мер, утрата привычного образа жизни и скука, проблемы в реализации базовых потребностей, противоречивая, недостаточная информация. Особенность пандемии COVID-19 заключалась в том, что люди оказались под мощным информационным давлением. Весь новостной поток в СМИ был заполнен информацией о коронавирусе. В социальных сетях люди делились тре-

вогами и страхами, а знаменитости высказывали «экспертные мнения» о связи заболевания с Биллом Гейтсом и вышками G5.

Появление COVID-19 поставило перед работниками здравоохранения сложные задачи. Даже по прошествии года с момента завоза COVID-19 на территорию Российской Федерации (далее – РФ), пандемия остаётся одной из самых актуальных тем не только в РФ, но и в мире в целом. Каждый день в среднем около 9 тыс. человек по всей стране заболевают COVID-19, в Алтайском крае уровень заболеваемости остаётся на среднем уровне. Пандемия COVID-19 затронула все сферы жизни человека. Социальная изоляция, смерть родственников, неизвестность будущего и страх перед болезнью в совокупности явились факторами риска развития психических заболеваний, а также ухудшения состояния уже при существующих расстройствах. Зарубежное исследование показало, что каждый пятый пациент столкнулся с психическими расстройствами в течение 3-х месяцев после диагностирования у него COVID-19.

Целью работы является выявление факторов, способствующих развитию невротических расстройств у людей, находившихся в условиях карантина в 2020 году, а также определение перечня невротических расстройств у пациентов, переболевших COVID-19 в условиях инфекционного госпиталя в г. Барнауле.

Результаты и обсуждение

Основным методом исследования стало анкетирование жителей г. Барнаула. Всего было исследовано 102 человека.

Средний возраст опрошенных людей, находящихся на карантине, составил 33 года, среди них женщин 62%, мужчин 38%, лиц 18-30 лет 41%, 30-40 лет 33%, 40-60 лет 21% и старше 60 – 5%. Среди опрошенных пациентов 72,5% имели высшее образование, 27,5% – среднее специальное, 26,5% работали в бюджетных организациях, 73,5% – в частных организациях. Продолжали работать 69,6%, из них 93% – в прежнем режиме, 7% перешли на дистанционный формат. Среди работавших 77,5% отметили, что им стало тяжелее работать во время пандемии.

Среди опрошенных пациентов 11,8% отметили увеличение своих доходов, 55,9% сообщили, что их доходы не изменились, 32,4% констатировали уменьшение доходов. 87,3% опрошенных считают пандемию серьезной проблемой, 12,7% относятся безразлично.

Среди опрошенных 54,9% переболели новой коронавирусной инфекцией, из переболевших 91,1% лечились амбулаторно, 8,9% – в стационаре. 25% переболевших ощущали чувство несправедливости, что они болеют, а другие нет.

Тревожность испытывали 50% опрошенных, 62,7% испытывали ухудшение настроения.

Результаты исследования показывают, что у женщин чаще возникали проявления невротических расстройств во время карантинных мер. У большинства людей, проживающих в сельской местности, либо в городах с малой численностью населения, чаще наблюдалась повышенная тревожность. Был высок страх того, что вовремя не будет оказана профессиональная медицинская помощь. Кроме этого, все усугубляла информация о переполненных больницах, загруженности скорой медицинской помощи.

Таблица 1
Источники информации о заболеваемости COVID-19

Источник	Процент
Интернет (социальные сети; новостные сайты; телеграмм-каналы)	72%
СМИ (ТВ каналы; газеты)	20%
Слухи (знакомые врачи; коллеги по работе; соседи)	8%

Представленная в таблице 1 разобщённость информации, новости о занижении статистики, слухи коллег по работе, которые не сходились с общим представлением, стали одной из причин, повлиявших на развитие стресса целевой аудитории исследования.

Стоит отметить, что люди, имеющие в анамнезе хронические заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной либо эндокринной системы, больше подвержены стрессовому фактору. Одним из таких факторов оказалось временное приостановление плановой медицинской помощи во время карантинных мер, что явилось причиной отсутствия возможности активно наблюдаться в первичном звене и, как следствие, увеличивался риск рецидива.

Из всего количества респондентов только 14% обращались за психологической помощью: 7% к психологу, 4% к психотерапевту, 3% звонили на горячую линию психологической поддержки. Низкий процент обращений за психологической помощью, по мнению респондентов, обусловлен двумя причинами: во-первых, многие не знали о существовании горячей линии, а во-вторых, отсутствовала возможность очного приёма. 67% опрошенных отметили, что после просмотра статистических данных, новостных репортажей либо обзорных новостей, информирующих о распространении COVID-19, беспокойные мысли “крутились” в голове в течении еще долгого времени, людям было тяжело сосредоточиться на текущих делах, работе, общении с друзьями и коллегами на темы, не связанные с пандемией.

Более 88% респондентов отметили, что как минимум 1 раз во время «карантинных мер»

ощущали чувство тревоги, страха, переживания. Направленность страха отражена в таблице 2. Чаще всего, эти проявления были вызваны у женщин.

Таблица 2
Направленность страха у опрошенных

Направленность страха	Процент опрошенных
За своё здоровье	51%
За здоровье близких	11%
Потерять работу, стабильный доход	18%
Вовремя не получить медицинскую помощь	20%

В целях осуществления всестороннего анализа влияния COVID-19 на проявление невротических расстройств, было проведено исследование среди пациентов, находящихся на лечении в инфекционных госпиталях г. Барнаула, с диагнозом: «Новая коронавирусная инфекция лабораторно подтверждённая». Результаты проведённой работы позволили сделать следующие выводы.

Во время заболевания COVID-19 и после выздоровления у пациентов возрастал риск развития либо усугубления имеющихся психических расстройств, нарушения когнитивных функций, депрессии и бессонницы. Необходимо отметить, что невротические расстройства и депрессия, чаще встречались у пациентов молодого возраста, преимущественно женского пола. Наблюдения показывают, что выраженные симптомы COVID-19, такие как высокая температура тела (фебрильная), дыхательная недостаточность и сухой кашель, нежелательные эффекты терапии (нарушение сна, вызванное системными кортикостероидами) приводили к усилению беспокойства и, как следствие, к психическому расстройству.

У 78% процентов людей наблюдалось нарушение сна, из них самой главной причиной называли, стресс, накручивание мыслей, неопределённость будущего за своё дальнейшее здоровье.

Итоги опрошенных пациентов по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS). Отсутствие депрессии – 27%, субклиническая депрессия – 52%, клинически выраженная депрессия – 21%. Нет проявления тревоги – 17%, субклиническая тревога – 42%, клинически выраженная тревога – 41 %. Оценка по шкале депрессии Бека показала следующее: вариации, считающиеся нормой – 18%, легкая депрессия – 51%, умеренная депрессия – 23%, тяжелая депрессия – 8%.

Люди, у которых была выявлена депрессия, либо повышенная тревожность, дольше и ин-

тенсивнее проходили лечение в стационарных условиях, по сравнению с людьми, у которых был уровень тревоги и депрессии ниже.

Как правило, у людей, с менее выраженными клиническими проявлениями COVID-19, уровень тревоги и депрессии выражался несущественно, по сравнению с пациентами, тяжело переносившими заболевание.

Самыми популярными причинами, которые вызывали депрессию и тревогу, со слов опрошенных, являлись:

- страх за своё здоровье;
- низкий уровень оснащения больниц, переполненные коридоры и палаты;
- пессимистический прогноз о тактике лечения.

Статистические данные исследования показывают, что пациенты, имеющие в анамнезе склонность к психическим заболеваниям, более уязвимы к COVID-19. Причем, большей частью пациентов являлись лица женского пола, которые минимум 1 раз обращались за помощью с симптомами невротического расстройства.

К общим факторам, повышающим риск заражения COVID-19 и провоцирующим худший исход течения болезни, являются:

- неблагоприятный социальный статус, нахождение в переполненных медицинских учреждениях;
- продолжительный период оказания медицинской помощи;
- наличие сопутствующих заболеваний (злокачественные новообразования, патология сердечно-сосудистой системы, нарушения метаболизма (ожирения либо дефицит массы тела), эндокринологическая патология (диабет), хроническая патология почек, заболевания легочной системы), которыми часто страдают люди с психическими расстройствами;
- введенные социальных ограничений, изоляция, проблемы финансового характера, возникших в результате пандемии COVID-19, другие причины, которые способствуют риску рецидива в связи с более высокой чувствительностью к стрессу.

Заключение

1. Невротические расстройства в связи с пандемией COVID-19 являются актуальной общемедицинской проблемой. Необходимо продолжить их изучения, в динамике отслеживать катамнез лиц, перенесших данные расстройства.

2. Постоянное стрессовое состояние, которое сопровождает население в период пандемии COVID-19, а также ухудшение эпидемиологической обстановки требуют, как от специалистов, так и от родственников пациентов приложения максимальных усилий для их поддержки. Больше, чем когда-либо ранее, в специализирован-

ной помощи нуждаются люди с неврологическими и психическими расстройствами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Бойко О.М., Медведева Т.И., Еников С.Н., Воронцова О.Ю., Казьмина О.Ю. Психологическое состояние людей в период пандемии COVID-19 и мишени психологической работы. Психологические исследования: электронный научный журнал. 2020;13(70):1-10.
2. Еников С.Н., Казьмина О.Ю., Воронцова О.Ю., Медведева Т.И., Бойко О.М. Динамика психологических реакций на начальном этапе пандемии COVID-19. Психологическая газета. 2020;12(2):108-126. doi:10.17759/psyedu.2020120207.
3. Мосолов С.Н. Актуальные задачи психиатрической службы в связи с пандемии COVID-19. Современная терапия психических расстройств. 2020;2. doi: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536.
4. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapidreview of the evidence. Lancet. 2020;395:912-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8

References

1. Boyko O.M., Medvedeva T.I., Enikolov S.N., Vorontsova O.Y., Kazmina O.Y. The psychological state of people during the COVID-19 pandemic and the target of psychological work. Psychological research: electronic scientific journal. 2020;13(70):1-10.
2. Enikolopov S.N., Kazmina O.Yu., Vorontsova O.Yu., Medvedeva T.I., Boyko O.M. Dynamics of psychological reactions at the initial stage of the COVID-19 pandemic. Psychological newspaper. 2020;12(2):108-126. doi:10.17759/psyedu.2020120207.
3. Mosolov S.N. Mental health service challenges in relation to the COVID-19 pandemic. Modern therapy of mental disorders. 2020; 2. doi: 10.21265/PSYPH.2020.53.59536.4.
4. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., Woodland L., Wessely S, Greenberg N, et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapidreview of the evidence. Lancet. 2020;395:912-20. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30460-8

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Плотников Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Барнаул 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

Тел.: +79236419317

E-mail: dezinsector@yandex.ru

Информация об авторах

Шереметьева Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
Тел.: +7 (3852) 566-800
E-mail: rector@agmu.ru

Лещенко Лариса Владимировна, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
E-mail: leschenkolvmedik@mail.ru

Зверев Евгений Борисович, врач-психиатр КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница имени Эрдмана Юрия Карловича», г. Барнаул. 656922, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Суворова, 13
E-mail: dezinsector@yandex.ru

Мальцев Валерий Сергеевич, врач-психиатр 1-го клинического психиатрического отделения НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск. 634014, Томск, ул. Алеутская, 4
E-mail: valery04011971@gmail.com

Сазонова Ольга Владимировна, врач-психиатр 1-го клинического психиатрического отделения НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск. 634014, Томск, ул. Алеутская, 4
E-mail: sazonova.oly@gmail.com

Поступила в редакцию 07.08.2021

Принята к публикации 01.09.2021

Для цитирования: Шереметьева И.И., Лещенко Л.В., Плотников А.В., Зверев Е.Б., Мальцев В.С., Сазонова О.В. Невротические расстройства в период пандемии COVID-19 у населения Алтайского края. Бюллетень медицинской науки. 2021;3(23): 34–37.

Citation: Sheremetyeva I.I., Leshchenko L.V., Plotnikov A.V., Zverev E.B., Maltcev V.S., Sazonova O.V. Neurotic disorders during the COVID-19 pandemic in the population of Altai Krai. *Bulletin of Medical Science*. 2021;3(23): 34–37. (In Russ.)

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДА ДЕЙСТВЕННО-АНАЛИТИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ В РАМКАХ НОВОЙ ДРАМА-ОРИЕНТИРОВАННОЙ КОРРЕКЦИИ КОМБАТАНТОВ С КОМОРБИДНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²НИИ психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск

Шереметьева И.И.¹, Строганов А.Е.¹, Стреминский С.Ю.¹, Кулешова Е.О.¹, Епанчинцева Е.М.², Иванова А.А.²

Статья посвящена вопросам реабилитации бывших военнослужащих, принимавших участие в вооруженных конфликтах (комбатантов). С целью изучения данной проблемы было проведено исследование на базе КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн» отделения неврозов в течение 2008–2010 годов. Основную группу составили пациенты с сочетанной психической патологией (органическое заболевание головного мозга и нарушение адаптации), по отношению к которым была применена разработанная авторами новая драма-ориентированная программа психокоррекции. Итоги исследования показали, что предложенная авторами программа способствует лучшему терапевтическому ответу и редукции депрессивной симптоматики, что в свою очередь способствует усилению адаптивных возможностей пациентов.

Ключевые слова: комбатанты, сочетанные психические заболевания, трансдраматическая психотерапия.

EFFECTIVENESS OF DRAMA THERAPY IN COMBATANTS WITH COMORBIDITIES

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk

I.I. Sheremetyeva¹, A.E. Stroganov¹, S.Yu. Streminsky¹, E.O. Kuleshova¹, E.M. Epanchintseva², A.A. Ivanova²

The article considers the rehabilitation of ex-servicemen (combatants), participated in armed conflicts. We conducted research in "Altai Regional Veterans Hospital" at the Unit of Neuroses during 2008-2010. The main group consisted of patients with combined mental pathology (organic brain disease and adaptation disorder), which were treated with our drama mental correction program. The main results showed that this program contributes to a better therapeutic response and reduction of depressive symptoms, which strengthened the adaptive capabilities in patients.

Keywords: combatants, combined mental diseases, transdramatic psychotherapy

Актуальность проблемы коморбидных психических расстройств определена социальным звучанием, значимостью для клинической психиатрии этой группы психических патологий [1, 2, 3]. Однако на сегодняшний день мы не имеем диагностических, терапевтических и реабилитационных алгоритмов применительно к данным расстройствам. Сочетанные психические заболевания даже не упомянуты в новой МКБ-11 [4].

Тем не менее, коморбидность является динамичным феноменом, который влияет на увеличение частоты госпитализаций и стоимость лечения. Одним из основных аргументов в пользу выделения сочетанных психических расстройств в отдельную группу являются данные

о высокой частоте заболеваний, возникающих при военных действиях, катастрофах и бедствиях, в сочетании с различными психогениями [5].

Большинство работ, посвященных психическим расстройствам у бывших военнослужащих, принимавших участие в вооруженных конфликтах (комбатантов), посвящены изучению посттравматических стрессовых расстройств [6], органической патологии головного мозга как отдаленного последствия боевых ранений, иным невротическим расстройствам. Тема невротических расстройств в отдаленном периоде, их сочетания с органическими заболеваниями головного мозга представлены в литературе весьма скудно [7].

К приоритетным задачам государственной политики в области здравоохранения и социального развития относится укрепление здоровья граждан. Разрабатываются алгоритмы профилактики заболеваемости, инвалидности, реабилитации пациентов [8]. Неоспоримым является тот факт, что разработка таких алгоритмов требует активного взаимодействия специалистов разного профиля, в том числе психиатров.

Притом, что участники боевых действий, подверженные явлениям дезадаптации [9], нуждаются в проведении медико-психологической коррекции и реабилитации, они зачастую сталкиваются с затруднениями в получении медико-социальной помощи.

Необходимость проведения исследований в области диагностики и оптимизации реабилитационных мероприятий для данного контингента больных с учетом социально-биологических характеристик, клинико-динамических особенностей, а также психотерапевтических симптомов-мишеней очевидна и чрезвычайно актуальна.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе КГБУЗ «Алтайский краевой госпиталь для ветеранов войн» отделения неврозов в течение 2008–2010 годов. Разработанная нами программа психологической коррекции, включала метод действенно-аналитической коррекции из арсенала трансдраматической психотерапии А.Е. Строганова [10] и применялась в отношении участников военных действий.

Целью коррекционных мероприятий было улучшение уровня социальной адаптации комбатантов.

К исследованию были привлечены пациенты – мужчины в возрасте от 20 до 60 лет. Все исследуемые получили экзогенные воздействия в период несения службы. Впоследствии, в соответствии с МКБ-10, им был установлен диагноз: Неуточненные непсихотические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью в сочетании со смешанной тревожной и депрессивной реакцией, обусловленной расстройством адаптации или расстройством адаптации с преобладанием нарушения других эмоций.

Основную группу (31 человек) составили бывшие военнослужащие, в отношении которых применялся метод действенно-аналитической коррекции. Группа сравнения представлена 45 комбатантами, которым проводилась рациональная психотерапия.

Для описания результатов был использован психометрический метод, включающий шкалу глобальной клинической оценки (CGI), а также

тест-опросник депрессии Бека (Beck Depression Inventory; BDI) [11]. Оценка личностных характеристик пациентов проводилась с применением Личностного опросника Г. Айзенка EPI [12]. Оценка результатов производилась на 7-ой, 14-ый день (как правило в это день осуществлялась выписка пациента из стационара), 21-ый и на 28-30-ый дни лечения.

В работе использовался статистический метод (расчет средней арифметической; среднего квадратичного стандартного отклонения для нормального распределения и медианы, нижнего и верхнего квартиля для распределения, отличающегося от нормального; корреляционный анализ по Спирмену). Для оценки статистически значимых различий параметров использовались три уровня значимости: 5% (вероятность ошибочной оценки равна $p = 0,05$), 1% ($p = 0,01$). При значении $p < 0,05$ принятую нулевую гипотезу отклоняли на взятом уровне.

Результаты и обсуждение

На первом этапе исследования нами были выявлены психотерапевтические симптомы-мишени, которые выявили особенности сочетанной психической патологии исследуемых. К ним относятся симптомы-мишени органического плана (головная боль, плохая переносимость жары и душных помещений, быстрая утомляемость, частые головокружения, эмоциональная лабильность от раздражительности до дисфории) и нозоспецифические симптомы-мишени (нарушение сна, депрессивное настроение, тревога).

До исследования динамики терапии была произведена сравнительная межгрупповая оценка тяжести заболеваний с помощью шкалы CGI-S на момент поступления, а также 7-ой, 14-ый и на 28-30-ый день лечения. Полученные данные отражены на рисунке 1.

Как следует из рисунка 1, тяжесть психических расстройств по шкале CGI-S до начала лечения и до момента выписки была одинаково выражена у пациентов основной группы и группы сравнения ($p > 0,05$). К 21-му и 28-му дню лечения тяжесть заболевания была ниже в основной группе – 2 (2; 2), 2 (1; 2) к 3 (2; 3), 2 (3; 2) соответственно, что подтверждалось с помощью U-критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Показатели шкалы CGI-S в ходе терапии, при оценке внутри обеих групп, отражали статистически значимую редукцию тяжести психических расстройств, что также подтверждалось с помощью t-критерия Вилкоксона-Манна-Уитни ($p < 0,05$).

Результаты исследования показателей респондирования в основной группе и группе сравнения отражены на рисунке 2.

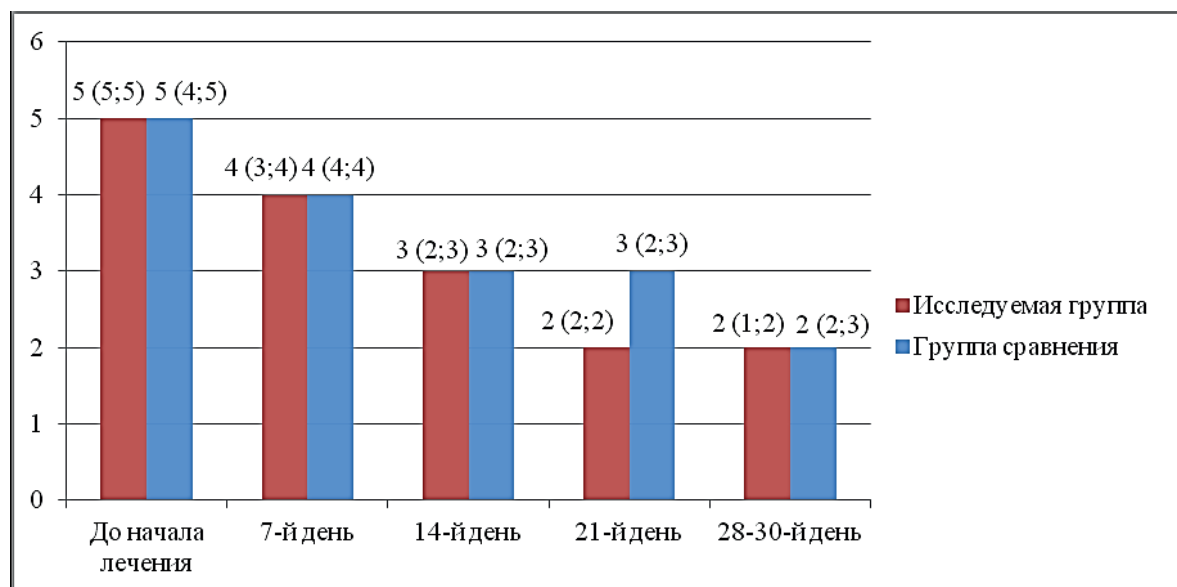


Рисунок 1 - Сравнительная оценка медианы балла по шкале CGI-S в исследуемой и группе сравнения, n = 76

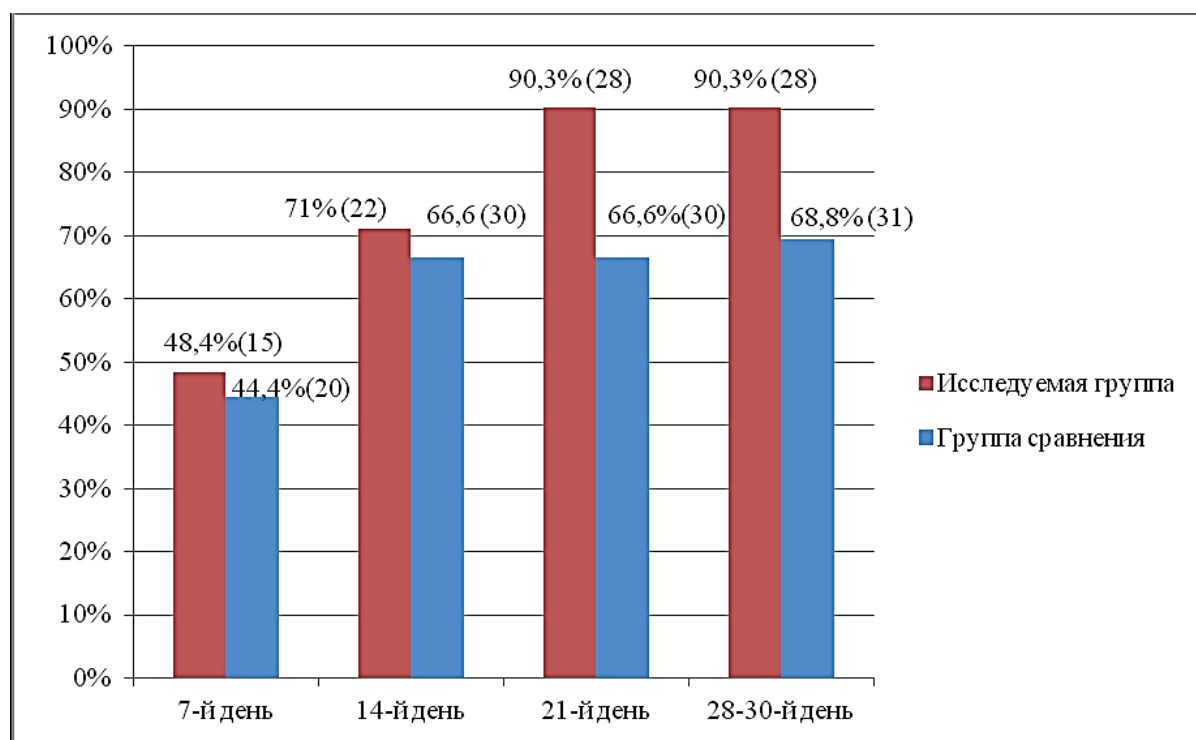


Рисунок 2 - Количество респондеров по шкале CGI-I в группах, n = 76

Проведенный анализ выявил положительную динамику терапевтического ответа в исследуемой группе на 21-ый и 28-30-ый день лечения, что подтверждалось статистически с помощью критерия χ^2 ($p < 0,05$).

Сравнительный анализ по шкале CGI-I также показал положительную динамику в группе исследования на 21-ый и 28-30-ый день лечения. Данные отражены на рисунке 3.

Дополнительно в основной группе и группе сравнения была произведена оценка редукции депрессии на фоне лечебных мероприятий. С этой целью использовалась шкала депрессии Бека (BDI). Оценка производилась на мо-

мент поступления, а также на 7-ой, 14-ый, 21-ый и двадцать 28-30-ый день лечения.

Медиана балла по шкале BDI в основной группе при поступлении, на 7-ой, 14-ый, 21-ый и 28-30-ый день терапии имела лучшую динамику по сравнению с группой сравнения, что доказано при статистическом межгрупповом анализе с помощью U-критерия Манна-Уитни ($p < 0,05$). Данные отражены на рисунке 4.

Проведенный статистический анализ полученных данных показал более высокую эффективность метода действенно-аналитической коррекции.

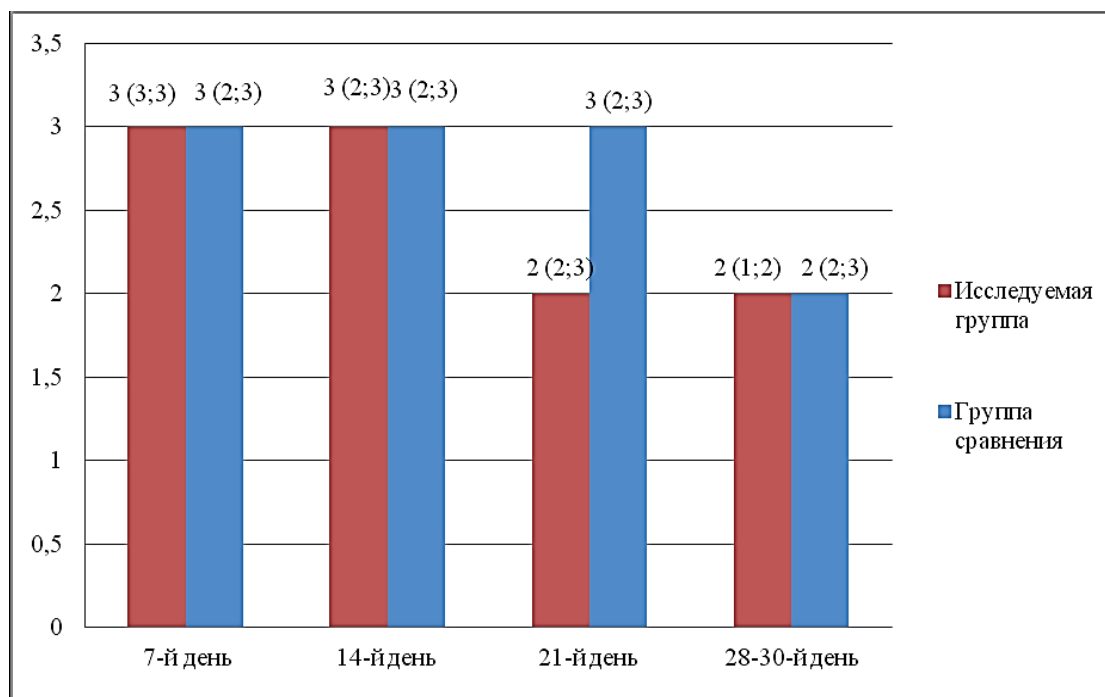


Рисунок 3 - Динамика показателей медианы балла шкалы глобальной оценки улучшения психического состояния (CGI-I), n = 76

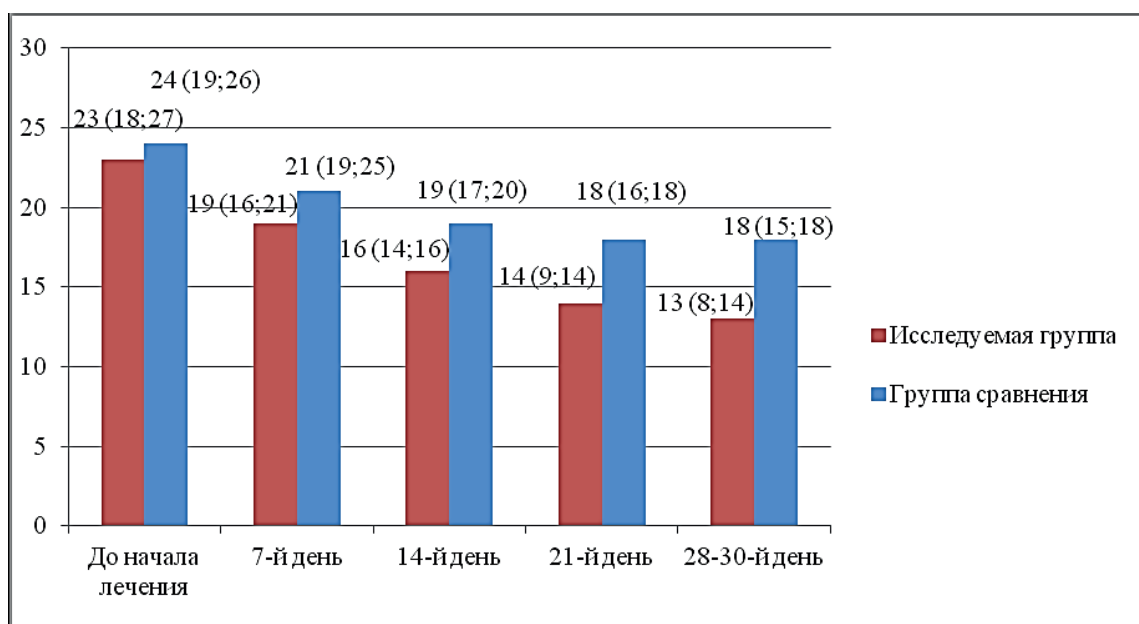


Рисунок 4 - Межгрупповой сравнительный анализ показателей шкалы BDI, n = 76.

Заключение

Предложенная авторами программа психологической коррекции с использованием метода действенно-аналитической коррекции, применительно к комбатантам, страдающим органическими заболеваниями головного мозга в сочетании с расстройством адаптации, показала свою эффективность. Программа способствует лучшему терапевтическому ответу и редукции депрессивной симптоматики, усилению адаптивных возможностей пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Пивень Б.Н., Шереметьева И.И. Смешанные формы психических заболеваний. Новосибирск; 2003. 125 с.
2. Пивень Б.Н. Сочетанные формы психической патологии. Новосибирск; 1998. 80 с.
3. Пивень Б.Н. Сочетанные формы психической патологии в свете перспектив развития клинической психиатрии. Журнал неврологии

и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013;113(5):85-88.

4. Пивень Б.Н. Сочетанные формы психических заболеваний и МКБ11. Социальная и клиническая психиатрия. 2014;24:69-72.

5. Александровский Ю.А., Лобастов О.С., Спивак Л.И., Шукин Б.П. Психогении в экстремальных условиях. М; 1991. 97 с.

6. Семке А.В., Мальцева Ю.Л. Шизофрения, сочетанная с соматической патологией: клинические, адаптационные и реабилитационные аспекты. Сиб. вестн. психиатрии и наркологии. 2009;3:42-44.

7. Cameron K.L., Sturdivant R.X., Baker S.P. Trends in the incidence of physician-diagnosed posttraumatic stress disorder among active-duty U.S. military personnel between 1999 and 2008. Mil Med Res. 2019 Mar 25;6(1):8. doi: 10.1186/s40779-019-0198-5. PMID: 30905323; PMCID: PMC6432759.

8. Бойко Ю.П., Бойко А.Ю., Галь И.Г. Социальная интеграция инвалидов, бывших участников боевых действий. Вестник Всерос. общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2015;1:76-79.

9. Зеленина Н.В., Назаров С.С., Марченко А.А. Особенности адаптации после психического травматического стресса у военнослужащих, выполнявших специальные задачи. Вестник Рос. военно-медицинской академии. 2018;3(63):153-158.

10. Строганов А.Е. Психотерапия на базе театральных систем: практическое руководство. Санкт-Петербург; 2008. 487 с.

11. Beck A.T. Cognitive therapy and the emotional disorders. New York; 1976. 345 p.

12. Frager R., Fadiman J. Personality and Personal Growth. 6th Ed. Person; 2005. 512 p.

References:

1. Piven B.N., Sheremetyeva I.I. Mixed forms of mental diseases. Novosibirsk; 2003. 125 p. (In Russ.)

2. Piven B.N. Combined forms of mental pathology. Novosibirsk: 1998; 80 p. (In Russ.)

3. Piven B.N. Combined forms of mental pathology in the light of the prospects for the development of clinical psychiatry. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2013;113(5):85-88. (In Russ.)

4. Piven B.N. Combined forms of mental diseases and ICD11. Social and Clinical Psychiatry. 2014;24:69-72. (In Russ.)

5. Alexandrovsky Yu.A., Lobastov O.S., Spivak L.I., Shchukin B.P. Psychogeny in extreme conditions. Moscow; 1991. 97 p.

6. Semke A.V. Maltseva Yu.L. Schizophrenia combined with somatic pathology: clinical, adaptive and rehabilitation aspects. Sib. vestn. psychiatry and narcology. 2009;3:42-44. (In Russ.)

7. Cameron K.L., Sturdivant R.X., Baker S.P. Trends in the incidence of physician-diagnosed posttraumatic stress disorder among active-duty U.S. military personnel between 1999 and 2008. Mil Med Res. 2019 Mar 25;6(1):8. doi: 10.1186/s40779-019-0198-5. PMID: 30905323; PMCID: PMC6432759.

8. Boyko Yu.P., Boyko A.Yu., Gal I.G. Social integration of disabled people, former participants of military operations. Bulletin All-Russian Societies of Medical and Social Expertise, Rehabilitation and Rehabilitation Industry. 2015;1:76-79. (In Russ.)

9. Zelenina N.V., Nazarov S.S., Marchenko A.A. Features of adaptation after mental traumatic stress in military personnel who performed special tasks. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2018;3(63):153-158.

10. Stroganov A.E. Psychotherapy based on theater systems: a practical guide. St. Petersburg; 2008. 487 p. (In Russ.)

11. Beck A.T. Cognitive therapy and the emotional disorders. New York; 1976. 345 p.

12. Frager R., Fadiman J. Personality and Personal Growth. 6th Ed. Person; 2005. 512 p.

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, 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, ректор, 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>

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>

Стреминский Сергей Юрьевич, к.м.н., ассистент кафедры Анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО

Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
Тел.: (3852) 566867.
E-mail: stremindoktor@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1043-3312>

Епанчинцева Елена Макаровна, заведующая
1-м клиническим психиатрическим отделением
НИИ психического здоровья Томского национального
исследовательского медицинского центра Российской
академии наук, г. Томск.
Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4
E-mail: elena-ee-va@yandex.ru

Иванова Алла Алимомедовна, клинический
психолог 1-го клинического психиатрического
отделения НИИ психического здоровья Томского
национального исследовательского медицинского
центра Российской академии наук, г. Томск.

Россия, 634014, Томск, ул. Алеутская, 4
E-mail: ivanova_nezd@mail.ru

Поступила в редакцию 25.08.2021

Принята к публикации 17.09.2021

Для цитирования: Шереметьева И.И.,
Строганов А.Е., Стреминский С.Ю., Кулешова
Е.О., Епанчинцева Е.М., Иванова А.А. Оценка
эффективности метода действенно-аналитической
коррекции в рамках новой драма-ориентированной
коррекции комбатантов с коморбидными
расстройствами. Бюллетень медицинской науки.
2021;3(23): 38–43.

Citation: Sheremetyeva I.I., Stroganov A.E.,
Streminsky S.Yu., Kuleshova E.O., Epanchintseva
E.M., Ivanova A.A. Effectiveness of drama therapy
in combatants with comorbidities. Bulletin of
Medical Science. 2021;3(23): 38–43. (In Russ.)

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АМИЛОИДОЗА СЕРДЦА

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Краевая клиническая больница, г. Барнаул

Антропова О.Н.¹, Осипова И.В.¹, Вишнякова Т.С.², Борисова Л.В.¹

Амилоидоз относится к числу редких заболеваний, кроме того представляет трудность диагностики ввиду отсутствия специфических проявлений и многоликости клинической картины. Приводится описание больной с системным амилоидозом, дебютирующим изолированным поражением сердца, с последующей декомпенсацией сердечной недостаточности. Обсуждаются вопросы эпидемиологии, особенности течения, дифференциальной диагностики амилоидоза сердца. В работе проанализированы причины поздней диагностики заболевания: особенности клинического течения, не полная интерпретация данных первичной эхокардиографии.

Ключевые слова: амилоидоз сердца, гипертрофическая кардиомиопатия, клинический случай

CASE REPORT OF CARDIAC AMYLOIDOSIS

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Regional Teaching Hospital, Barnaul

O.N. Antropova¹, I.V. Osipova¹, T.S. Vishnyakova², L.V. Borisova¹

Amyloidosis is a rare disease; besides, it is difficult to diagnose this illness due to the lack of specific manifestations and the uncertainty of the disease pattern. In this paper, we considered epidemiology and differential diagnosis of cardiac amyloidosis. We described a patient with systemic amyloidosis, debuting with an isolated heart lesion and subsequent heart failure decompensation. We also analyzed the causes of late diagnosis of the disease: the clinical practice, incomplete interpretation of the data of primary echocardiography.

Keywords: cardiac amyloidosis, hypertrophic cardiomyopathy, case report

В настоящее время развитие медицинских диагностических технологий в кардиологии способствует интересу практических врачей к так называемым редким заболеваниям, одним из таких заболеваний является системный амилоидоз [1, 2]. Симптоматика первичного амилоидоза различна, часто встречаются признаки полисистемного поражения с вовлечением нервной системы, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, желудочно-кишечного тракта, печени и др. Ввиду того, что первыми признаками заболевания могут быть слабость и снижение веса, на ранней стадии, до появления органных симптомов, диагноз устанавливается крайне редко [3]. Вследствие низкой распространенности амилоидоза с поражением сердца у клиницистов не возникает вопросов о проведении дифференциальной диагностики у пациентов с явными признаками декомпенсации сердечной недостаточности (ХСН). Многоликость проявлений и определение их изначального характера или симптоматики, вызванной системным поражением с вторичным вовлечением сердца, еще более затрудняет диагностический поиск. Амилоидоз требует дифференциальной диагностики с рядом кардиологических заболеваний: гипертрофической кардиомиопатией, артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца

(вследствие отложения амилоида в коронарных артериях появляется стенокардия).

Трудность прижизненной диагностики ввиду отсутствия специфических проявлений заболевания нередко уводит врачей-клиницистов в диагностический тупик и зачастую установление достоверных данных за амилоидную кардиомиопатию становится возможным на этапе аутопсии. В статье представлен клинический случай диагностики амилоидоза сердца у пациентки с первично установленным диагнозом гипертрофической кардиомиопатии. Анализ клинической ситуации проведен с целью медицинского образования и изучения причин неверной постановки диагноза.

Описание клинического случая

Женщина 57 лет поступила в кардиологическое отделение Алтайской краевой клинической больницы в ноябре 2018 года в связи с декомпенсацией ХСН. При осмотре пациентка жаловалась на одышку при минимальной физической нагрузки (ходьба до 100-150 метров), приступообразные эпизоды удушья в горизонтальном положении тела, одышка усиливается при наклоне вперед, увеличение живота в объеме, отеки на нижних конечностях, слабость, снижение физической активности.

Из анамнеза болезни известно, что 2 года назад появилась одышка при небольшой физической нагрузке, общая слабость, снижение физической работоспособности. В связи с появившимися симптомами пациента была обследована. При проведении лабораторных анализов патологии не выявлено, по ЭКГ: ЭОС расположена нормально, признаки гипертрофии левого желудочка. По данным ЭхоКГ имелась концентрическая гипертрофия стенок левого желудочка (толщина задней стенки ЛЖ и межжелудочковой перегородки по 15 мм), полости сердца в норме, диастолическая дисфункция I типа, систолическая функция ЛЖ в норме, небольшое количество жидкости в перикарде, утолщение створок митрального клапана. Больной был поставлен диагноз гипертрофической кардиомиопатии без обструкции выходного отверстия ЛЖ. Назначена терапия сердечной недостаточности.

В последующем пациентка стала отмечать усиление одышки, приступы удушья, эпизодические отеки на нижних конечностях. Ухудшение состояния в течение последнего месяца, в связи с чем, была направлена на госпитализацию.

Из анамнеза жизни: вирусные гепатиты, туберкулез отрицает. Аллергические реакции: нет. Курение, злоупотребление алкоголем: отрицает. Семейного анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений не выявлено. Перенесенные заболевания (исключая редкие ОРВИ) отрицает.

При физикальном осмотре: Состояние при поступлении средней степени тяжести. Общая слабость, апатия. Кожные покровы с акроцианозом. Отечность нижних конечностей до нижней трети голени, симметрично с обеих сторон. Незначительное набухание вен шеи.

При перкуссии легких имеется притупление перкуторного звука в нижних отделах легких слева. В легких дыхание везикулярное, осла-

блено в нижних отделах слева. Частота дыхательных движений в покое 22 в минуту. При перкуссии сердца выявлено смещение относительной тупости сердца смещена на 1,5 см кнаружи от левой среднеключичной линии. При аускультации тоны ясные, ритмичны, соотношение тонов не нарушено, акцент II тона на легочной артерии, шумов нет, частота сердечных сокращений 96 в минуту. АД на правой руке – 86/60 мм. рт. ст., АД на левой руке – 86/60 мм. рт. ст. Живот увеличен в объеме за счет асцита, при пальпации уплотнен, безболезненный. Печень при пальпации выступает от края реберной дуги на 3 см, безболезненная, размеры по Курлову 10*8*7 см.

Проведено лабораторное исследование. В клиническом анализе крови выявлены низкая скорость оседания эритроцитов (до 2 мм/час), остальные показатели в референтных значениях: Hb - 151 г/л., Эр. - $4,6 \cdot 10^{12}$, L - $6,8 \cdot 10^9$, Тромб. - $209 \cdot 10^9$.

В общем анализе мочи: протеинурия, изменения мочевого осадка не обнаружено.

При биохимическом анализе крови отмечена гипопроteinемия (общий белок 58,8 г/л, альбумин 37,7 г/л), симптомы умеренного холестаза (щелочная фосфатаза 187,6 Е/л, лактатдегидрогеназа 1072,5 Е/л, общий билирубин 31,3е/л, прямой билирубин 5,8мкмоль/л, непрямой билирубин 25,5мкмоль/л), уровень АЛТ, АСТ, электролитов в норме. Обращает на себя внимание повышение креатинина крови 144,7мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации по EPI 34 мл/мин/1,73 м².

В коагулограмме отмечено небольшое повышение уровня РФМК, уровень антитромбина III на нижней границе нормы.

На ЭКГ: Синусовая тахикардия с ЧСС 107/мин. ЭОС расположена нормально. Нарушение внутрижелудочковой проводимости. Единичная желудочковая экстрасистола. Признаки гипертрофии левого желудочка (рисунок 1).

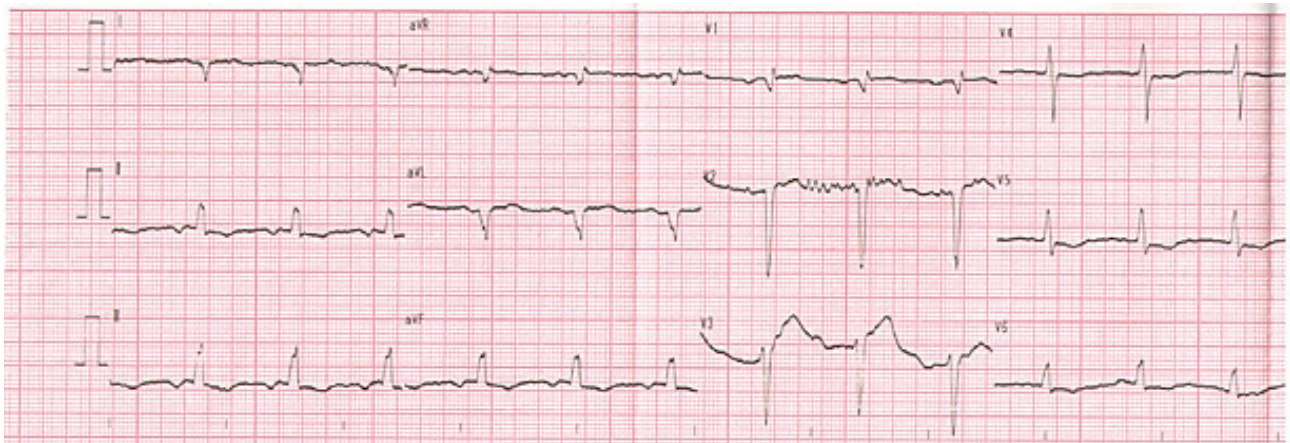


Рисунок 1 - ЭКГ пациентки

При Р-графии органов грудной клетки и УЗИ плевральных полостей подтвержден левосторонний гидроторакс в небольшом количестве.

Суточное мониторирование ЭКГ: Ритм синусовый с ЧСС 71-102 уд/мин, ср. ЧСС 84 уд/

мин (средняя ЧСС 81 уд/мин в ночные часы). Редкие наджелудочковые экстрасистолы: одиночные, пары, групповые. Единичные желудочковые, одиночные политопные (2 фокуса), пробежка желудочковой тахикардии с ЧСС 111 уд/мин.

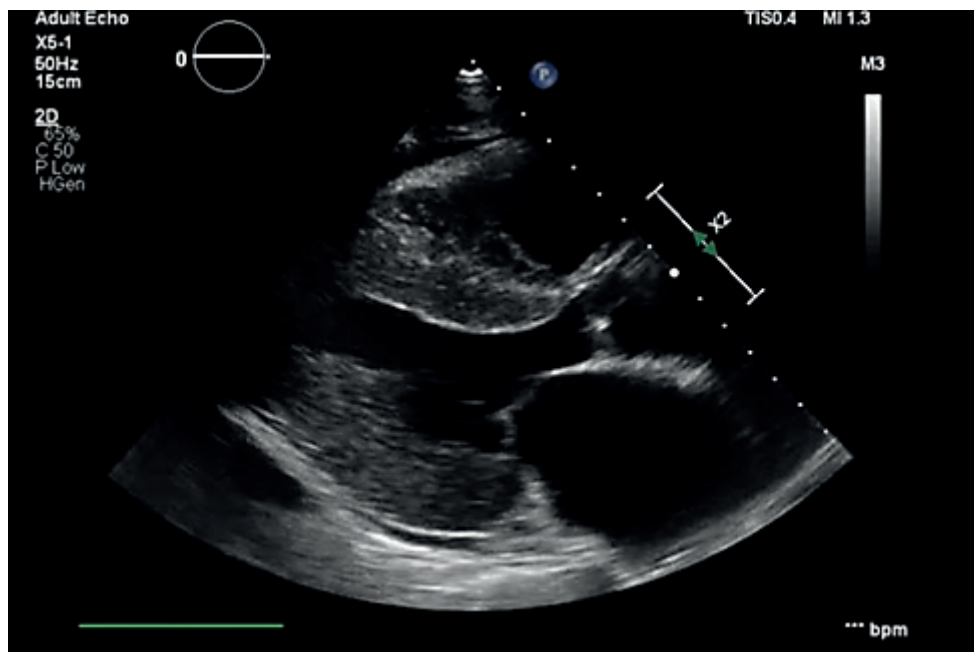


Рисунок 2 - Эхокардиография. Парастернальная проекция длинной оси левого желудочка.

Проведена Эхо-КГ (рисунок 2). Описаны признаки значительной концентрической гипертрофической кардиомиопатии левого желудочка (ЛЖ) и правого желудочка ПЖ (толщина нижней стенки ЛЖ в диастолу и межжелудочковой перегородки 20 мм, размеры полости и объемы левого желудочка в норме, масса миокарда ЛЖ 294 г, индекс массы миокарда ЛЖ, 188 г/м², передняя стенка ПЖ 11 мм). Эхогенность миокарда однородная с характерным «серебристым блеском». Значительное утолщение створок митрального и трикуспидального клапанов. Фракция выброса (ФВ) ЛЖ по Симпсону 55%, систолическая функция ПЖ снижена менее чем в 2 раза, ФВ ПЖ около 45% по Тейхольцу. Имеется рестриктивный тип кровотока на митральном и трикуспидальном клапанах. В полости перикарда содержится незначительное количество жидкости – около 100-110 мл.

В основании ПП (правого предсердия) (рисунок 3) визуализируется несколько сливных объемных образований сферической формы, возможно с участком разряжения в центре. Весь конгломерат образований составляет около 25х15 мм в диаметре. Данные образования могут быть пристеночным тромбом в ПП, метастазами в стенку правого предсердия, есть расхождение листков перикарда за ПП. Ушко ЛП расширено. Визуализируется большой статичный овальный тромб в ушке ЛП около 17х9 мм и флотирующий компонент тромба около 20х5

мм. Умеренная митральная, легочная и трикуспидальная регургитация. Умеренная легочная гипертензия (СДЛА = 46 мм.рт.ст, среднее давление в ЛА = 25 мм.рт.ст. КДД ЛА = 20 мм.рт.ст).

Дистанция теста с 6-минутной ходьбой соответствовала III ФК ХСН.

При исследовании уровень NT-proBNP (N-концевой фрагмент промозгового натрийуретического пептида) повышен до 431 нг/л.

МРТ сердца не проводилось по техническим и материальным причинам.

С целью дифференциальной диагностики проводились:

1. Фиброгастроуденоскопия, по данным которой выявлен хронический поверхностный гастродуоденит, дуоденогастральный рефлюкс, признаки варикозного расширения вен пищевода 1 степени

2. УЗИ щитовидной железы патологии не обнаружено.

3. МСКТ органов брюшной полости данных за онкопатологию не получено, при проведении фиброэластографии обнаружено застойное полнокровие печени F 1, выполнено дуплексное сканирование вен портальной системы: минимальная портальная гипертензия (15 мм.рт.ст).

4. Проведены анализы с целью поиска системных воспалительных заболеваний: ревматоидный фактор, LE-клетки, Jg A, G, E получе-

ны отрицательные результаты. Анализ на белок Бенс-Джонса дал отрицательный результат.

5. При стеральной пункции костного мозга признаков дисцитопоза не выявлено.

6. Иммунохимические исследования белков сыворотки и иммунохимическое исследование крови: показатели в пределах референтных значений.

7. Биопсия из слизистой оболочки желудка и ДПК: в биоптате выявлены крупные красно-коричневые депозиты в стенках сосудов, окрашивание депозитов сохраняется после обработки перманганатом калия, конго красным, что характерно для AL-амилоидоза.

С учетом клинической картины, анамнеза, данных обследования пациентке поставлен основной диагноз: Системный амилоидоз с преимущественным поражением сердца, ЖКТ, почек. Амилоидоз сердца. Неустойчивая пароксизмальная желудочковая тахикардия. ХСН IIБ стадии, ФК 3. Диастолическая дисфункция по рестриктивному типу. Асцит. Левосторонний гидроторакс. Гидроперикард. Кардиальный фиброз печени.

Синдром малого выброса. Пристеночный тромб правого предсердия (25*15 мм). Тромб ушка левого предсердия (17*9 мм) с флотирующим компонентом (20*5 мм).

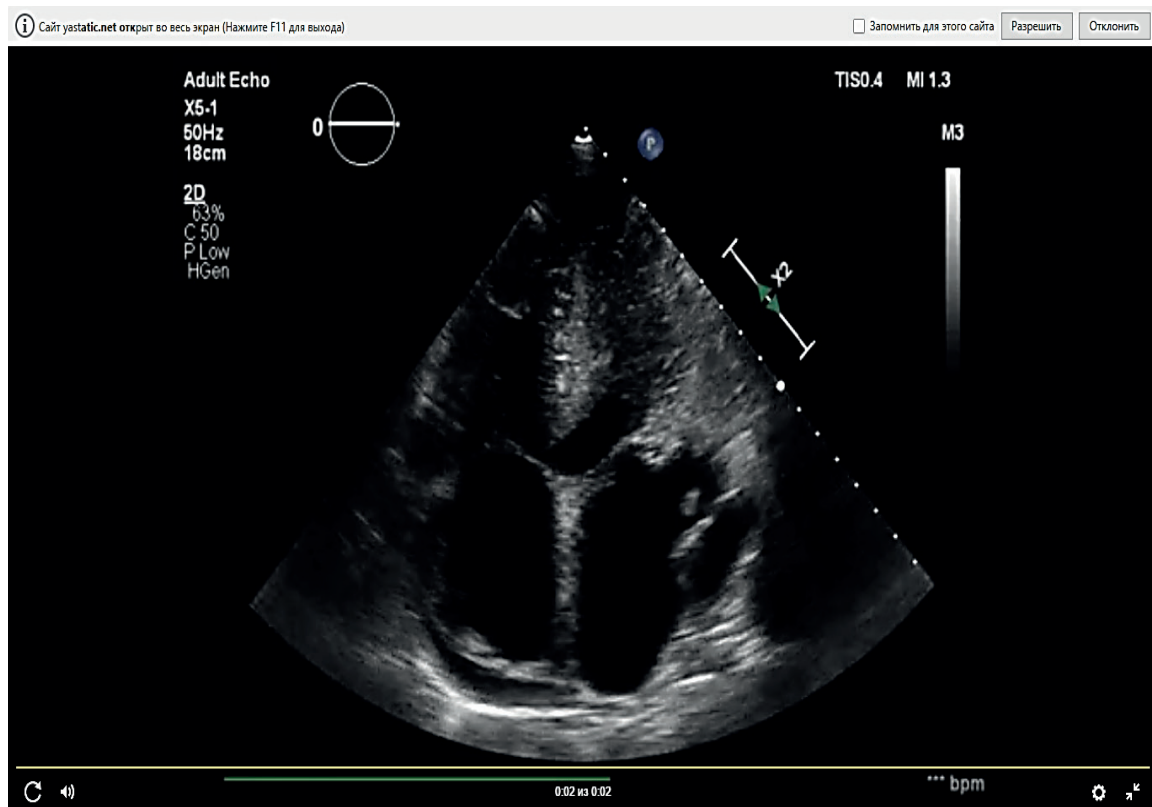


Рисунок 3 - Эхокардиография. Пристеночный тромб правого и левого предсердия.

Результаты и обсуждение

Распространенность AL- амилоидоза не изменяется в зависимости от гендера, чаще возникает в возрасте старше 50 лет. Существует потребность в более ранней диагностике амилоидоза кардиологами, поскольку по последним данным диагностировать амилоидоз удается только у ~ 18% пациентов [2]. Прогноз данного заболевания остается неблагоприятным, частота внезапных смертей в течение 90 дней после постановки диагноза остается на уровне 25-30%. Внезапную смерть в пациентов с AL-амилоидозом обычно связывают с электрической нестабильностью, может быть результатом тромбоэмболических осложнений или брадиаритмии и нарушения проводимости. Эти данные определяют актуальность обсуждаемого примера.

В данном клиническом случае заболевание диагностировано в соответствии с консенсусными критериями поражения сердца при амилоидозе (по International Society of Amyloidosis), 2010 [4]:

- положительная биопсия миокарда или другой локализации;
- увеличение средней толщины стенки ЛЖ более 12 мм в отсутствие других причин гипертрофии миокарда;
- увеличение уровня NT-pro BNP более 322 нг/л (при отсутствии почечной недостаточности).

Изучая анамнез пациентки, мы отметили быстро прогрессирующие симптомы сердечной недостаточности, что характерно для обсуждаемой патологии. Следует отметить, что в пе-

риод дебюта заболевания диагноз амилоидоза не был поставлен, дифференциальная диагностика имела ряд трудностей.

Признаки гипертрофии левого желудочка, выявляемые на электрокардиограмме (ЭКГ) встречаются у большинства больных, но не являются специфичными. Поэтому данный метод имеет низкую диагностическую чувствительность и специфичность. Ведущими методами, позволяющими обнаружить отложения амилоида в миокарде являются ЭхоКГ, МРТ, сцинтиграфии миокарда. Трансторакальная эхокардиография не является «золотым стандартом» в диагностике амилоидоза сердца, описан ряд эхокардиографических признаков амилоидоза сердца, показавших высокую специфичность. Особенностью, позволяющими предположить амилоидоз является утолщение межжелудочковой перегородки, межпредсердной перегородки, утолщение А-V створок (амилоидоз и болезнь Фабри), утолщение свободной стенки правого желудочка (амилоидоз, болезнь Фабри, миокардит), перикардальный выпот (амилоидоз, миокардит). Обращает на себя внимание, что в представленном клиническом случае, уже при первом обращении пациентки имелась не только гипертрофия стенок ЛЖ, описаны перикардальный выпот и утолщение стенок митрального клапана. Следует обратить внимание, что гипертрофические изменения миокарда при амилоидозе связаны не с истинной гипертрофией кардиомиоцитов, а с отложением амилоида в тканях.

При амилоидозе глобальная сократительная функция долго сохранена, однако типичным для начальных стадий является снижение продольной сократительной функции, причем большее снижение деформации происходит в базальных сегментах по сравнению с апикальными. Этот феномен носит название «apical sparing» или «бычий глаз» [5].

При повторном исследовании (госпитализация в связи с декомпенсацией ХСН) наблюдалось прогрессирующее увеличение стенок ЛЖ (с 15 мм до 20 мм), значительное утолщение створок митрального и трикуспидального клапанов, сохранялся выпот в перикарде [5, 6].

Безусловно, при прогрессировании амилоидоза перечисленные признаки встречаются часто, однако диагностика ранних стадий вызывает трудности. Важно отметить, что характерным признаком на любой стадии заболевания остается диастолическая функция левого желудочка по рестриктивному типу. Еще одним важным диагностическим показателем рассматривается определение продольной деформации левого предсердия, ее снижение определяется отложением амилоида в стенке и повышением конечно-диастолического давления [5].

Следует констатировать, что в данном случае, данные первичной эхокардиографии были расценены не совсем верно, кроме того не была определена деформация сегментов ЛЖ и левого предсердия, что и затруднило диагностику заболевания.

Более того, характер поражения в нашем примере изначально протекал без клиники нефропатии и иных проявлений амилоидной патологии, вся симптоматика определялась симптомами сердечной недостаточности. Возможно, по этой причине в дебюте заболевания обследование пациентки было менее тщательным.

Заключение

При повторной госпитализации мы столкнулись с признаками, которые позволили заподозрить системный (накопительный) характер заболевания. Органы мишени при AL-амилоидозе сердце (60-90%), почки (74%), печень (27%). Поражение почек характеризуется отложением депозитов амилоида в почечной ткани – в мелких сосудах, в клубочках, в межклеточном пространстве. Все это приводит к сдавливанию, атрофии и гибели нефронов. Лабораторные признаки почечной дисфункции (протеинурия, снижение скорости клубочковой фильтрации) и признаки вовлечения печени в патологический процесс стали основанием для проведения дифференциальной диагностики с амилоидозом. Таким образом, учитывая многообразие клинических проявлений амилоидоза и высокую частоту вовлечения сердца, именно кардиальные проявления, эхокардиографическая картина могут быть ключом к диагностике заболевания. Однако, появление хронической сердечной недостаточности у пациентов с AL-амилоидозом является предиктором неблагоприятного прогноза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Болдуева С.А., Облавацкий Д.В., Хомуло А.Д., Швеи Н.С., Грохотова В.В. Трудный путь к диагнозу первичного системного амилоидоза с преимущественным поражением сердца. Трудный пациент. 2018; 03: 5-10. doi: 10.4103/jsecho.jsecho_2_18.
2. Загребнева А.И., Потешкина Н.Г., Кузнецов Д.И., Бабак В.В. Системный амилоидоз, ассоциированный с множественной миеломой: клиническое наблюдение. Русский медицинский журнал. 2018;12(II): 107-109.
3. Grogan M., Dispenzieri A., Gertz M. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. Heart. 2017;103:1065-1072. doi:10.1136/heartjnl-2016-310704.

4. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S.I., Merlini G., Saraiva MJM, Westermarck P. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2010; 17(3-4), 101-104. doi: 10.3109/13506129.2010.526812.

5. Ахунова С.Ю., Барсуковская Т.А., Рафиков А.Ю. Роль эхокардиографии в диагностике амилоидоза сердца. *Практическая медицина* 2018; 1(112): 37-42.

6. Леонтьева И.В. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(3): 20-31. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-20-31

References

1. Boldueva S.A., Oblavackij D.V., Homulo A.D., Shvec N.S., Grohotova V.V. Trudnyj put' k diagnozu pervichnogo sistemnogo amiloidoza s preimushchestvennym porazheniem serdca. *Trudnyj pacient*. 2018; 03: 5-10. doi: 10.4103/jcecho.jcecho_2_18.

2. Zagrebneva A.I., Poteshkina N.G., Kuznechenko D.I., Babak V.V. Sistemnyj amiloidoz, associirovannyj s mnozhestvennoj mielomoj: klinicheskoe nablyudenie. *Russkij medicinskij zhurnal*. 2018;12(II): 107-109

3. Grogan M., Dispenzieri A., Gertz M. Light-chain cardiac amyloidosis: strategies to promote early diagnosis and cardiac response. *Heart*. 2017;103:1065-1072. doi:10.1136/heartjnl-2016-310704.

4. Sipe J.D., Benson M.D., Buxbaum J.N., Ikeda S.I., Merlini G., Saraiva MJM., Westermarck P. Amyloid fibril protein nomenclature: 2010 recommendations from the nomenclature committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid*. 2010; 17(3-4), 101-104. doi: 10.3109/13506129.2010.526812.

5. Ahunova S.Yu., Barsukovskaya T.A., Rafikov A.Yu. Rol' ehkhokardiografii v diagnostike amiloidoza serdca. *Prakticheskaya medicina* 2018; 1(112): 37-42.

6. Leont'eva I.V. Differencial'naya diagnostika gipertroficheskoj kardiomiopatii. *Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2017; 62(3): 20-31. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-20-31

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, пр. Ленина, 40

Тел.: (3852)201279

E-mail: antropovaon@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-6233-7202>

Информация об авторах

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

Тел.: (3852)201279

E-mail: i.v.osipova@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-6845-6173>

Вишнякова Татьяна Сергеевна, врач кардиолог КГБУЗ Краевой клинической больницы, г. Барнаул.

656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

E-mail: antropovaon@mail.ru

Борисова Лариса Владимировна, доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

Тел.: (3852)201279

E-mail: larchic2007@yandex.ru

<http://orcid.org/0000-0003-1862-6258>

Поступила в редакцию 02.07.2021

Принята к публикации 29.07.2021

Для цитирования: Антропова О.Н., Осипова И.В., Вишнякова Т.С., Борисова Л.В. Клинический случай амилоидоза сердца. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;3(23): 44-49.

Citation: Antropova O.N., Osipova I.V., Vishnyakova T.S., Borisova L.V. Clinical case of amyloidosis of heart. *Bulletin of Medical Science*. 2021;3(23): 44-49. (In Russ.)

ПОСТИНФАРКТНАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: ПРИГОВОР ИЛИ ЕСТЬ ВЫХОД?

¹Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

²Городская клиническая больница №1, г. Новосибирск

Ложкина Н.Г.^{1,2}, Мукарамов И.²

В настоящее время более эффективно используются реперфузионные методики; с расширением числа центров высокотехнологичных вмешательств эти методы становятся более доступными; совершенствуются методы анестезии и противоишемической терапии при остром инфаркте миокарда. Это приводит к снижению смертности от острого коронарного синдрома, но с другой стороны, определяет актуальность проблемы хронической патологии, в том числе сердечной недостаточности у этого контингента больных. На сегодняшний день важность разработки и применения новых, в том числе медикаментозных, подходов к лечению постинфарктной сердечной недостаточности не вызывает сомнений.

Цель исследования. Оценить эффективность инициации сакубитрил/валсартана (АРНИ) на 30 сутки после инфаркта миокарда (ИМ) в сравнении с эналаприлом с последующим применением и мониторингом в течение года реальной клинической практики.

Характеристика больных и методы исследования. В настоящий анализ было включено 24 пациента, перенесших инфаркт миокарда с января 2019 по январь 2020 гг и имеющих признаки ХСН выше 2 ФК (NYHA), разделенных на две группы по медикаментозной терапии: 11 получали сакубитрил/валсартан (экспериментальная группа) и 13-эналаприл (контрольная группа). Обе подгруппы получали стандартную терапию ХСН: В-блокаторы, торасемид, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Через 1 год оценивались клинические исходы: сердечно-сосудистая смертность, повторные госпитализации вследствие декомпенсации сердечной недостаточности, смерть от других причин, инсульт, повторный инфаркт миокарда, внеплановая коронарная реваскуляризация.

Результаты. За период наблюдения всего 10 человек повторно госпитализировались вследствие декомпенсации ХСН, у 10 была внеплановая коронарная реваскуляризация, у трёх - ишемический инсульт, было зафиксировано семь смертей. Ввиду малого количества наблюдений достоверно оценить различия между группами не представляется возможным, хотя по самому важному показателю, как сердечно-сосудистая смертность, разница очевидна – один случай в группе с применением АРНИ, шесть - в контрольной группе. Случаев гиперкалиемии, ангионевротического отека, а также смерти от других причин и повторных ИМ в данном исследовании не было зарегистрировано.

Заключение. Проведенное исследование показывает, что применение современных препаратов, таких как АРНИ способствует торможению дезадаптивного ремоделирования миокарда и снижению сердечно-сосудистой смертности. Это связано со способностью АРНИ оказывать двойное действие: с одной стороны, снижать вазоконстрикцию, задержку натрия и патологические структурные изменения сердца за счет подавления сакубитрилом неприлизина; с другой стороны, подавлять гиперактивированную РААС валсартаном.

Ключевые слова: ХСН, декомпенсация, клинические исходы, оптимальная базовая терапия, инфаркт миокарда.

POSTINFARCTION HEART FAILURE: A DEATH SENTENCE OR IS THERE A WAY OUT?

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

²Municipal Clinical Hospital No 1, Novosibirsk

N.G. Lozhkina^{1,2}, I. Mukaramov²

Currently, reperfusion techniques are used more effectively; With the expansion of the number of high-tech intervention centers, these methods become more accessible; methods of anesthesia and anti-ischemic therapy in acute myocardial infarction are being improved. This leads to a decrease in mortality from acute coronary syndrome, but, on the other hand, determines the urgency of the problem of chronic pathology, including heart failure, in this contingent of patients. To date, the importance of the development and application of new approaches, including medications, to the treatment of post-infarction heart failure is beyond doubt.

Research Objective. To evaluate the effectiveness of sacubitril / valsartan (ARNI) initiation on the 30th day after

myocardial infarction (MI) compared to enalapril with subsequent use and monitoring over a year of real clinical practice.

Patient characteristics and research methods. This analysis included 24 patients who had myocardial infarction from January 2019 to January 2020 and had signs of CHF greater than 2 FC (NYHA), divided into two groups for drug therapy: 11 received sacubitril / valsartan (experimental group) and 13-enalapril (control group). Both subgroups received standard CHF therapy: B-blockers, torasemide, mineralocorticoid receptor antagonists (AMCR). After 1 year, clinical outcomes were evaluated: cardiovascular mortality, repeated hospitalizations due to decompensation for heart failure, death from other causes, stroke, repeated myocardial infarction, unplanned coronary revascularization.

Results. During the observation period, only 10 people were rehospitalized due to CHF decompensation, 10 had unscheduled coronary revascularization, three had ischemic stroke, and seven deaths were recorded. Due to the small number of observations, it is not possible to reliably assess the differences between the groups, although for the most important indicator, such as cardiovascular death, the difference is obvious, one case in the ARNI group, six in the control group. In this study there were no cases of hyperkalemia, angioedema, death from other causes, and recurrent MI.

Conclusion. The study shows that the use of modern drugs, such as ARNI, helps to inhibit maladaptive myocardial remodeling and reduce cardiovascular mortality. This is due to the ability of ARNI to have a double effect: on the one hand, to reduce vasoconstriction, sodium retention, and pathological structural changes in the heart due to suppression of neprilisin with sacubitril; on the other hand, to suppress hyperactivated RAAS with valsartan.

Keywords: CHF, decompensation, clinical outcomes, optimal basic therapy, myocardial infarction.

В последнее десятилетие наблюдается увеличение числа людей, переживших острый коронарный синдром (ОКС) [1]. Данный феномен назван парадоксом в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, который связан с появлением инвазивных стратегий лечения, открытием региональных сосудистых центров с режимом работы 24/7, сокращением времени «первый медицинский контакт-баллон», внедрения инновационных медикаментозных методов лечения с первых минут заболевания [2,3]. Увеличилась продолжительность жизни пациентов после перенесенного ОКС, что закономерно вносит вклад в рост долгосрочной заболеваемости хроническими сердечно-сосудистыми патологиями, в том числе хронической сердечной недостаточностью, что требует оптимизации подходов диагностики и лечения [4,5,6,7].

Цель исследования. Оценить эффективность инициации сакубитрил/валсартана на 30 сутки после инфаркта миокарда (ИМ) в сравнении с эналаприлом с последующим применением и мониторингом в течение года в реальной клинической практики.

В настоящий анализ было включено 24 пациента, перенесших инфаркт миокарда с января 2019 по январь 2020 гг и имеющих признаки ХСН (хроническая сердечная недостаточность) выше 2 ФК (NYHA), разделенных на две группы по медикаментозной терапии: 11 получали сакубитрил/валсартан (экспериментальная группа) и 13-эналаприл (контрольная группа). Обе подгруппы получали стандартную терапию ХСН: β -блокаторы, торасемид, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР).

По показаниям назначались другие группы препаратов (антитромбоцитарные, сахароснижающие, липидснижающие). Возраст

пациентов 43–85 лет, средний возраст 69,2 лет. После выписки пациенты продолжали назначенное медикаментозное лечение. Телефонные контакты проводились каждый месяц, повторные визиты в клинику – через год. Результаты изучались на основании данных, полученных в ходе телефонных контактов и по электронной почте, дополнительно проводился мониторинг госпитализаций путем запроса в базу данных поликлиники, которая соответствовала месту проживания пациентов. Через 1 год оценивались клинические исходы: сердечно-сосудистая смертность, повторные госпитализации вследствие декомпенсации ХСН, смерть от других причин, инсульт, повторный инфаркт миокарда, внеплановая коронарная реваскуляризация.

Результаты и обсуждение

Подробная характеристика анализируемых групп пациентов приведена в табл. 1.

Пациенты обеих подгрупп были сопоставимы по возрасту, наличию сопутствующей патологии, функциональному классу ХСН, скорости клубочковой фильтрации, уровню систолического артериального давления перед первой дозой препарата, уровню калия сыворотки и ЧСС (частота сердечных сокращений). Инициация сакубитрил/валсартана происходила на 30 сутки после перенесенного ИМ после 36 часов отмены и АПФ, что соответствует инструкции препарата, а ингибитора АПФ эналаприла с первых дней ИМ. Через год нами было проведено сравнение конечных точек в наблюдаемых подгруппах (табл. 2).

За период наблюдения всего 10 человек были повторно госпитализированы вследствие декомпенсации ХСН, у 10 была внеплановая коронарная реваскуляризация, у трёх - ишемический инсульт, произошло семь смертей. Вви-

ду малого количества наблюдений достоверно оценить различия между группами не представляется возможным, хотя по такому самому важному показателю, как сердечно-сосудистая смерть, разница очевидна – один случай в груп-

пе АРНИ, шесть - в группе эналаприла. Случаев гиперкалиемии, ангионевротического отека, а также смерти от других причин и повторных ИМ в данном исследовании не было зарегистрировано.

Таблица 1

Характеристика пациентов с постинфарктным синдромом ХСН, включенных в исследование

Показатели	Подгруппа АРНИ, n=11	Подгруппа эналаприла n=13
Возраст	67,1 (43–80)	67,0 (48–80)
АГ	11	13
СД	4	5
ФП	7	9
ФВ ЛЖ на 30 день после ИМ	37,5 (35–42)	37,5 (36–42)
ФВ ЛЖ через год после ИМ	45,09± 2,01	40,5± 2,5
АД сист. ср	112,5 (105–120)	113,1 (105–125)
ЧСС ср	81,2± 4,9	78,6± 4,5
НУНА III	11 (100 %)	13 (100 %)
СКФ мл/мин/1,73 м ²	63,5± 6,3	64,3± 7,4
Уровень К сыворотки	4,3 (3,8–4,6)	4,4 (3,8–4,7)
В-блокатор	10	12
АМКР	11	13
Торасемид	10	13

Таблица 2

Конечные точки у пациентов с постинфарктным синдромом ХСН

Конечные точки	Подгруппа АРНИ, n=11	Подгруппа эналаприла n=13
Госпитализации вследствие декомпенсации ХСН	3	7
Коронарные реваскуляризации	4	6
Инсульт	1	2
Сердечно-сосудистая смерть	1	6

В европейских и российских рекомендациях по диагностике и лечению больных с острой и хронической сердечной недостаточностью в качестве базовой терапии рекомендованы нейрогуморальные блокаторы: β-блокаторы, ингибиторы АПФ/антагонисты рецепторов ангиотензина А2, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, а также антагонист рецепторов неприлизина-АРНИ [1, 3]. Эффективность и безопасность АРНИ при ХСН показана в международных клинических исследованиях PARADIGM-HF (сравнительное исследование АРНИ с ACEI для определения влияния на общую смертность и заболеваемость при сердечной недостаточности) и PIONEER-HF (Сравнение сакубитрил-валсартана и эналаприла по влиянию на NT-proBNP у пациентов, стаби-

лизированных после эпизода острой сердечной недостаточности) [8,9,10]. Общий вывод данных исследований заключается в том, что применение АРНИ у пациентов с ХСН приводит к снижению сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, причем это лечение должно начинаться в стационаре и продолжаться амбулаторно, либо начинаться амбулаторно, если пациент не нуждается в госпитализации [11,12]. Поскольку ОИМ протекает в течение 30 дней, согласно современным клиническим рекомендациям, на 30 день пациент переходит в подгруппу хронических больных ИБС, поэтому синдром ХСН логичнее оценивать с этого дня.

Несмотря на наличие убедительной доказательной базы, применение сакубитрила/

валсартана, сопряжено с рядом определенных трудностей, наиболее часто это связано с гипотонией и коморбидностью [12]. В данном исследовании начальная доза сакубитрила/валсартана составляла $59,0 \pm 10,8$ мг, а поддерживающая доза $95,0 \pm 18,5$ мг. В исследовании PARADIGM-HF пациенты принимали 375 ± 71 мг препарата в основном периоде лечения, и положительные эффекты АРНИ проявлялись во всех подгруппах пациентов, включая пожилой возраст, СД, ФП (фибрилляция предсердий), сниженную скорость клубочковой фильтрации.

В данном исследовании были рассмотрены пациенты, увеличение дозы АРНИ у которых приводило к гипотонии, в отличие от тщательно отобранных пациентов из PARADIGM-HF, уже адаптированных к дозе эналаприла 20 мг/сутки. Следовательно, тщательно отобранные пациенты имели более низкий риск развития гипотонии, что нельзя гарантировать в реальной клинической практике. Кроме того, в исследовании изучена однородная группа с постинфарктной ХСН, чего не изучалось ранее.

Заключение

Использование АРНИ в лечении постинфарктной сердечной недостаточности имеет патогенетическое обоснование, поскольку препарат, являясь двухкомпонентным, оказывает комплексное действие: за счет сакубитрила тормозится неприлизин-нейтральная эндопептидаза, разрушающая натрийуретический пептид, брадикинин и адреномедуллин; за счет валсартана подавляется гиперактивация РААС. Проведенное исследование показывает, что применение современных препаратов, таких как АРНИ способствует торможению дезадаптивного ремоделирования миокарда и снижению сердечно-сосудистой смертности.

Ограничения в интерпретации результатов исследования

1. В исследование было включено малое количество наблюдений отдельно взятой клинической группы.

2. Критерии оценки стабилизации ХСН и тактика подбора базовой терапии являются обоснованными с точки зрения авторов, мнение авторов может не совпадать с мнением других специалистов в данной области.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. [и др.] Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018; 58(56). 8-158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.

2. Мареев Ю.В., Мареев В.Ю. Характеристика и лечение пациентов с ХСН, госпитализированных в стационар. Кардиология. 2017; 57(54): 20-30.

3. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: Eur Heart J. 2016 Dec 30; PMID: 27206819.

4. Balakumaran K., Patil A., Marsh S., Ingrassia J., Kuo C.L., Jacoby D.L., Arora S., Soucier R. Evaluation of a guideline directed medical therapy titration program in patients with heart failure with reduced ejection fraction. Int J Cardiol Heart Vasc. 2018 Nov 8;22:1-5. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.10.003. PMID: 30480083; PMCID: PMC6240631.

5. Gutiérrez A.G., Poblador-Plou B., Prados-Torres A., Ruiz Laiglesia F.J., Gimeno-Miguel A. Sex Differences in Comorbidity, Therapy, and Health Services' Use of Heart Failure in Spain: Evidence from Real-World Data. Int J Environ Res Public Health. 2020 Mar; 17(6): 21-36. doi: 10.3390/ijerph17062136.

6. How to develop a national heart failure clinics network: a consensus document of the Hellenic Heart Failure Association The Task force of the Hellenic Heart Failure Clinics Network. ESC Heart Fail. 2020 Feb.;7(1): 15-24. doi: 10.1002/ehf2.12558.

7. Liu T., Quasinowski B., Soares A. The Emulation and Adaptation of a Global Model of Clinical Practice Guidelines on Chronic Heart Failure in BRICS Countries: A Comparative Study. Int J Environ Res Public Health. 2020 Mar 6;17(5):1735. doi: 10.3390/ijerph17051735. PMID: 32155868; PMCID: PMC7084235.

8. Pharithi R.B., Ferre-Vallverdu M., Maisel A.S., O'Connell E., Walshe M., et al. Sacubitril-Valsartan in a routine community population: attention to volume status critical to achieving target dose ESC Heart Fail. 2020 Feb.;7(1): 158-166. doi: 10.1002/ehf2.12547.

9. Pollesello P., Ben Gal T., Bettex D., Cerny V., Comin-Colet J., Eremenko A.A., Farmakis D, Fedele F., Fonseca C., Harjola V.P., Herpain A., Heringlake M., Heunks L., Husebye T., Ivancan V., Karason K., Kaul S., Kubica J., Mebazaa A., Mølgaard H., Parissis J., Parkhomenko A., Pöder P., Pölzl G., Vrtovec B., Yilmaz M.B., Papp Z. Short-Term Therapies for Treatment of Acute and Advanced Heart Failure-

Why so Few Drugs Available in Clinical Use, Why Even Fewer in the Pipeline? *J Clin Med*. 2019 Nov 1;8(11):1834. doi: 10.3390/jcm8111834. PMID: 31683969; PMCID: PMC6912236.

10. Sokos G.G., Raina A. Understanding the early mortality benefit observed in the PARADIGM-HF trial: considerations for the management of heart failure with sacubitril/valsartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16: 41-51. doi: 10.2147/VHRM.S197291.

11. Velazquez E.J., Morrow D.A., DeVore A.D., Duffy C.I., Ambrosy A.P., McCague K., Rocha R., Braunwald E. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019; Feb 7; 380: 539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.

12. Cautela J., Tartiere J.M., Cohen-Solal A., Bellemain-Appaix A., Theron A., Tibi T., Januzzi J.L. Jr, Roubille F., Girerd N. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug;22(8):1357-1365. doi: 10.1002/ehf.1835. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32353213; PMCID: PMC7540603.

References

1. Mareev VY, Fomin IV, Ageev FT, Begrambekova YL, Vasyuk YA, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8-158. (In Russ.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>.

2. Mareev YuV, Mareev VYu. Characteristics and treatment of hospitalized patients with CHF. *Kardiologiya*. 2017; 57 (S4): 20-30.

3. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D., Bueno H., Cleland J.G.F., Coats A.J.S., Falk V., González-Juanatey J.R., Harjola V.P., Jankowska E.A., Jessup M., Linde C., Nihoyannopoulos P., Parissis J.T., Pieske B., Riley J.P., Rosano G.M.C., Ruilope L.M., Ruschitzka F., Rutten F.H., van der Meer P; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016 Jul 14;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20. Erratum in: *Eur Heart J*. 2016 Dec 30;; PMID: 27206819.

4. Balakumaran K., Patil A., Marsh S., Ingrassia J., Kuo C.L., Jacoby D.L., Arora S., Soucier R. Evaluation of a guideline directed medical therapy titration program in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2018 Nov 8;22:1-5. doi: 10.1016/j.ijcha.2018.10.003. PMID: 30480083; PMCID: PMC6240631.

5. Gutiérrez A.G., Poblador-Plou B., Prados-Torres A., Ruiz Laiglesia F.J., Gimeno-Miguel A. Sex Differences in Comorbidity, Therapy, and Health Services' Use of Heart Failure in Spain: Evidence from Real-World Data. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar; 17(6): 21-36. doi: 10.3390/ijerph17062136.

6. How to develop a national heart failure clinics network: a consensus document of the Hellenic Heart Failure Association The Task force of the Hellenic Heart Failure Clinics Network. *ESC Heart Fail*. 2020 Feb.;7(1): 15-24. doi: 10.1002/ehf2.12558.

7. Liu T., Quasinowski B., Soares A. The Emulation and Adaptation of a Global Model of Clinical Practice Guidelines on Chronic Heart Failure in BRICS Countries: A Comparative Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 6;17(5):1735. doi: 10.3390/ijerph17051735. PMID: 32155868; PMCID: PMC7084235.

8. Pharithi R.B., Ferre-Vallverdu M., Maisel A.S., O'Connell E., Walshe M., et al. Sacubitril-Valsartan in a routine community population: attention to volume status critical to achieving target dose ESC Heart Fail. 2020 Feb;7(1): 158-166. doi: 10.1002/ehf2.12547.

9. Pollesello P., Ben Gal T., Bettex D., Cerny V., Comin-Colet J., Eremenko A.A., Farmakis D, Fedele F., Fonseca C., Harjola V.P., Herpain A., Heringlake M., Heunks L., Husebye T., Ivancan V., Karason K., Kaul S., Kubica J., Mebazaa A., Mølgaard H., Parissis J., Parkhomenko A., Pöder P., Pölzl G., Vrtovec B., Yilmaz M.B., Papp Z. Short-Term Therapies for Treatment of Acute and Advanced Heart Failure-Why so Few Drugs Available in Clinical Use, Why Even Fewer in the Pipeline? *J Clin Med*. 2019 Nov 1;8(11):1834. doi: 10.3390/jcm8111834. PMID: 31683969; PMCID: PMC6912236.

10. Sokos G.G., Raina A. Understanding the early mortality benefit observed in the PARADIGM-HF trial: considerations for the management of heart failure with sacubitril/valsartan. *Vasc Health Risk Manag*. 2020;16: 41-51. doi: 10.2147/VHRM.S197291.

11. Velazquez E.J., Morrow D.A., DeVore A.D., Duffy C.I., Ambrosy A.P., McCague K., Rocha R., Braunwald E. Angiotensin–Neprilysin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med*. 2019; Feb 7; 380: 539-548. doi: 10.1056/NEJMoa1812851.

12. Cautela J., Tartiere J.M., Cohen-Solal A., Bellemain-Appaix A., Theron A., Tibi T., Januzzi J.L. Jr, Roubille F., Girerd N. Management of low blood pressure in ambulatory heart failure with reduced ejection fraction patients. *Eur J Heart Fail*. 2020 Aug;22 (8):1357-1365. doi: 10.1002/ehf.1835. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32353213; PMCID: PMC7540603.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Ложкина Наталья Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии имени проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО НГМУ
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52
Тел.: +79139472827
E-mail: lozhkina.n@mail.ru
<http://orcid.org/0000-0002-4832-3197>

Информация об авторах

Мукарамов Изатилло, соискатель кафедры факультетской терапии имени проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО НГМУ
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Тел.: +7923 177 7310

E-mail: mir2010@list.ru

<http://orcid.org/0000-0002-2172-6797>

Поступила в редакцию 28.06.2021

Принята к публикации 19.07.2021

Для цитирования: Ложкина Н.Г., Мукарамов И. Постинфарктная сердечная недостаточность: приговор или есть выход? Бюллетень медицинской науки. 2021;3(23): 50–55.

Citation: Lozhkina N.G., Mukaramov I. Postinfarction heart failure: a death sentence or is there a way out? Bulletin of Medical Science. 2021;3(23): 50–55. (In Russ.)

ФИЗИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ПОДРОСТКОВ АРХАНГЕЛЬСКОЙ ОБЛАСТИ НА СТАРТЕ ПУБЕРТАТА

¹Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск

²Архангельская городская клиническая больница №6, г. Архангельск

³Министерство здравоохранения Архангельской области, г. Архангельск

Макарова В.И.¹, Павлова А.Н.², Пастбина И.М.³

В комплексной оценке здоровья детей показатель физического развития является одним из приоритетных критериев. Принципиально важно оценить его в дебюте пубертатного периода. В работе была поставлена цель: оценить физическое развитие подростков Архангельской области в дебюте пубертатного периода; установить связь отклонений физического развития с нарушениями в репродуктивной сфере. Использована комплексная оценка физического развития, определение индекса массы тела, ультразвуковое исследование репродуктивной сферы как у девочек, так и у мальчиков, осмотры специалистов. Выявлена непропорциональность физического развития за счет перемены массы тела, установлена связь этих изменений с признаками полового развития и состоянием органов репродуктивной системы и у девочек, и у мальчиков.

Ключевые слова: физическое развитие, половое развитие, репродуктивное здоровье, пубертат, дети.

PHYSICAL DEVELOPMENT AT EARLY ADOLESCENT STAGE IN THE ARKHANGELSK REGION

¹North State Medical University, Arkhangelsk

²Arkhangelsk City Clinical Hospital No. 6, Arkhangelsk

³Ministry of Health of the Arkhangelsk Region, Arkhangelsk

V.I. Makarova¹, A.N. Pavlova², I.M. Pastbina³

In a comprehensive assessment of children's health, the indicator of physical development is one of the priority criteria. It is fundamentally essential to evaluate it at the beginning of puberty. We assessed the FR of adolescents in the Arkhangelsk region at the beginning of puberty and revealed a connection between deviations from PD and reproductive disorders. A comprehensive assessment of physical development, determination of body mass index, ultrasound examination of the reproductive sphere in both girls and boys, and examinations by specialists were used. The disproportionality of physical development and the connection between these changes with signs of sexual development and the state of the organs of the reproductive system was established in girls and boys due to the change in body weight.

Keywords: physical development, sexual development, reproductive health, puberty, children.

Физическое развитие (ФР) является достаточно чувствительным индикатором состояния здоровья детей. И хорошо известно, что возрастные изменения роста и массы тела ребенка происходят неравномерно, чередуя ростовые «скачки» и быстрое увеличение массы тела. Дебют пубертатного периода совпадает с окончанием периода второго округления и началом периода второго ростового сдвига. Вместе с тем, в данном периоде больше всего наблюдается непропорциональность физических процессов за счет изменения роста, либо массы тела в большую или меньшую стороны. В подростковом возрасте специфичность физического развития проявляется в том, что предельный ростовой скачок обусловлен соматотропным гормоном, являющимся одним из ключевых регуляторов роста и развития детей. Активация данного гормона повышается примерно с возраста десяти лет и далее к началу пубертатного

периода достигает своего максимального значения. Затем выработка соматотропного гормона несколько уменьшается, что обусловлено активизацией половых гормонов. По литературным данным известно, что до наступления пубертатного периода лица мужского пола в отличие от женского пола имеют более высокие показатели физического развития. Однако, в пубертате девочки-подростки по параметрам длины, массы тела, окружности грудной клетки опережают мальчиков-подростков. Известно, что в пятнадцатилетнем возрасте мальчики-подростки по уровню физического развития опять опережают девочек своего возраста за счет более интенсивного увеличения роста [1]. По литературным данным отмечено, что за последнее десятилетие идет тенденция к уменьшению роста девочек-подростков в среднем почти на 1 см, однако, на 4 кг отмечено увеличение массы тела. Вместе с тем, у мальчиков-подростков наблюда-

ется обратная ситуация по длине тела, так рост в среднем увеличился на 3,5 см, а масса тела на 5 кг [2].

В связи с тем, что многие факторы (климат, географическое положение региона, экология, и др.) влияют на формирование здоровья подрастающего поколения, необходимо учитывать региональные особенности растущего организма [3,4]. Данные литературы свидетельствуют о том, что в пубертатном периоде одним из предикторов нарушений в репродуктивной системе, независимо от пола, лидирующую позицию занимают нарушения физического развития [5,6]. У подростков женского пола дефицит массы тела влияет на сроки становления менархе, способствует развитию дисменореи и полименореи; а при астеническом телосложении чаще развивается гипоменструальный синдром [7,8]. У мальчиков-подростков на интенсивное половое развитие влияет соматотип, так при астеническом соматотипе скорость полового развития ниже, чем при нормостеническом и гиперстеническом. На становление и развитие вторичных половых признаков у мальчиков подросткового возраста влияет избыточная масса тела [9].

Цель исследования: оценить ФР подростков Архангельской области в дебюте пубертатного периода; установить связь отклонений ФР с нарушениями в репродуктивной сфере.

Материалы и методы

Исследование одномоментное, поперечное, включало 478 детей от 12 до 14 лет. С учетом полового развития подростков выделены две группы: мальчики – 229; девочки – 249, постоянно проживающие в Архангельской области. Оценка ФР проводили на основе центильных таблиц в соответствии с Приказ МЗ РФ №621 от 30.12.2003 «О комплексной оценке состояния здоровья детей» [10]. По формуле Кетле проводили расчет избыточной массы тела и наличие ожирения с учетом индекса массы тела (ИМТ). Согласно методике W.A. Marshall и J.M. Tanner, проводили оценку полового развития девочек. Подростковый врач-педиатр и детский гинеколог проводили оценку наличия вторичных половых признаков их выраженность и последовательность с учетом возрастного периода [11,12]. Заключение о репродуктивной функции мальчиков выносил уролог-андролог на основании осмотра, УЗИ-исследования и орхидометрии. Статистические расчеты для обработки полученных данных проводили при помощи прикладных программ (ППП) MS Excel и SPSS (v. 17.0). Вычисляли среднюю арифметическую величину (M) и стандартную ошибку среднего (m). Различия средних величин оценивали по критерию Стьюдента (t). Зависимость параметров определяли при помощи коэффици-

ента корреляции (r). Качественные показатели вычисляли при помощи χ^2 -критерий Пирсона. Достоверно значимыми считали различия переменных при $p < 0,05$ (0,05%).

Результаты и обсуждение

Проведенное исследование показало, что средние величины массы и длины тела подростков соответствуют общепринятым средним величинам, так масса тела мальчиков составила - $20,1 \pm 2,9$ кг; длина тела - $164,2 \pm 7,4$ см; вместе с тем, у девочек масса тела - $20,2 \pm 3,0$ кг, рост - $160,1 \pm 5,9$ см ($p < 0,05$). Хочется отметить, что на основании комплексного изучения физического развития подростков с учетом гендерных особенностей определено, что средние антропометрические параметры встречались у 46,3% мальчиков и у 52,6% девочек. Тем не менее, у мальчиков-подростков дисгармоничное развитие выше или ниже, а также атипично высокое достигало уровня статистической значимости при сравнении с физическим развитием девочек ($p < 0,01$; $\chi^2 = 10,74$), рис. 1.

Следует отметить, что при установлении группы здоровья ребенку и подростку с учетом всех критериев здоровья, необходимо изучить особенности раннего онтогенеза, так как, согласно полученным результатам, есть корреляционная слабая связь между массой тела ребенка при рождении и длиной тела к 13-14 годам ($r = 0,23$ у девочек, $r = 0,2$ у мальчиков).

Показатель индекса массы тела (ИМТ) свидетельствует, что у 67,1% девочек и у 68,1% мальчиков он соответствует возрастной норме. Тем не менее, у девочек значимо выше, чем у мальчиков имеется недостаток массы тела I и II степени ($p < 0,01$, $\chi^2 = 8,17$). При оценке ИМТ, выявлено, что недостаток массы тела встречается в равной степени у мальчиков (24,9%) и девочек (29,4%) данного возраста, $p > 0,05$. Результаты проведенной работы позволили установить диагноз: «ожирение I степени» - у 6,6% мальчиков (15) и - у 7,2% девочек (18). Диагноз: «ожирение II степени» имел один мальчик и одна девочка. Диагноз: «ожирение III степени» определено только у одной девочки (рис. 2).

Следовательно, в исследуемой группе детей подросткового возраста «среднее гармоничное» физическое развитие установлено у 42,8% мальчиков и 48,6% девочек, $p > 0,05$.

В проведенном исследовании определена оценка соответствия биологического возраста – паспортному. Выявлено, что у половины детей имелось это соответствие. Однако, отставание на 1-2 эпикризных срока по биологическому возрасту зафиксировано у 8,5% детей без учета половых различий. Вместе с тем, опережение на 1-2 эпикризных срока биологического возраста установлено у 43,2% (99) мальчиков и 1/5 девочек. Опережение на 3-4 эпикризных

срока определено - у 5 мальчиков и 20 девочек ($p < 0,01$, $\chi^2 = 8,23$). Следовательно, можно констатировать, что достоверно выше у мальчи-

ков на 1-2 эпикризных срока биологический возраст опережал паспортный, чем у девочек ($p < 0,001$, $\chi^2 = 29,8$).

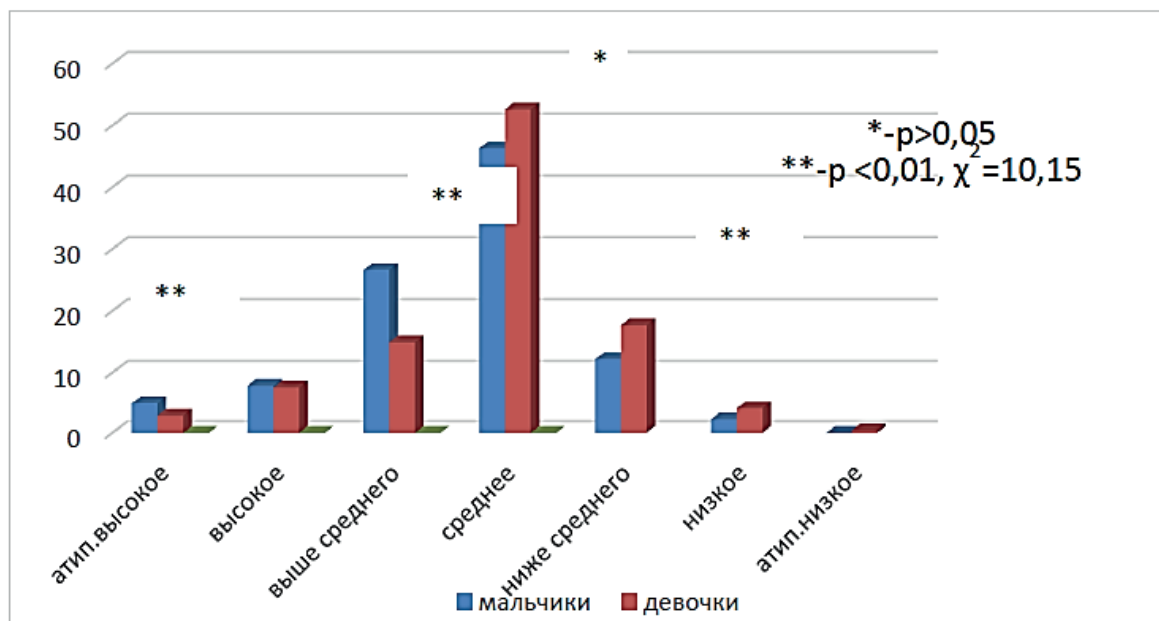


Рисунок 1 - Оценка степени ФР в начале пубертатного периода (%)

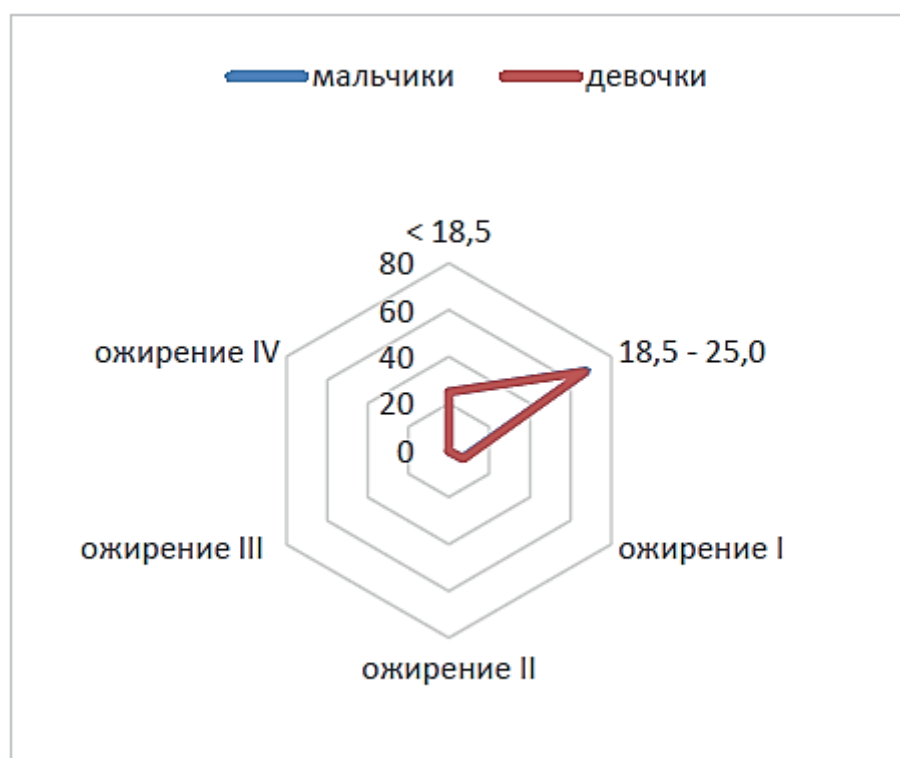


Рисунок 2 - Диагностический критерий ИМТ у детей в начале пубертатного периода (%)

Сопоставление антропометрических показателей и признаков полового развития показало, что есть умеренная положительная прямая связь между массой тела девочек-подростков и стадией становления менструальной функции ($r=0,31$), зависимость между ИМТ и стадией становления менструальной функции ($r=0,39$). От-

мечена прямая корреляционная связь ($r=0,32$) между возрастом становления менархе и массой тела девочки. Зафиксирована прямая зависимость ($r=0,23$) между продолжительностью менструального цикла и массой тела, а также выявлена зависимость между количеством дней кровопотери и массой тела ($r=0,22$). Зарегистри-

рована слабая положительная корреляционная связь между массой тела и стадией развития молочной железы ($r=0,28$), между ИМТ и стадией развития молочной железы ($r=0,23$).

В представленной работе, с позиции доказательной медицины, установлена прямая корреляционная зависимость между массой тела и половым развитием девочек. Определено, что отсутствовали менархе у девочек при дефиците массы тела значимо чаще, чем у девочек с избытком массы тела ($p < 0,001$; $\chi^2=24,55$) и достоверно выше, чем у девочек с гармоничным физическим развитием ($p < 0,001$; $\chi^2=38,57$). Тем не менее, установлена связь полового развития с антропометрическими параметрами, так у девочек с низким физическим развитием достоверно чаще, чем у девочек со средним физическим развитием, отсутствовали менархе к моменту осмотра ($p < 0,05$; $\chi^2=5,24$). При этом УЗИ органов малого таза выявило патологию органов малого таза почти у 20% девочек: синдром поликистозных яичников, кисты яичников, гипоплазия матки, загибы матки и др. Хочется отметить, что достоверно чаще нарушения по УЗИ органов малого таза встречаются у девочек с дефицитом массы тела, чем у девочек с избытком массы тела ($p < 0,001$; $\chi^2=10,99$).

Особый интерес представляло изучение прямой зависимости между массой тела, длиной тела и становлением полового развития у мальчиков. Анализ показал, что в начале пубертатного периода у мальчиков определена умеренная положительная корреляционная связь между массой тела мальчиков и стадией оволосения лица ($r=0,34$), между массой тела и стадией оволосения подмышечной впадины ($r=0,36$). Также установлена, умеренная положительная корреляционная связь между длиной тела мальчиков и стадией оволосения лица ($r=0,51$), между длиной тела и стадией оволосения подмышечной впадины ($r=0,5$), между длиной тела и стадией пубархе ($r=0,5$). Инструментальные исследования органов половой системы мальчиков-подростков (методом УЗИ) выявили у 18,8% патологические нарушения в виде: гипоплазии яичка, варикоцеле, гидроцеле, кисты придатка и др.

Заключение

Таким образом, неблагоприятная обстановка по уровню общей заболеваемости подростков в начале пубертатного периода в регионе усугубляется высокой степенью патологической пораженности органов половой системы и у девочек, и у мальчиков и отклонениями в ФР. Следовательно, можно сделать вывод о том, что количество абсолютно здоровых детей (детей I группы здоровья) к периоду полового созревания уменьшается из-за увеличения функциональных отклонений в физическом развитии

подростков, которое проявляется избытком или дефицитом массы тела, или его дисгармоничностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Румянцев А.Г., Картелишев А.В., Чернов В.М. Справочник врача-педиатра. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 688 с.
2. Кучма В.Р., Милушкина О.Ю., Скоблина Н.А. и др. Многофункциональное развитие современных школьников. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 352 с.
3. Щеплягина Л.А., Римарчук Г.В., Васечкина Л.И., и др. Физическое развитие детей в условиях экологического неблагополучия: Пособие для врачей. М; 2005. 28 с.
4. Ямпольская Ю.А. Региональное разнообразие и стандартизованная оценка физического развития детей и подростков. Педиатрия. 2005;6:73-78.
5. Баранов А.А. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. М.: Педиатр; 2013. 189 с.
6. Deligeoroglou E., Salakos N., Marakis E.. Infections of the Lower female genital tract during childhood and adolescence. Clin. Exp. Obstetr. Gynecol. 2004;31(3):175-178.
7. Пуршаева Е.Ш., Хамошина М.Б., Омарова Р.З. Дефицит массы тела и репродуктивное здоровье женщин: взгляд на проблему. Вестн. Рос. ун-та дружбы народов. 2011;6:330-338.
8. Яковлева Т.В., Альбицкий Ю.В. Проблемы и пути формирования здорового образа жизни населения Российской Федерации. М.: М-Студио; 2011. 216 с.
9. Дедов И.И. Проблема ожирения: от синдрома к заболеванию. Ожирение и метаболизм. 2006;1:2-4.
10. Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков. Методические рекомендации. Москва; 2017. 54 с.
11. Marshall W.A. Sex differences at puberty. J. Biosoc. Sci. 1970;Suppl. 2:31-41.
12. World Health Organization Expert Committee. Physical Status, the Use and Interpretation of Anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. 263-311.

References

1. Rumyantsev A.G., Kartelishev A.V., Chernov V.M. Handbook of a pediatrician. M.: GEOTAR-Media; 2010. 688 p.
2. Kuchma B.P., Milushkina O.Yu., Skoblina N.A., etc. Multifunctional development of modern schoolchildren. M.: GEOTAR-Media; 2018. 352 p.

3. Shcheplyagina L.A., Rimarchuk G.V., Vasechkina L.I., et al. Physical development of children in conditions of ecological trouble: A guide for doctors. M.; 2005. 28 p.

4. Yampolskaya Y.A. Regional diversity and standardized assessment of the physical development of children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;6:73-78.

5. Baranov A.A. Physical development of children and adolescents of the Russian Federation. M.: Pediatrician; 2013. 189 p.

6. Deligeoroglou E., Salakos N., Marakis E. Infections of the Lower female genital tract during childhood and adolescence. *Clin. Exp. Obstetr. Gynecol.* 2004;31(3):175-178.

7. Purshaeva E.Sh., Khamoshina M.B., Omarova R.Z. Weight deficit and women's reproductive health: a state of the problem. *Bulletin of Peoples' Friendship University*. 2011;6:330-338.

8. Yakovleva T.V., Albitskiy S.E. Problems and ways of forming a healthy lifestyle for the population of the Russian Federation. M.: M-Studio; 2011. 216 p.

9. Dedov A.I. Obesity problem: from syndrome to disease. *Obesity and Metabolism*. 2006;1:2-4.

10. Peterkova V.A., Nagaeva E.V., Shiryaeva T.Y. Assessment of the physical development of children and adolescents. *Guidelines*. Moscow; 2017. 54 p.

11. Marshall W.A. Sex differences at puberty. *J. Biosoc. Sci.* 1970; Suppl. 2:31-41.

12. World Health Organization Expert Committee. Physical Status, the Use and Interpretation of Anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. 263-311.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Макарова Валерия Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней

и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

163069, Россия, г. Архангельск, пр-т. Троицкий, 51

Тел.: +7(8182)41-10-14, Конт. тел.: +7- 9115570450

E-mail: arhangelsk163020@yandex.ru

ORCID: 0000-002-8150-9110

Информация об авторах

Павлова Анна Николаевна, к.м.н., врач-педиатр участковый ГБУЗ АО «Архангельская городская клиническая больница №6»

163059, Российская Федерация, Архангельская область, г. Архангельск, ул. Ильича, дом 60

Тел.: +7 (8182) 24-57-16, +7- 9212419352

Email: pavlovaanna85@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-8806-6407

Пастбина Ирина Михайловна, к.м.н., главный специалист-эксперт Министерства здравоохранения Архангельской области.

163004, г. Архангельск, пр. Троицкий, 49

Телефон: +7(8182) 45-44-94, Факс: 21-57-10

E-mail: irina.pastbina@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1475-1529

Поступила в редакцию 22.06.2021

Принята к публикации 18.07.2021

Для цитирования: Макарова В.И., Павлова А.Н., Пастбина И.М. Физическое развитие подростков Архангельской области на старте пубертата. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;3(23): 56–60.

Citation: Makarova V.I., Pavlova A.N., Pastbina I.M. Physical development at early adolescent stage in the Arkhangelsk region. *Bulletin of Medical Science*. 2021;3(23): 56–60. (In Russ.)

УДК 616-053.2:616.839-073.7

DOI 10.31684/25418475_2021_3_61

ОЦЕНКА ДИСФУНКЦИИ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ-СПОРТСМЕНОВ С ПОМОЩЬЮ ДИСПЕРСИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЫ

¹Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко, г. Архангельск²Северный государственный медицинский университет, г. АрхангельскШумов А.В.¹, Краева Н.В.²

Учитывая участие вегетативной нервной системы в адаптационных механизмах сердечно-сосудистой системы у детей, занимающихся спортом, авторы провели исследование variability ритма сердца у детей, занимающихся спортом, с помощью метода дисперсионного картирования низкоамплитудных колебаний кардиоцикла. В исследовании приняло участие 209 детей-спортсменов в возрасте от 12 до 18 лет. Референсная группа состояла из 70 детей в возрасте от 12 до 18 лет, не занимающихся спортом. Всем участникам исследования было проведено обследование на скрининговой системе «Кардиовизор». Повышение показателя «Ритм» может свидетельствовать о нарушении вегетативного обеспечения и, как следствие, напряжения адаптационных процессов сердечно-сосудистой системы. Особого внимания требуют мальчики, а также спортсмены высоко динамических видов спорта (баскетбол, волейбол), так как именно в этих группах были выявлены статистически значимые различия. В качестве рекомендаций акцентировано внимание на необходимости включения метода в перечень исследований на этапе профилактических осмотров в условиях спортивных диспансеров.

Ключевые слова: дисперсионное картирование электрокардиограммы, дети-спортсмены, показатель «ритм»

ECG DISPERSION MAPPINGS IN ASSESSMENT OF AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION IN CHILD ATHLETES

¹Northern Medical Clinical Center named after N. A. Semashko, Arkhangelsk²Northern State Medical University, ArkhangelskA.V. Shumov¹, N.V. Kraeva²

The authors conducted a study of the heart rate variability in children involved in sports using the dispersion mapping method of low-amplitude oscillations of the cardiac cycle, considering the involvement of the autonomic nervous system in the adaptive mechanisms of the cardiovascular system in child athletes. The experimental group consisted of 209 children-athletes of 12-18 years, the control group consisted of 70 children, 12-18 years, who were not participated in sport. All children were examined with the "Cardiovisor" screening system. An increase in the "Rhythm" indicator could indicate a violation of the vegetative supply and, as a consequence, the tension of the adaptive processes of the cardiovascular system. Specialist should follow up the boys from two groups and dynamic-sport athletes (basketball and volleyball players) since we revealed significant differences in these groups. We suggested including this method for medical inspection in sport schools.

Keywords: ECG dispersion mapping, child athletes, "Rhythm" indicator

Анализируя результаты научных исследований, в которых имеются данные о связи вегетативной нервной системы в развитии сердечно-сосудистой патологии, даже возможный внезапный летальный исход. Стоит предполагать участие вегетативной нервной системы в процессах адаптации сердечно-сосудистой системы у детей во время занятий спортом [5]. На фоне длительных высокоинтенсивных нагрузок, а также при их резком возрастании в течение предсоревновательного периода, могут встречаться срывы адаптационных механизмов, проявляющиеся функциональными нарушениями. Кроме того, необходимо учитывать, что организм каждого ребенка индивидуален, по-

этому и предел периода адаптации также разный [2].

Учитывая случаи внезапной смерти детей на уроках физкультуры в общеобразовательных учреждениях, а также во время тренировочно-соревновательного периода при занятиях различными видами спорта [3,4], становятся актуальными исследования variability ритма сердца, отражающего адаптационные процессы сердечно-сосудистой системы. Использование метода дисперсионного картирования ЭКГ при помощи скрининговой системы «Кардиовизор», позволяет оценить напряженность вегетативных механизмов в работе сердечно-сосу-

дистой системы у детей – спортсменов, выявить риски развития патологии [6].

Цель исследования – оценить вариабельность ритма сердца у детей, занимающихся спортом, методом дисперсионного картирования низкоамплитудных колебаний кардиоцикла.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 279 детей I группы здоровья, возраст которых составил от 12 до 18 лет. Среди включенных в исследование детей было сформировано две группы: основная группа – 209 детей, занимающихся спортом, из них – 153 (73%) мальчики и 56 (27%) девочки; группа контроля (референсная) – 70 детей, не занимающихся спортом, из них – 40 (57%) мальчики и 30 (43%) девочки.

Внутри основной группы произведено разделение в зависимости от типа и интенсивности физической нагрузки (на основе классификации Mitchell JH et al., 2005) на виды спорта: IA – 51 ребенок из футбольной секции, средний стаж занятий 5 лет, средняя продолжительность тренировок в неделю 6,2 часа; IB – 59 детей из баскетбольной секции (37 мальчиков и 22 девочки), средний стаж занятий 6,3 года, средняя продолжительность тренировок в неделю – 6 часов; IC – 56 детей из волейбольной секции (29 мальчиков и 27 девочек), средний стаж занятий 5,4 года, средняя продолжительность тренировок 5,6 часов в неделю; ID – 43 ребенка из секции боевых искусств (36 мальчиков и 7 девочек), средний стаж занятий 5,3 года, средняя продолжительность тренировок 5,3 часов в неделю.

Всем детям проведено лабораторно – инструментальное исследование, регламентированное рекомендациями по наблюдению за спортсменами, а также осмотр врача по спортивной медицине в условиях физкультурного диспансера.

К тренировочно – соревновательному процессу были допущены все обследованные дети.

С помощью скрининговой системы «Кардиовизор» (принцип работы прибора основан на анализе низкоамплитудных колебаний кардиоцикла) всем детям проведено исследование показателя «Ритм», позволяющего оценить сбалансированность воздействий автономной нервной системы на сердечно-сосудистую систему.

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с помощью пакета статистических программ SPSS 17.0, MSEXCEL. С целью расчета суммарных данных в исследуемых группах, согласно закону нормального распределения, для описания были применены непараметрические переменные (1-й и 3-й квартили) – Me (Q1; Q3). Критерий U – Манна -Уитни (U, Z, p) применялся для оценки статистической значимости в двух группах с критическим уровнем значимости 0,05. Расчет качественных показателей проводился с использованием 95% доверительного интервала, с учетом доли проявления. Частота встречаемости признака в генеральной совокупности высчитывалась при помощи метода Вальда или метода неоднородной последовательной процедуры. Тест Хи-квадрат Пирсона использовали при сравнительном анализе качественных показателей в группах исследуемых. Достоверно значимыми различия принимались при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение

Оценка суммарных показателей индекса «Ритм» (табл. 1) у спортсменов и детей, не занимающихся спортом, выявила преобладание значений показателя в основной группе (Me = 26 (18; 39,5)) по сравнению с референсной группой (Me = 19,5 (12,75; 32,00)).

Таблица 1

Суммарные показатели индекса «Ритм» у детей обеих групп

Параметр	Группа пациентов	
	Основная группа (n = 209)	Референсная (контрольная группа) (n = 70)
Me (Q1; Q3)	26 (18; 39,5)*	19,5 (12,75; 32,00)
Минимум	2	2
Максимум	100	46
Размах	98	44

Примечание: * $p = 0,002$

Из представленной таблицы 1 следует, что у спортсменов (Me = 26) средние показатели индекса «Ритм» были значимо больше, чем у детей, референсной группы (Me = 19,5), (U = 5502,5, Z = -3,1, $p = 0,002$). Вместе с тем, полученные результаты исследования могут свидетельствовать о согласованности симпатических и парасим-

патических воздействий вегетативной нервной системы на сердечный ритм у детей, не занимающихся спортом. В свою очередь, увеличение количественных показателей индекса «Ритм» в основной группе может быть, как признаком адаптационного процесса к тренировочно-соревновательному процессу, так и фактором ри-

ска развития патологии сердечно-сосудистой системы у детей-спортсменов.

С учетом преобладания лиц мужского пола в основной группе, а также принимая во внимание различия адаптационных процессов сер-

дечно - сосудистой системы у мальчиков и девочек, анализ суммарных показателей индекса «Ритм» выполняли с учетом гендерных особенностей спортсменов (табл. 2).

Таблица 2

Оценка суммарных показателей индекса «Ритм» у детей, занимающихся спортом с учетом половых различий

Параметр	Группа спортсменов	
	Мальчики (n = 153)	Девочки (n = 56)
Me (Q1; Q3)	31 (19,5; 46,5)*	43 (26,0; 54,75)
Минимум	2	11
Максимум	100	75
Размах	98	64

Примечание: * $p = 0,008$

Анализ показал, что суммарные значения индекса «Ритм» у мальчиков, занимающихся спортом (Me = 31) значительно меньше, чем у девочек-спортсменок (Me = 43 (26,0; 54,75)), $p = 0,008$. Представленные результаты статистически достоверных различий получены при использовании критерия Манна-Уитни (U, Z, p) с критическим уровнем значимости 0,05. Возможно, полученные результаты обусловлены различиями функциональных особенностей организма мальчиков и девочек в ответ на физическую нагрузку. На основании вышеописанных данных следует предполагать, что у девочек-спортсменок, занимающихся баскетболом, волейболом и единоборствами, адаптационные процессы сердечно-сосудистой системы выражены слабее, чем у мальчиков.

С целью выявления соответствия нормальных и патологических параметров индекса «Ритм» у детей, занимающихся спортом, произведен перевод количественных показателей индекса «Ритм» в качественные показатели. Определено, что параметры от 0 до 20% - относили к нормальным показателям, при показателе индекса «Ритм» выше 21% - относили к патологическому состоянию, указывающему о наличии вегетативных нарушений. Вместе с тем, патологические параметры индекса «Ритм» в референсной группе встречались меньше (47,3%), в отличие от группы спортсменов (65,1%) - $\chi^2 = 7,06$, $p < 0,01$. Взаимосвязь нормальных и патологических параметров индекса «Ритм» в основной и референсной группах с учетом половых особенностей отражено в таблице 3.

Таблица 3

Анализ качественных показателей индекса «Ритм» у детей обеих групп

Показатель	Группа пациентов			
	Спортсмены (n = 209)		Референсная группа (n = 70)	
	мальчики (n = 153)	девочки (n = 56)	мальчики (n = 40)	девочки (n = 30)
Нормальные значения (0-20%); % (95% ДИ)	28,2 (22,11-34,29)	6,7 (3,33-10,07)	34,3 (23,21-45,39)	18,6 (13,2-32,8)
Патологические значения (более 21%); % (95% ДИ)	45,0 (38,34-51,66) *	20,1 (14,68-25,52)	23,0 (9,51-27,69)	24,3 (14,27-34,33)

Примечание: * $p < 0,01$; ДИ – 95% (доверительный интервал в скобках).

Сравнительный анализ качественных показателей индекса «Ритм» у детей-спортсменов и детей референсной группы показал, что у мальчиков, занимающихся спортом преобладали патологические параметры индекса «Ритм», в сравнении с мальчиками референсной группы (45,0%, соответственно, 23,0% ($\chi^2 = 10,74$, $p < 0,01$)). Статистически значимых различий

патологических параметров индекса «Ритм» среди девочек основной и референсной групп не обнаружено. Таким образом, по результатам количественного и качественного анализа данных регистрация патологического значения индекса «Ритм» у мальчика-спортсмена может быть диагностическим маркером нарушения вегетативной регуляции сердечного ритма.

Структура индекса «Ритм» у детей, занимающихся различным видом спорта и детей, не занимающихся спортом

Показатель	Спортсмены				Контроль- ная группа
	Подгруппа IA (n = 51)	Подгруппа IB (n = 59)	Подгруппа IB (n = 56)	Подгруппа IG (n = 43)	
Нормальные значения (0-20%); % (95% ДИ)	35,3 (22,2-48,4)	33,9 (21,8-46)	32,0 (19,9-44,1)	39,6 (25,1-54,1)	52,9 (41,1-64,7)
Патологические значения (более 21%); % (95% ДИ)	64,7 (51,6-77,8)	66,1 (54-78,2)*	68,0 (55,9-80,1)*	60,4 (45,9-74,9)	47,1 (35,3-58,8)

Примечание: * $p < 0,05$; ДИ – 95% (доверительный интервал в скобках).

Доля спортсменов с наличием вегетативной дисфункции по результатам дисперсионного картирования низкоамплитудных колебаний кардиоцикла в основной группе в зависимости от типа и интенсивности нагрузки (подгруппа IA – футбол, подгруппа IB – баскетбол, подгруппа IB – волейбол, подгруппа IG – единоборства) представлена в таблице 4.

Анализ структуры доли патологических значений индекса «Ритм» в группе детей, занимающихся футболом, с референсной группой статистически значимых различий не выявил, несмотря на значительную долю детей (64,7%), имеющих индекс «Ритм» более 20%. В группе баскетболистов признаки вегетативной дисфункции отмечались чаще (66,1%), в сравнении с контрольной группой ($\chi^2 = 4,67$, $p < 0,05$). Тем не менее, при сопоставлении доли патологических значений индекса «Ритм» у волейболистов (68%) с контрольной группой установлено, что исследуемый признак встречается чаще в основной группе ($\chi^2 = 5,43$, $p < 0,05$). Статистически значимых различий доли спортсменов, имеющих индекс «Ритм» более 20%, между контрольной группой и детьми, занимающимися единоборствами, не обнаружено. Однако, патологические параметры индекса «Ритм» встречаются значимо чаще в группе мальчиков, занимающихся единоборствами (48,8%), в сравнении с мальчиками из контрольной группы ($\chi^2 = 8,16$, $p < 0,01$). Других статистически значимых различий в группах по гендерному признаку в зависимости от типа и интенсивности физической нагрузки не выявлено.

Мы полагаем, что преобладание патологического значения индекса «Ритм» в указанных группах спортивной подготовки обусловлено различием сбалансированности симпатических и парасимпатических влияний на вариабельность сердечного ритма с учетом разного уровня потребления кислорода во время тренировочно-соревновательного процесса. Несмотря на то, что футбол и баскетбол являются схожими видами спорта по влиянию на сердечно-сосудистую систему, значимых отклонений индекса «Ритм» в группе футболистов мы

не нашли. Поэтому для уточнения возможных отклонений необходимо проведение углубленного исследования по другим показателям дисперсионного картирования электрокардиограммы (индекс «миокард», код детализации), включая корреляционный анализ.

Заключение

Таким образом, исследование вариабельности сердечного ритма показало, что особого внимания требуют мальчики, занимающиеся спортом, а также спортсмены высоко динамических видов спорта (баскетбол, волейбол). Считаем целесообразным включение метода дисперсионного картирования низкоамплитудных колебаний кардиоцикла в перечень исследований на этапе профилактических осмотров в условиях спортивных диспансеров, что позволит врачу спортивной медицины оценить напряженность вегетативных механизмов у детей-спортсменов. А своевременная коррекция интенсивности и продолжительности физических нагрузок на этапе тренировочно-соревновательного процесса под контролем показателей дисперсионного картирования электрокардиограммы будет способствовать предотвращению дезадаптации сердечно-сосудистой системы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Балыкова Л.А., Иванский С.А., Чигинева К.Н. Актуальные проблемы медицинского сопровождения детского спорта. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(2):6-11.
2. Иванский С.А., Балыкова Л.А., Варлашина К.А., Барашкина И.А., Подходы к оценке дезадаптации сердечно – сосудистой системы детей – спортсменов начального уровня подготовки. Российский кардиологический журнал. 2020;25(S2):32.
3. Макаров Л.М., Комолятова В.Н., Киселева И.И., Солохин Ю.А. Остановки сердца и внезапная смерть детей в школах. Педиатрия.

Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2018;97(6):180-186.

4. Макаров Л.М. Спорт и внезапная сердечная смерть. Неотложная кардиология. 2018;2:13-21.

5. Шлык Н.И. Ритм сердца и тип регуляции при оценке функциональной готовности организма юных и взрослых спортсменов (по данным экспресс – анализа вариабельности сердечного ритма): Ритм сердца и тип вегетативной регуляции в оценке уровня здоровья населения функциональной подготовленности спортсменов. Материалы VI Всерос. Симп; 11-12.10.2016; Ижевск: Издательский центр «Удмуртский университет»; 2016. 20.

6. Шумов А.В., Краева Н.В., Макарова В.И., Алексина Ю.А. Диагностические возможности картирования низкоамплитудных колебаний кардиоцикла у детей, занимающихся спортом (пилотное исследование). Современные проблемы науки и образования. 2020;4.

References

1. Balykova L.A., Ivansky S.A., Chigineva K.N. Actual problems of medical support for children's sports. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2017;62(2):6-11.

2. Ivansky S.A., Balykova L.A., Varlashina K.A., Barashkina I.A., Approaches to the assessment of maladjustment of the cardiovascular system of children - athletes at the initial level of training. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(S2):32.

3. Makarov L.M., Komolyatova V.N., Kiseleva I.I., Solokhin Yu.A. Cardiac arrest and sudden death in school. Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky. 2018;97(6):180-186.

4. Makarov L.M. Sports and sudden cardiac death. Emergency cardiology. 2018;2:13-21.

5. Slag N.I. Heart rate and type of regulation in assessing the functional readiness of the organism of young and adult athletes (according to the data of express analysis of heart rate variability). In: Heart rate and type of autonomic regulation in assessing the level of health of the population of the functional readiness of athletes. Proceedings of the VI All-Russian symposium; 11-12.10.2016; Izhevsk: Publishing Center "Udmurt University"; 2016.20.

6. Shumov A.V., Kraeva N.V., Makarova V.I., Aleksina Yu.A. Diagnostic possibilities of mapping low-amplitude oscillations of the cardiac cycle in children involved in sports (pilot study). Current Problems of Science and Education. 2020;4.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Шумов Антон Викторович, ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр имени Н.А. Семашко ФМБА России» врач – детский кардиолог, врач функциональной диагностики, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии («Северный государственный медицинский университет»).

163001, Россия. г. Архангельск, ул. Вологодская, дом 36, кв. 31.

Тел.: +7(8182) 41-10-14, моб: +7-9210867363.

E-mail: tosha.schumov@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-8388-9586

Информация об авторах:

Краева Наталья Васильевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

163069, Россия, г. Архангельск, ул. Гагарина 11 кв. 1

Тел.: +7(8182)41-10-14, Конт. тел.: +7 -9021963899

E-mail: yanv-1985@yandex.ru

ORCID: 0000-0001-6748-1767

Поступила в редакцию 09.08.2021

Принята к публикации 01.09.2021

Для цитирования: Шумов А.В., Краева Н.В.

Оценка дисфункции вегетативной нервной системы у детей-спортсменов с помощью дисперсионного картирования электрокардиограммы. Бюллетень медицинской науки. 2021;3(23): 61–65.

Citation: Shumov A.V., Kraeva N.V. ECG dispersion mappings in assessment of autonomic nervous system dysfunction in child athletes. *Bulletin of Medical Science*. 2021;3(23): 61–65. (In Russ.)

ХРОНИЧЕСКИЙ ЛИМФОЛЕЙКОЗ В Г. НОВОСИБИРСКЕ: РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

¹Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

²Городская клиническая больница №2, г. Новосибирск

Поспелова Т.И.^{1,2}, Березина О.В.^{1,2}, Ковынев И.Б.^{1,2}, Шпагина Л.А.^{1,2}, Нечунаева И.Н.^{1,2},
Колесникова М.А.², Таирова С.А.²

Рост продолжительности жизни приводит к увеличению распространенности хронического лимфолейкоза (ХЛЛ). Современная клиническая практика ставит задачу эпидемиологической, клинико-демографической оценки и результатов терапии ХЛЛ в конкретном регионе России, в связи с чем проанализирована первичная заболеваемость, структура больных, результаты терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом в Городском гематологическом центре г. Новосибирска за 2015-2020 гг. Средний показатель первичной заболеваемости ХЛЛ составил 3,38 случаев на 100 тысяч населения. Клинико-демографическая характеристика соответствует данным по России. Терапия первой линии позволяет достигать оптимального ответа у 86% пациентов, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составляет 82%, 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) – 46%. Сохраняется проблема оценки прогноза заболевания на этапе первичной диагностики ХЛЛ и своевременного назначения таргетной терапии пациентам с ХЛЛ высокого риска. Подобный анализ позволяет актуализировать данные регистра, а также планировать терапию в рамках федеральных льгот и регионального обеспечения.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, ХЛЛ, заболеваемость, структура больных, результаты терапии

CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA: NOVOSIBIRSK REAL CLINICAL PRACTICE

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

²City Clinical Hospital No 2, Novosibirsk

T.I. Pospelova^{1,2}, O.V. Berezina^{1,2}, I.B. Kovinev^{1,2}, L.A. Shpagina^{1,2}, I.N. Nechunaeva², M.A. Kolesnikova²,
S.A. Tairova²

Rising life expectancy increases the chronic lymphatic leukemia (CLL). It is obvious to assess the epidemiological, clinical and demographic saturation and the results of CLL therapy in a particular region. In this regard, we analyzed the primary morbidity, the structure of patients, and the results of therapy in patients with CLL at the Novosibirsk City Hematology Center during 2015-2020. The average primary incidence of CLL was 3.38 cases per 100,000 population. The clinical and demographic characteristics in Novosibirsk are correspond to average Russian values. First-line treatment have achieved an optimal response in 86% of patients, while five-year OS and five-year EFS were found to be 82 and 46%, respectively. The validation of prognosis for patients with newly diagnosed CLL and timely prescription of targeted therapy for patients with high-risk CLL are still problematic. Our analysis could update the register data and plan the therapy under federal incentives and regional support.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, CLL, morbidity, structure of patients, results of therapy

Эпидемиологическими чертами хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) являются высокая частота среди опухолевых заболеваний системы крови и преобладание среди больных лиц пожилого возраста. Эти особенности определяют трудности терапевтических подходов и необходимость использования лекарственных средств с наименьшей токсичностью и высокой эффективностью. Значимый прорыв в лечении хронического лимфолейкоза в России произошел в 2008 году, когда на территории страны стала действовать федеральная программа «Семь высокотратных нозологий» (7ВЗН), которая

сделала широкодоступными для лечения ХЛЛ ритуксимаб – моноклональное анти-CD20 антитело, и противоопухолевый препарат из группы антагонистов пуринов флударабин. С другой стороны, введение 7ВЗН поставило перед врачами проблему планирования обеспеченности лекарственными средствами конкретных больных на достаточно большой срок – 1-2 года, в течение которого потребность в препаратах могла значительно изменяться или меняться этап болезни и программа лечения пациента. Схема терапии FCR (флударабин, циклофосфамид, ритуксимаб) и по настоящее время остается те-

рапией выбора для пациентов с ХЛЛ моложе 60 лет без значимой коморбидности. В последующее десятилетие появились новые комбинации и таргетные препараты, что повлияло на смещение вектора терапии злокачественных лимфопролиферативных заболеваний в целом, и хронического лимфолейкоза в частности, в сторону лечения без химиотерапии, особенно для пациентов старшей возрастной группы.

Подходы к лечению отдельных подгрупп пациентов с ХЛЛ определяются российскими клиническими рекомендациями, которые основаны на результатах международных многоцентровых рандомизированных клинических исследований. Но, в тоже время, в доказательной медицине стал широко использоваться термин «данные реальной клинической практики», который определяется как «информация о состоянии здоровья пациентов и/или об оказании медицинской помощи, полученная из различных источников вне рамок предрегистрационных рандомизированных клинических исследований» [1]. Значимость этих данных основана на том, что в реальной клинической практике врач должен лечить пациентов с выраженными нарушениями функции почек, сердца, печени и других внутренних органов, рефрактерным течением заболевания, в то время как в клинических исследованиях в связи с необходимым соблюдением тематических протоколов, выполняемых в различных центрах Российской Федерации, эти подходы могут отличаться длительностью терапии, приверженности больных к лечению, и быть связанными с диагностическими возможностями. Кроме этого, доступность современных лекарственных препаратов очень сильно варьирует в субъектах Российской Федерации, что также отражается на возможностях терапии и результатах лечения.

Таким образом, современная клиническая практика ставит задачу эпидемиологической и клинко-демографической оценки, результатов терапии ХЛЛ в конкретном регионе России. Оценка заболеваемости и смертности возможна благодаря годовой отчетности по злокачественным новообразованиям, хотя для большей части лимфопролиферативных заболеваний не предусмотрена оценка этих показателей для отдельных вариантов опухоли [2]. Опыт реальной клинической практики ХЛЛ в субъектах Российской Федерации представлен в единичных публикациях [3, 4, 5]. Вышесказанное определило цель настоящего исследования: проанализировать первичную заболеваемость, структуру больных, результаты терапии пациентов с хроническим лимфолейкозом в гематологическом центре г. Новосибирска на протяжении 2015-2020 гг.

Материалы и методы

Работа выполнена в Городском гематологическом центре г. Новосибирска (ГГЦ) ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2», где наблюдаются и получают лечение пациенты с системными заболеваниями крови, имеющие городскую прописку. ГГЦ представлен амбулаторным клинко-диагностическим отделением гематологии с дневным стационаром и гематологическим отделением стационара на 70 коек.

Проведен ретроспективный анализ данных медицинской информационной системы «Барс» пациентов с ХЛЛ (код МКБ С91.1) и мелкоклеточной диффузной неходжкинской лимфомой (С83.0), получивших амбулаторную и стационарную помощь в ГГЦ за период с 2015 по 2020 гг. Диагноз заболевания и оценка ответа на терапию устанавливались на основании текущих международных критериев, принятых рабочей группой по изучению ХЛЛ (iwCLL) и рекомендуемых к использованию российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению хронического лимфолейкоза/лимфомы из малых лимфоцитов [6, 7]. Для расчета первичной заболеваемости была использована формула: число впервые выявленных случаев ХЛЛ за год $\times 100\,000$ / среднегодовая численность населения [8]. Анализ общей (ОВ) и бессобытийной (БСВ) выживаемости произведен методом Каплан-Майера в группе больных, получивших лечение. ОВ оценивали как время от начала терапии до летального исхода от любой причины или последнего контакта врача с пациентом. БСВ рассчитывалась как время от начала терапии до документированной прогрессии процесса или смерти от любой причины. Время до первого лечения оценивалось как интервал между датами постановки диагноза и начала первой линии терапии. Для отдельных количественных показателей вычислялась медиана (Me) и средняя арифметическая (M).

Обработка полученных данных проведена с использованием пакета статистических программ STATISTICA (версия 10.0) и электронных таблиц Excel 2016.

Результаты и обсуждение

В ГГЦ г. Новосибирска в 2015-2020 гг. наблюдалось 517 человек с диагнозом ХЛЛ. Распределение по полу: мужчины – 251 (48,5%), женщины – 266 (51,5%) человек.

Обычно в течение года выявляется 52-56 случаев ХЛЛ, но в 2020 г. число впервые диагностированных больных составило 36 человек, что связано со снижением обращаемости в поликлиники в связи с новой коронавирусной инфекцией. Средний показатель первичной заболеваемости за 2015-2019 гг. составил 3,38 случаев на 100 тысяч населения.

Заболеваемость хроническим лимфолейкозом на основании государственного статистического наблюдения за злокачественными новообразованиями в России по данным МНИ-ОИ им. П.А. Герцена не представлена отдельно и входит в группу «Другие лимфолейкозы (хронический и подострый) код МКБ (С.91.1-6) [9]. Данные показатели в Новосибирской области колеблются от 1,74 случаев в 2015 г. до 4,04 случаев в 2019 г. на 100 тысяч населения. Одной из причин увеличения заболеваемости может быть улучшение стратификации пациентов между группами ХЛЛ (код МКБ С91.1) и мелко-клеточной лимфомой с фенотипом В-ХЛЛ (код МКБ С83.0) благодаря широкому использованию проточной цитометрии периферической крови как инструмента для получения основного критерия диагноза хронического лимфолейкоза.

Показатель медианы возраста при постановке диагноза ХЛЛ составил 68 лет (в диапазоне от 31 до 93 лет), что согласуется с данными, полученными в других регионах России [9]. Основную долю составляют пациенты старше 60 лет – 68,7% (355 человек), а больные моложе 50 лет – 4,3% (22 человека) (табл. 1). Обследование пациентов проводилось в соответствии с текущими российскими клиническими рекомендациями. Диагностика ХЛЛ в г. Новосибирске обеспечивается лабораторной и диагностической службами медицинских учреждений города в рамках обязательного медицинского страхования. Распределение по стадиям согласно классификации ХЛЛ по J.L. Binet (1981) соответствует данным литературы, где отмечено, что стадия А в дебюте заболевания диагностируется в 60%, стадия В – в 30%, а стадия С – в 10% случаев [10].

Важной частью обследования пациентов с ХЛЛ является оценка прогноза и выделение группы высокого риска с помощью цитогенетического и FISH исследований. В 2016-2020 гг. цитогенетическое исследование выполнено 111 больным с ХЛЛ, из них 70 человек (63%) – пациенты, не получавшие ранее лечения (впервые диагностированные или на момент показаний к началу терапии) и 41 человек (37%) – пациенты с рецидивирующим или рефрактерным течением рассматриваемой патологии. Нормальный кариотип отмечен у 51,4% обследуемых, ранее не получавших лечение, и у 15 больных (36%) – с рецидивами ХЛЛ. Наиболее частой мутацией является del13q14 (35 больных 50%); del17p(p13.1), которая определяет высокий риск ХЛЛ на момент показаний к I линии терапии, обнаружена у 20% больных, а в рецидиве заболевания – у 32% (табл. 1). Согласно литературным данным частота del17p у впервые выявленных больных ХЛЛ составляет 4-8,5% и 20-25% у ранее получавших лечение [11]. Можно предположить, что более высокие значения выявляемо-

сти del17p в настоящем анализе связаны с тем, что цитогенетическое и FISH исследования выполнялись прежде всего пациентам с агрессивным течением заболевания и не отражали истинной частоты в общей когорте больных ХЛЛ. Определение мутационного статуса генов *IGHV* рекомендовано пациентам в дебюте заболевания для расчета международного прогностического индекса (МПИ) [12]. В г. Новосибирске данное исследование не проводится, но в 2019-2020 гг. появилась возможность проводить это исследование в федеральных гематологических центрах г. Москвы и г. Санкт-Петербурга. Данные об инициальных характеристиках пациентов с ХЛЛ представлены в табл. 1.

Тактика ведения пациентов с ХЛЛ на этапе первичной диагностики и в последующем определяется наличием или отсутствием показаний к началу лечения [10]. В группе пациентов с ХЛЛ 144 человека (28%) не получали терапию в связи с отсутствием показаний для начала терапии (тактика «наблюдай и жди»), курсовая полихимиотерапия (ПХТ) применялась у 218 (42%) пациентов, тактика первичного сдерживания (монотерапия хлорамбуцилом, циклофосфамидом) была использована у 155 (30%) больных. Время от первичной диагностики и до появления показаний к началу терапии составило 15 мес. (от 1 до 106 мес).

В первой линии наиболее частыми схемами терапии были FCR, FCR-lite (с редукцией доз флударабина и циклофосфамида), которые проведены 106 больным (48,6%), курс BR (бендамустин, ритуксимаб) получили 48 пациентов (22,1%), по протоколу R-CVP/R-C(Н)OP (ритуксимаб, циклофосфамид, (доксорубицин), винкристин, преднизолон) пролечены 35 человек (16%), у 29 больных (13%) была смена схем лечения по разным причинам (ухудшение течения сопутствующих заболеваний, плохая переносимость). 5-летняя ОВ пациентов, получивших I линию терапии, составила 82%, 5-летняя БСВ – 46%. Применение протоколов FCR, FCR-lite позволило достичь общего ответа (ОО) у 88,1% больных, из них полных ремиссий (ПР) – 49,2%, 5-летняя ОВ составила 85% (рис. 1). На терапии по протоколу BR общий ответ получен у 85,4% пациентов, из них ПР – 41,7% человек, 5-летняя ОВ составила 61% (рис. 1). Результаты терапии первой линии представлены в табл. 2.

Терапия протоколами, содержащими флударабин и ритуксимаб является наиболее часто применяемой в России, что связано с доступностью указанных препаратов за счет Федеральной программы льготного лекарственного обеспечения [4; 5]. Она обладает высокой эффективностью, но и токсичностью, что нередко не позволяет выполнить программную терапию в полном объеме. Необходимо отметить нередкое использование R-CHOP подобных ре-

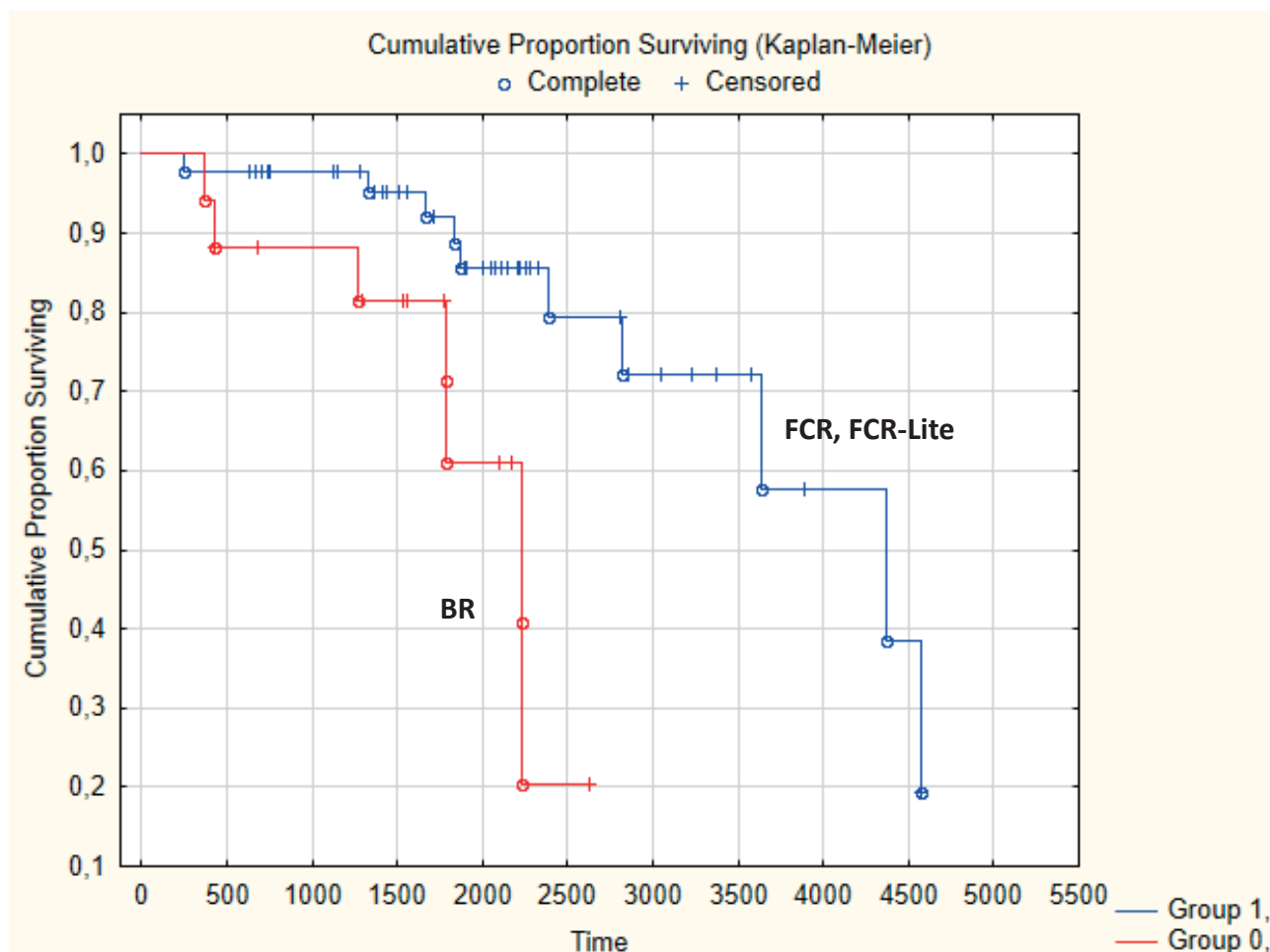


Рисунок 1 - Общая выживаемость пациентов с ХЛЛ на терапии по протоколам FCR и BR

жимов в первой линии терапии (16%) и смену протоколов терапии на менее интенсивные, что характеризуется недостаточной эффективностью. Это связано с низкой доступностью ряда

таргетных препаратов в реальной клинической практике, которые являются терапией выбора у пожилых пациентов и пациентов с коморбидностью.

Таблица 1

Инициальные характеристики пациентов с ХЛЛ

Показатель	Абс.	%
Все	517	100
Пол		
мужчины	251	48,5
женщины	266	51,5
Стадии (по J. Binet)		
A	308	59,6
B	166	32,1
C	43	8,3
Возраст больных при постановке диагноза		
< 40	6	1,2
40-50	16	3,1
50-60	92	17,8
60-70	184	35,6
70-80	171	33,1
> 80	48	9,2

Мутационный статус генов IGHV	46	8,9
Мутированный вариант	35	76
Немутированный вариант	11	24
Стандартная цитогенетика и FISH	111	21,5
До лечения		
Нормальный кариотип (СЦИ)	36	51,4
Комплексный кариотип (5 и > хромосомных aberrаций без del17p при СЦИ)	3	4,2
del11q (СЦИ/FISH)	16	23
del13q (СЦИ/FISH)	35	50
трисомия 12+ (СЦИ/FISH)	14	20
del 17p (СЦИ/FISH)	14	20
Рецидив/рефрактерное течение		
Нормальный кариотип (СЦИ)	15	36
Комплексный кариотип (5 и > хромосомных aberrаций без del17p при СЦИ)	6	14,6
del11q (СЦИ/FISH)	11	26
del13q (СЦИ/FISH)	19	46
трисомия 12+ (СЦИ/FISH)	6	15
del 17p (СЦИ/FISH)	13	32

Вторую линию терапии получили 69 человек (32%): 23 пациента (33%) с ранним рецидивом, 36 больных (52%) с поздним рецидивом и 10 человек (15%) с рефрактерным течением заболевания. Схема терапии определялась протоколом первой линии лечения, временем рецидива. Наиболее часто использовались протоколы BR и R-CH(O)P. Таргетные препараты (ибрутиниб, венетоклакс) получили 12 человек, все пациенты имели рефрактерное/рецидивирующее течение заболевания и неблагоприятные факторы риска. Медиана линий терапии до получения данных препаратов составила 3,

в том числе, у пациентов, у которых генетические маркеры высокого риска были выявлены в дебюте заболевания. Терапия рецидивов и рефрактерных форм ХЛЛ позволила достичь ОО у 49 пациентов (71%), из них ПР достигнута у 15 человек (21,7%), частичная ремиссия у 34 пациентов (49,3%), стабилизация заболевания получена у 12 больных (17,4%), прогрессия – у 8 человек (11,6%). Таким образом, вторая линия терапии позволяет достигать оптимального ответа у большей части пациентов с первыми рецидивами.

Таблица 2

Результаты первой линии терапии пациентов с ХЛЛ

	Общая группа n = 218 Ме курсов 4 (2-8)		FCR/FCR-lite n = 106 Ме курсов 4 (2-8)		BR n = 48 Ме курсов 4 (2-6)	
	n	%	n	%	n	%
Полная ремиссия	74	34	52	49,2	20	41,7
Частичная ремиссия	113	52	41	38,9	21	43,7
Общий ответ	187	86	93	88,1	41	85,4
Стабилизация	16	7,2	8	7,4	4	8,3
Прогрессия	15	6,8	5	4,5	3	6,3
ОВ	82%		85		61	

Заключение

Заболеваемость и клинико-демографическая характеристика хронического лимфолейкоза в г. Новосибирске, в целом, соответствует данным по России. Подходы к лечению больных ХЛЛ в Городском гематологическом центре

г. Новосибирска определяются российскими клиническими рекомендациями по диагностике и лечению ХЛЛ/лимфомы из малых лимфоцитов, что позволяет достигать достаточной эффективности терапии. Сохраняется проблема оценки прогноза заболевания на этапе пер-

вичной диагностики ХЛЛ и своевременного назначения таргетной терапии пациентам с ХЛЛ высокого риска. Проведение подобного анализа необходимо для оценки эпидемиологии ХЛЛ в регионе, ведения актуального регистра больных с данной патологией и эффективного планирования терапии в рамках программы 14ВЗН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. Обзор исследований реальной клинической практики / Качественная клиническая практика. 2021;1:56-63.
2. Воропаева Е.Н., Гуражева А.А., Поспелова Т.И., и др. Эпидемиология и клинко-демографическая характеристика диффузной В-крупноклеточной лимфомы на территории г. Новосибирска. Сибирский онкологический журнал. 2021;20(1):5-15.
3. Бакиров Б.А., Латыпова Л.Ф. Заболеваемость и распространенность хронического лимфолейкоза среди взрослого населения республики Башкортостан. Креативная хирургия и онкология. 2012;1:17-22.
4. Есенина Т.В., Филатова Е.А., Малиновская Е.А., и др. Ретроспективный анализ результатов лечения больных хроническим лимфолейкозом в Амурской области. Амурский медицинский журнал. 2014;1(5):60-65.
5. Калашникова О.Б., Иванова М.О., Волков Н.П. Факторы прогноза и эффективность терапии первой линии хронического лимфолейкоза: результаты 10-летнего наблюдения. Учебные записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2020;27(3):80-96.
6. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12):5446-5456. Doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.
7. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D., et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25): 2745-2760. Doi: 10.1182/blood2017-09-806398
8. Федеральная служба государственной статистики. [Internet]. Численность населения Российской Федерации по муниципальным образованиям. [cited 2021 Aug 10]; Available from: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13282/>
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования

в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М., 2020; 252 с.

10. Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю., и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Современная онкология. 2020;22(3): 24-44.

11. Campo E., Cymbalista F., Jäger U. et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. Haematologica. 2018;103(12):1956-1968 <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.187583>

12. The International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2016;17(6):779-790.

References

1. Goldina T.A., Kolbin A.S., Belousov D.Yu., Borovskaya V.G. Review of real-life clinical practice research. Good clinical practice. 2021;1:56-63. (in Russ.)
2. Voropaeva E.N., Gurazheva A.A., Pospelova T.I. et al. Epidemiology and clinical and demographic characteristics of diffuse large B-cell lymphoma in the territory of Novosibirsk. Siberian Journal of Oncology. 2021;20(1):5-15. (in Russ.)
3. Bakirov B.A., Latypova L.F. The incidence and prevalence of chronic lymphocytic leukemia among the adult population of the Republic of Bashkortostan. Creative Surgery and Oncology. 2012;1:17-22. (in Russ.)
4. Yesenina T.V., Filatova E.A., Malinovskaya E.A. et al. Retrospective analysis of the results of treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia in the Amur region. Amur Medical Journal. 2014;1(5): 60-65. (in Russ.)
5. Kalashnikova O.B., Ivanova M.O., Volkov N.P. Prognosis factors and the effectiveness of first-line therapy of chronic lymphocytic leukemia: results of 10-year follow-up. Textbooks of St. Petersburg State Medical University named after acad. I.P. Pavlova. 2020;27(3): 80-96. (in Russ.)
6. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996 guidelines. Blood. 2008;111(12): 5446-5456. Doi: 10.1182/blood-2007-06-093906.
7. Hallek M., Cheson B.D., Catovsky D. et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood. 2018;131(25): 2745-2760. Doi: 10.1182/blood2017-09-806398
8. Federal State Statistics Service. [Internet]. The population of the Russian Federation by municipalities. [cited 2021 Aug 10]; Available from:

<https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13282/>

9. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). Moscow; 2020. 252 p. (in Russ.)

10. Nikitin E.A., Bialik T.E., Zaritsky A.Yu. Chronic lymphocytic leukemia / small lymphocyte lymphoma. Modern Oncology. 2020;22(3):24-44. (in Russ.)

11. Campo E., Cymbalista F., Jäger U. et al. TP53 aberrations in chronic lymphocytic leukemia: an overview of the clinical implications of improved diagnostics. Haematologica. 2018;103(12):1956-1968 <https://doi.org/10.3324/haematol.2018.187583>

12. The International CLL-IPI working group. An international prognostic index for patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL-IPI): a meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol. 2016;17(6):779-790.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Березина Ольга Валерьевна, к.м.н., ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск. 630082, г. Новосибирск, ул. Д. Ковальчук, 252/1-1. Тел.: +79059508635. E-mail: ovber23@gmail.com

Информация об авторах

Поспелова Татьяна Ивановна, д.м.н., профессор, проректор по научной работе, заведующая кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52. Тел.: +7 (383) 2222286. E-mail: postatgem@mail.ru

Ковынев Игорь Борисович, д.м.н., профессор кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск 630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52.

Тел.: +7 (383) 2799406.

E-mail: kovin_gem@mail.ru

Шпагина Любовь Анатольевна, д.м.н., заведующая кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, главный врач ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2», г. Новосибирск 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21. Тел.: +7 (383) 2790190. E-mail: lashpagina@gmail.com

Нечунаева Ирина Николаевна, к.м.н., заведующая гематологическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2», г. Новосибирск 630051, г. Новосибирск, ул. Ползунова, 21. Тел.: +7 (383) 2790313. E-mail: nechir@mail.ru

Колесникова Мария Александровна, заведующая амбулаторным клинко-диагностическим отделением гематологии с дневным стационаром ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2», г. Новосибирск 630051, г. Новосибирск, пр. Дзержинского, 44. Тел.: +79231363071. E-mail: gem.nsk.m.a.k@mail.ru

Таирова Софья Александровна, врач-цитогенетик ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №2», г. Новосибирск 630051, г. Новосибирск, пр. Дзержинского, 44. Тел.: +79039063836. E-mail: tairova.sofia@yandex.ru

Поступила в редакцию 15.08.2021

Принята к публикации 05.09.2021

Для цитирования: Поспелова Т.И., Березина О.В., Ковынев И.Б., Шпагина Л.А., Нечунаева И.Н., Колесникова М.А., Таирова С.А. Хронический лимфолейкоз в г. Новосибирске: реальная клиническая практика. Бюллетень медицинской науки. 2021; 3(23): 66–72.

Citation: Pospelova T.I., Berezina O.V., Kovynev I.B., Shpagina L.A., Nechunaeva I.N., Kolesnikova M.A., Tairova S.A. Chronic lymphocytic leukemia: Novosibirsk real clinical practice. *Bulletin of Medical Science*. 2021;3(23): 66–72. (In Russ.)

УДК 618.4:616.15.151.5:615.272.52

DOI 10.31684/25418475_2021_3_73

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫМ ГЕПАРИНОМ ПОСЛЕ АБДОМИНАЛЬНОГО РОДОРАЗРЕШЕНИЯ У НОСИТЕЛЕЙ МУТАЦИИ ЛЕЙДЕН

¹ООО «Медицинский центр «Айболит»», г. Казань²Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, г. Новосибирск³Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул⁴Национальный медицинский исследовательский центр гематологии, г. БарнаулСиразитдинова М.М.¹, Пасман Н.М.², Вагнер Ю.Н.², Момот А.П.^{3,4}, Николаева М.Г.^{3,4}

Цель исследования: изучить эффективность пролонгированной тромбопрофилактики после абдоминального родоразрешения у носительниц мутации Лейден, генотип G1691A, основанной на изучении лабораторного фенотипа

Материалы и методы. Проведено многоцентровое рандомизированное клиническое контролируемое исследование, с включением 171 женщины, носительницы мутации Лейден, генотип G1691A, родоразрешенных абдоминальным путем в плановом порядке. В зависимости от показателя резистентности фактора Va к активированному протеину C (APC-R) на 10 сутки после родов проведена рандомизация. У 17 женщин показатель APC-R по нормализованному отношению (НО) определен в диапазоне >0,5 – выведены из исследования. У 154 пациенток показатель APC-R по НО определен как 0,49 и меньше, и они нуждались в пролонгированной тромбопрофилактике. В основную вошли 99 родильниц – тромбопрофилактика надрупарином кальция в профилактических дозах была продлена до 42 дня послеродового периода. Группу сравнения составили 55 пациенток, которые получали низкомолекулярный гепарин (НМГ) 10 дней после родов и от дальнейшего использования НМГ отказались.

Эффективность пролонгированного применения НМГ оценивалась по числу случаев венозных тромбозов (ВТЭ), зарегистрированных в течение 42 дней послеродового периода, в основной группе по отношению к группе сравнения.

Результаты. У носительниц мутации Лейден с проявленным фенотипом (APC-R по НО ≤ 0,49) использование НМГ после кесарева сечения длительностью 42 дня статистически значимо снижает риск развития тромботических событий на 12,7% (p=0,0373). При этом необходимо пролечить 8 родильниц, чтобы предупредить один эпизод послеродового ВТЭ.

Выводы: у носительниц мутации Лейден, генотип F5 G1691A, с проявленным лабораторным фенотипом в виде APC-R ≤ 0,49 по НО, после абдоминального родоразрешения оправдано проведение пролонгированной до 42 дней тромбопрофилактики НМГ в профилактических дозах.

Ключевые слова: мутация Лейден, послеродовый период, кесарево сечение, тромбопрофилактика.

DURATION OF THROMBOPROPHYLAXIS WITH LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN AFTER ABDOMINAL DELIVERY IN FACTOR V LEIDEN CARRIERS

¹Medical Center "Aybolit", Kazan, Russia²Novosibirsk National Research State University, Novosibirsk, Russia³Altai State Medical University, Barnaul, Russia⁴Altay Branch of National Research Center for Hematology, Barnaul, Russia.Mariya M. Sirazitdinova¹, Natalia M. Pasman², Yulia N. Vagner², Andrey P. Momot^{3,4}, Mariya G. Nikolaeva^{3,4}

Objective: To evaluate the efficacy of prolonged thromboprophylaxis based on the study of the laboratory phenotype after abdominal delivery in carriers of Factor V Leiden G1691A mutation.

Materials and methods. We conducted a multicenter randomized clinical controlled trial that included 171 women with the Factor V Leiden G1691A mutation and had planned abdominal delivery. Depending on the resistance index of factor Va to activated protein C (APC-R), randomization was performed on the 10th day after delivery. In 17 women, the APC-R index according to NR was defined in the range of >0.5, derived from the study. 154 patients had the APC-R index according to NR defined as 0.49 or less and needed prolonged thromboprophylaxis. The main group included 99 recently delivered women who had calcium thromboprophylaxis with nadroparin in preventive doses prolonged to 42 days of the postpartum period. The control group consisted of

55 patients who received low molecular weight heparin (LMWH) 10 days after delivery and refused to use LMWH again.

The efficacy of prolonged use of LMWH was evaluated by the number of venous thromboembolic events (VTE) registered during 42 days of the postpartum period in the main group compared to the control group.

Results. In carriers of the factor V Leiden mutation with a manifested phenotype (APC-R according to NR <0.49), the use of LMWH 42 days after a cesarean section significantly reduces the risk of thrombotic events by 12.7% ($p=0.0373$). At the same time, it is necessary to treat 8 newly delivered women to prevent one episode of postpartum VTE.

Conclusions: In carriers of the Factor V Leiden G1691A mutation with a laboratory phenotype manifested in the form of APC-R 0.49 according to NR after abdominal delivery, prolonged thromboprophylaxis with LMWH in preventive doses is justified for up to 42 days.

Keywords: Factor V Leiden mutation, postpartum period, cesarean section, thromboprophylaxis.

Беременность – состояние, предрасполагающее к развитию венозных тромбозов (ВТЭ). При этом, при небольшом показателе абсолютного риска (0,6-2,2 на 1000 родов), ВТЭ является основной не акушерской причиной материнской смертности в развитых странах, с тенденцией роста за последние два десятилетия. Согласно многочисленным исследованиям, пик тромботических событий приходится на послеродовой период, увеличивая их число в 5-15 раз и сохраняется до 180 дней послеродового периода [1,2]. Самостоятельными факторами риска развития тромботических событий являются абдоминальное родоразрешение, которое увеличивает риск ВТЭ в 15-35 раз [1], и носительство генетических тромбофилий высокого риска [3]. Имеющаяся доказательная база о рисках и времени реализации тромботического события в ante- и постнатальный период предполагает проведение тромбопрофилактики, продолжительность которой в послеродовом периоде составляет от 10 до 42 дней [4]. Гетерозиготное носительство мутации Лейден, генотип G1691A, в сочетании с дополнительными клинико-анамнестическими факторами определяет промежуточный риск развития ВТЭ и продолжительность тромбопрофилактики с использованием низкомолекулярного гепарина (НМГ) 10 дней послеродового периода.

В последние годы, появились исследования, описывающие завышение и/или недооценку степени риска развития ВТЭ по анамнестическим шкалам стратификации [5], что предполагает поиск новых маркеров, объективно прогнозирующих реализацию ВТЭ.

Как известно, свое прокоагулянтное действие мутация Лейден реализует через повышение резистентности фактора Va к активированному протеину С (APC-R) и в зависимости от ее проявленности и будет определяться риск развития тромбозов. В проведенном нами ранее исследовании, включающем 800 носительниц мутации Лейден, генотип G1691A, показано, что во всех случаях острого тромбоза показатель APC-R по нормализованному отношению (НО) определен как $\leq 0,49$. При этом доказана обратная

корреляционная связь умеренной силы показателя APC-R с повышенной способностью к тромбоинообразованию в тесте калиброванной тромбографии. Соответственно лабораторная проявленность генотипа F5 G1691A в виде APC-R может рассматриваться критерием для решения вопроса о целесообразности и длительности применения НМГ [6], в том числе после абдоминального родоразрешения.

Цель исследования: изучить эффективность пролонгированной тромбопрофилактики после абдоминального родоразрешения у носительниц мутации Лейден, генотип G1691A, основанной на изучении лабораторного фенотипа.

Материалы и методы

Проведено многоцентровое (города-центры участники: Новосибирск, Казань, Барнаул) рандомизированное клиническое контролируемое исследование, с включением 171 женщины, носительницы мутации Лейден, генотип G1691A.

Критерии включения: генотип F5G1691A; абдоминальное родоразрешение при одноплодной доношенной беременности; информированное согласие женщины.

Критерии исключения: родоразрешение через естественные родовые пути; родоразрешение в сроке гестации менее 37 недель; отягощенный личный тромботический анамнез; антифосфолипидный синдром; носительство генотипов F5(A1691A); F2(A20210A); кровопотеря в родах более 1 литра, требующая гемотрансфузии; тяжелая соматическая патология.

Согласно клиническому протоколу по профилактике ВТЭ в послеродовом периоде все пациентки, включенные в исследование, относились к умеренному риску развития ВТЭ и получали НМГ (надропарин кальция) в профилактических дозах (2850 МЕ анти-Ха) в течении 10 суток. На 10 суток послеродового периода у родильниц исследовали резистентность фактора Va к активированному протеину С. У 17 женщин показатель APC-R по НО определен в диапазоне $>0,5$. В дальнейшем применении НМГ они не нуждались и были выведены из ис-

следования. У 154 пациенток показатель APC-R по НО определен как 0,49 и меньше. В зависимости от добровольного согласия или несогласия пациентки на пролонгирование приема НМГ женщины рандомизированы на 2 группы. В основную вошли 99 родильниц, которым тромбопрофилактика надропарином кальция

в профилактических дозах была продлена до 42 дня послеродового периода. Группу сравнения составили 55 пациенток, которые получали НМГ 10 дней после родов и от дальнейшего использования НМГ отказались. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

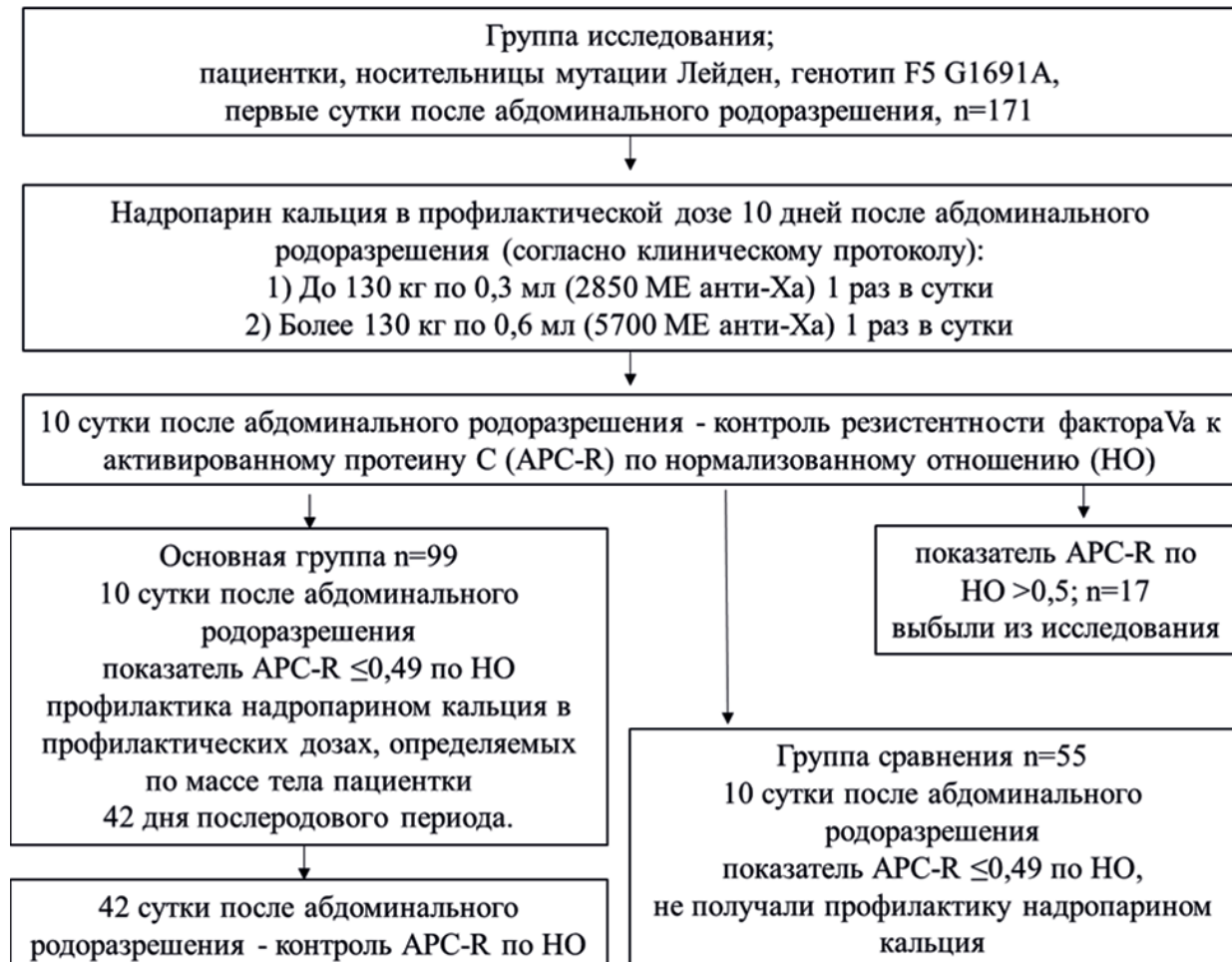


Рисунок 1 - Дизайн проспективного рандомизированного исследования по изучению эффективности пролонгированной послеродовой тромбопрофилактики у носительниц мутации Лейден, генотип G1691A, основанной на определении лабораторного фенотипа

Эффективность пролонгированного применения НМГ (надропарина кальция) оценивалась по числу случаев ВТЭ, зарегистрированных в течение 42 дней послеродового периода, в основной группе по отношению к группе сравнения.

Нормальность распределения вариационных рядов проводилась с помощью теста Колмогорова-Смирнова. Качественные переменные представлены в виде абсолютных значений и процентов. Сравнение пропорций качественных данных проводилось с помощью критерия χ^2 -квадрат Пирсона или точного критерия Фишера. Использовался пакет статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Для оценки эффективности тромбопрофилактики после кесарева сечения рассчитывались показатели: абсолютный риск в основной группе (EER) и группе сравнения (CER), относительный риск (RR), снижение абсолютного риска (ARR) и относительного риска (RRR), число больных необходимых лечить (NNT), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) для RR и NNT. Критический уровень значимости различий (p), определен как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Статистическая обработка данных показала, что пациентки групп исследования сопоставимы по возрасту и паритету. Все женщины были повторнородящие с идентичными показателями к абдоминальному родоразрешению (табл. 1).

Таблица 1

Дополнительные клинико-анамнестические факторы риска развития тромбоэмболических событий у пациенток групп исследования, носительниц генотипа F5G1691A

Анализируемый показатель	Основная группа (n=99), абс. число (%)	Группа сравнения (n=55), абс. число (%)	p
Средний возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	34,8 [25,1; 39,8]	33,7 [24,8; 38,5]	0,874
Паритет беременностей, Ме [Q1; Q3]	3,1 [1,5;4,2]	3,2 [1,7;4,3]	0,911
Показания для оперативного родоразрешения, в том числе: рубец на матке после кесарева сечения	33 (33,3%)	19 (34,5%)	0,8789
Сочетанные показания (соматическая патология, отягощенный репродуктивный анамнез)	63 (63,6%)	36 (65,5%)	0,8215
Ягодичное предлежание плода	3 (3,0%)	0 (0)	0,3599
Индекс массы тела (ИМТ) до наступления беременности	25,1	25,3	0,8980
Варикозная болезнь нижних конечностей (ВБНК)	11 (11,1%)	5 (9,1%)	0,8590

Также, группы сравнения сопоставимы по набору клинико-анамнестических факторов риска развития ВТЭ в послеродовом периоде и, согласно стратификации, относились к умеренному риску развития ВТЭ, что требовало проведение тромбопрофилактики НМГ в течение 10 суток. Только 17 (11,1%) пациенток относились к высокому риску развития ВТЭ (3 и более бала по шкале риска [4]. При этом у одной пациентки показатель APC-R определен по НО >0,5 и она выбыла из исследования на 10 сутки; в основной группе таких пациенток было 11 (11,1%); группе сравнения 5 (9,3%).

Наблюдение за группами исследования выявило, что в основной группе пациенток, получающих профилактические дозы НМГ ежедневно в течение 42 дней послеродового периода, случаев тромбоза не было. В группе сравнения,

до 42 дня послеродового периода включительно, зарегистрировано 7 эпизодов ВТЭ: 4 наблюдения (16, 18, 21 и 37 сутки послеродового периода) – тромбоз глубоких вен бедра, один из которых осложнился развитием тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА); 3 случая – тромбоз глубоких вен голени (19, 21 и 27 сутки).

Необходимо отметить, что эпизодов кровотечения в группе, получающей пролонгированную тромбопрофилактику, не зарегистрировано.

Статистические характеристики исследования, свидетельствующие об эффективности тромбопрофилактики в когорте пациенток после абдоминального родоразрешения с APC-R = 0,49 (НО) и меньше при носительстве генотипа F5G1691A, приведены в таблице 2.

Таблица 2

Статистические показатели эффективности пролонгированного применения НМГ (до 42 дней) у носительниц генотипа F5G1691A, при проявленном фенотипе после абдоминального родоразрешения

Показатель	Статистика
Абсолютный риск в основной группе (EER)	0,0%
Абсолютный риск в группе сравнения (CER)	12,7%
Относительный риск (RR)	0,0373
95% доверительный интервал для RR	0,0021 - 0,6416
Уровень значимости (p-value) для RR	0,0235
Число больных, которых необходимо лечить (NNT)	7,7
95% доверительный интервал для NNT	5,05 - 16,76
Уровень значимости (p-value) для NNT	0,0223

В настоящее время существует пять опубликованных систем оценки риска тромбоза во вре-

мя беременности и после родов. Чрезвычайно трудно сравнить эффективность этих шкал, по-

скольку они направлены на разные группы пациентов и предлагают разные терапевтические подходы [7,8]. Необходимо отметить, что во всех рекомендациях стратегия риска реализации тромбоза основана на подсчете баллов. При этом, валидация шкал риска, демонстрирует необходимость учета региона проживания, этнической принадлежности и многих других вмешивающихся факторов [9-11]. Так, например, французские исследователи предложили собственную стратификацию риска, делая акцент на риски, сопряженные с особенностями течения беременности [7]. Ученые из Китая, продемонстрировали повышение риска ВТЭ после родов при применении глюкокортикоидов во время гестации, чаще с целью профилактики синдрома дыхательных расстройств плода [12].

Руководствуясь стратегией оценки риска Королевского колледжа акушеров гинекологов, принятой и в нашей стране [4], в анализируемой выборке пациенток представленного исследования только 10,0% женщин нуждалось в пролонгированной тромбопрофилактике, что не соответствует персональному риску, определенному с учетом проявленности лабораторного фенотипа при носительстве мутации Лейден.

Персонализированный подход к длительности тромбопрофилактики после кесарева сечения представлен в ряде исследований и основан на изучении лабораторных параметров системы гемостаза. Так, например, для определения длительности тромбопрофилактики гепарином после родов команда Российских исследователей предлагает использовать методы ротационной тромбоэластометрии и тромбодинамики - 4D [13, 14]. Ученые из Китая также предлагают для контроля за антикоагуляцией использовать показатели тромбоэластографии и уровень D-димера в плазме периферической крови [15]. Безусловно, данные виды исследований высокотехнологичны и информативны, но, выявленные изменения неспецифичны для носительства патологического генотипа F5 G1691A. В связи с чем, показатель резистентности фактора Va к активированному протеину C можно рассматривать как специфический биологический маркер, объективно свидетельствующий не только о риске тромботического события у носителей мутации Лейден, но и о необходимости проведения тромбопрофилактики при его сверхпороговом уровне.

Сильной стороной нашего исследования представляется определение числа больных, необходимых лечить (NTT) для предупреждения одного случая тромботического события. Его показатель 7,7 свидетельствует о высокоспецифичной стратификации пациентов в группу риска для проведения профилактических мероприятий.

Заключение

У носительниц мутации Лейден, генотип F5 G1691A, с проявленным лабораторным фенотипом в виде APC-R $\leq 0,49$ по НО, после абдоминального родоразрешения оправдано проведение пролонгированной до 42 дней тромбопрофилактики НМГ в профилактических дозах.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References

1. Heit J.A., Kobbervig C.E., James A.H., Petterson T.M., Bailey K.R., Melton L.J. 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med.* 2005;143(10):697-706. doi: 10.7326/0003-4819-143-10-200511150-00006
2. Tsikouras P., von Tempelhoff G.F., Rath W. Epidemiology, Risk Factors and Risk Stratification of Venous Thromboembolism in Pregnancy and the Puerperium. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2017;221(4):161-174. German. doi: 10.1055/s-0043-107618
3. Gerhardt A., Scharf E., Greer I.A., Zotz R.B. Hereditary risk factors for thrombophilia and probability of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium. *BLOOD.* 2016; 128(19). doi: 10.1182/blood-2016-03-703728
4. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reducing the Risk of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium: Green-top Guideline No. 37a. London: RCOG; 2015. Available from: <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg-37a.pdf>
5. Kotaska A. Postpartum venous thromboembolism prophylaxis may cause more harm than benefit: a critical analysis of international guidelines through an evidence-based lens. *BJOG.* 2018;125:1109-1116.
6. Momot A.P., Nikolaeva M.G., Elykomov V.A., Momot K.A. The Role of APC-Resistance for predicting venous thrombosis and pregnancy complications in carriers of Factor V Leiden (1691) G/A Mutation. Croatia: IntechOpen; 2018:33-56. doi: 10.5772/intechopen.72210
7. Dargaud Y., Rugeri L., Fleury C. et al. Personalized thromboprophylaxis using a risk score for the management of pregnancies with high risk of thrombosis: a prospective clinical study. *J Thromb Haemost.* 2017;15(5):897-906. doi: 10.1111/jth.13660
8. Seeho S., Nassar N. Thromboprophylaxis after caesarean: when even the 'experts' disagree. *BJOG.* 2016;123(13):2163. doi: 10.1111/1471-0528.13740
9. Merriam A.A., Huang Y., Ananth C.V., Wright J.D., D'Alton M.E., Friedman A.M. Postpartum thromboembolism prophylaxis

during delivery hospitalizations. Am J Perinatol. 2018;35(9):873-881. doi: 10.1055/s-0038-1627098

10. O'Shaughnessy F, Donnelly J.C., Bennett K., Damkier P., Ainle FN, Cleary B.J. Prevalence of postpartum venous thromboembolism risk factors in an Irish urban obstetric population. J Thromb Haemost. 2019;17(11):1875-1885. doi: 10.1111/jth.14568

11. Naidoo P., Mothilal R., Snyman L.C. Assessment and management of venous thromboembolism risk during pregnancy and the puerperium (SAVE): The South African cohort. S Afr Med J. 2019;109(3):186-192. doi: 10.7196/SAMJ.2019.v109i3.13487

12. Ge Y.Z., Zhang C., Cai Y.Q., Huang H.F. Application of the RCOG risk assessment model for evaluating postpartum venous thromboembolism in Chinese women: a case-control study. Med Sci Monit. 2021;27:e929904. doi: 10.12659/MSM.929904

13. Koltsova E.M., Balandina A.N., Grischuk K.I. et al. The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery. J Perinat Med. 2018;46(3):251-260. doi: 10.1515/jpm-2016-0333

14. Stanciakova L., Dobrotova M., Holly P. et al. How can rotational thromboelastometry as a point-of-care method be useful for the management of secondary thromboprophylaxis in high-risk pregnant patients? Diagnostics (Basel). 2021;11(5):828. doi: 10.3390/diagnostics11050828

15. Liu Z., Liu C., Zhong M. et al. Changes in coagulation and fibrinolysis in post-cesarean section parturients treated with low molecular weight heparin. Clin Appl Thromb Hemost. 2020;26:1076029620978809. doi: 10.1177/1076029620978809

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Николаева Мария Геннадьевна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, старший научный сотрудник Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. 656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1. Тел.: +7 (3852) 566-888
E-mail: nikolmg@yandex.ru

Информация об авторах

Сиразитдинова Мария Михайловна – врач-гематолог высшей категории, МЦ «Айболит», г. Казань.

420102, г. Казань, ул. Серова, 51/11.

E-mail: mariyakzn@yandex.ru.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5634-162X>.

Пасман Наталья Михайловна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии Института медицины и психологии ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск.

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6095-1954>.

Вагнер Юлия Николаевна – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и психологии ФГАОУ «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», г. Новосибирск.

630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, 2.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5235-1991>

Момот Андрей Павлович - д.м.н., профессор, директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии», руководитель лаборатории гемостаза ФГБОУ ВО «Алтайского государственного медицинского университета», г. Барнаул.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.

Tel: +7 (3852)689800, +7 (3852) 566-994

E-mail: xyzan@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8413-5484>.

Scopus Author ID: 6603848680.

Поступила в редакцию 10.07.2021

Принята к публикации 17.08.2021

Для цитирования: Сиразитдинова М.М., Пасман Н.М., Вагнер Ю.Н., Момот А.П., Николаева М.Г. Длительность тромбопрофилактики низкомолекулярным гепарином после абдоминального родоразрешения у носителей мутации Лейден. Бюллетень медицинской науки. 2021;3(23): 73–78.

Citation: Sirazitdinova M.M., Pasman N.M., Vagner Yu.N., Momot A.P., Nikolaeva M.G. Duration of thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin after abdominal delivery in carriers of factor v leiden mutation. Bulletin of Medical Science. 2021;3(23): 73–78. (In Russ.)

УДК 615.217.34

DOI 10.31684/25418475_2021_3_79

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА - БЛОКАТОРОВ Na^+/H^+ ОБМЕННИКА НА ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ

¹Волгоградский государственный медицинский университет, г. ВолгоградНаumenко Л.В.¹, Таран А.С.¹, Соколова Е.В.¹, Говорова Ю.А.¹, Озеров А.А.¹

Повышенное внутриглазное давление (ВГД) является важным фактором риска в развитии глаукомы, одной из основных причин слепоты в мире. В регуляции ВГД важен баланс между секрецией водянистой влаги цилиарным эпителием и ее дренажем через трабекулярную сеть. Ведущую роль в процессе секреции внутриглазной жидкости (ВГЖ) может быть отведена Na^+/H^+ и $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ обменникам. Многочисленные доклинические испытания подтверждают снижение ВГД при применении ингибиторов Na^+/H^+ -обменника (NHE). Поэтому поиск соединений, снижающих ВГД среди ингибиторов Na^+/H^+ -обменника является актуальным. Нами было исследовано пять соединений под лабораторным шифром «А» на офтальмогипотензивную активность с помощью метода тонометрии, прибором ТопоVet (Финляндия). В результате исследования установлено, что вещества проявляют ВГД-снижающую активность в различной степени выраженности. Наиболее активным является вещество А-05, которое снижает офтальмотонус на 36,7%, однако, как и препарат сравнения (Тимолол) оказывает системное действие.

Ключевые слова: внутриглазное давление, глаукома, блокаторы Na^+/H^+ обменника (NHE), хиназолины.

EFFECT OF QUINAZOLINE DERIVATIVES - Na^+/H^+ EXCHANGER INHIBITORS ON INTRAOCULAR PRESSURE

¹Volgograd State Medical University, VolgogradL.V. Naumenko¹, A.S. Taran¹, E.V. Sokolova¹, Yu.A. Govorova¹, A.A. Ozerov¹

Elevated intraocular pressure (IOP) is an important risk factor in the development of glaucoma - the leading cause of blindness in the world. The balance between the secretion of aqueous humor by the ciliary epithelium and its drainage through the trabecular network is important for the regulation of IOP. The leading role in intraocular fluid secretion can be assigned to the Na^+/H^+ and $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchangers. Numerous preclinical trials confirm IOP reduction with the use of Na^+/H^+ exchanger (NHE) inhibitors. Therefore, the search for compounds that reduce IOP among inhibitors of the Na^+/H^+ exchanger is urgent. We have investigated five compounds under the laboratory code "A" for ophthalmic hypotensive activity by TonoVet® tonometer. We found that the substances exhibited IOP-reducing activity with various intensity. The most active substance is A-05, which reduces ophthalmotonus by 36.7%; however, it has a systemic effect like the reference drug (Timolol).

Keywords: intraocular pressure, glaucoma, Na^+/H^+ exchanger (NHE) inhibitors, quinazolines.

Глаукома является второй по значимости причиной слепоты после катаракты во всем мире. Это группа глазных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим истончением нейронального края головки зрительного нерва и потерей слоя нервных волокон сетчатки вместе с потерей поля зрения [1]. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) является одной из причин прогрессирования глаукомы. Уровень ВГД контролируется балансом производства и оттока водянистой влаги [2].

Среди новых направлений в фармакологическом обеспечении лечения больных с глаукомой стали препараты, воздействующие на трабекулярный отток. К числу таких перспективных разработок относят ингибиторы Rho-киназы (ROCK), агонисты рецепторов аденозина, доноры оксида азота и препараты, воздействующие

на глобулярные белки, содержащиеся в клетках трабекулярной сети и шлеммова канала.

Формирование водянистой влаги - это сложный процесс транспорта ионов, воды и белков через цилиарный эндотелий трансцеллюлярным и межклеточным образом. Современное понимание основных механизмов переноса ионов, участвующих в секреции водянистой влаги, включает в себя множество каналов и транспортеров, включая парный обменник Na^+/H^+ (NHE) и обменник $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Считается, что каждый из этих белков-переносчиков ионов играет роль в модуляции и поддержании ВГД [3].

NHE1 экспрессируется и активен в цилиарном пигментированном эпителии цилиарного тела, где он вместе с антипортером $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ способствует захвату NaCl из стромы отростков цилиарного тела, что является важ-

ным этапом для образования водянистой влаги. Кроме того, натрийуретические пептиды, которые локально синтезируются в цилиарном теле, ингибируют активность NHE1, что, возможно, приводит к снижению внутриглазного давления.

Кроме того, было показано, что активность NHE1 подавляется соматостатином, который продуцируется в этом эпителии и активирует путь PI3K/AKT и эндотелиальный путь NO-синтазы. В непигментированном эпителии базолатеральные NHE (возможно, NHE1 и -4) ингибируются NO, которые, вероятно, действуют через cGMP и протеинкиназу G. Взяты вместе, эти результаты указывают на возможную роль ингибирования NHE1 в снижении внутриглазного давления [4].

Поэтому поиск соединений, снижающие ВГД среди ингибиторов Na^+/H^+ -обменника является актуальным.

Хиназолины привилегированный класс азотсодержащих гетероциклических соединений, проявляющие широкий спектр фармакологической активности.

Согласно ранее проведенным исследованиям на кафедре, доказана ингибирующая активность хиназолинов в отношении NHE-1 [5].

Цели и задачи исследования. Изучение влияния новых производных хиназолина - блокаторов Na^+/H^+ обменника на внутриглазное давление.

Материалы и методы. В качестве потенциальных офтальмогипотензивных соединений исследовано 5 веществ под лабораторным шифром «А», синтезированные на кафедре фармацевтической и токсикологической химии ВолГМУ. Изучение антиглаукомной активности соединений проводилось на беспородных интактных крысах, с помощью метода тонометрии, прибором TonoVet (Финляндия) [6]. Данный прибор осуществляет измерение внутриглазного давления коротким касанием маленького сменного наконечника по центру роговицы. При использовании данного метода анестезия роговицы не требуется, что положительного сказывается на точности измерения. Во всех экспериментах измеряли один и тот же глаз шесть раз, наименьшие и наибольшие значения исключаются прибором, а среднее четырех центральных чисел используется для данной временной точки.

В начале эксперимента у всех крыс измеряли исходное значение внутриглазного давления, затем с помощью автоматического дозатора, в правый (тестовый) глаз инстиллировали по 50 мкл, 0,4 % водного раствора исследуемой фармакологической субстанции, а в левый (контрольный) глаз инстиллировали растворитель, используемый для разведения изучаемых веществ – изотонический раствор натрия хлори-

да. Внутриглазное давление измеряли на обоих глазах. Левый глаз, в свою очередь, служит для оценки возможного системного воздействия исследуемых соединений. Далее каждый час, в течение четырех часов, измеряли уровень внутриглазного давления. В качестве препарата сравнения использовался 0,5 % тимолол. Контрольная и опытные группы включали по 3 животных. Наличие ВГД-снижающей активности оценивали по максимальному среднему уменьшению ВГД от исходных значений. Обработку результатов выполняли в программе GraphPad Prism 8.0 и Microsoft Excel 2019 с расчетом базовых статистических показателей: среднего арифметического M, стандартного отклонения SD, стандартной ошибки среднего арифметического SEM.

Оценивали достоверность данных однофакторным дисперсионным анализом с использованием критерия Краскела — Уоллиса.

Результаты и обсуждения. В ходе проведенного исследования было выявлено, что все исследуемые соединения проявляют офтальмогипотензивную активность в различной степени выраженности.

В качестве препаратов сравнения использовали тимолол, применяемый в клинической практике с доказанным ВГД снижающим действием. Так, тимолол при инстиляции снижал офтальмотонус через 30 минут на -24% и достигал максимального эффекта (-33%, $p=0,017$) через 1 час, а к четвертому часу ВГД возвращалось к исходному значению (рис. 1а), что соответствует литературным данным и подтверждается в терапии.

После инстиляции соединения А-01 ВГД повышалось через 60 мин. на 8,4%, а через 2 часа уже на 11,6% и только к 4 часу ВГД снижалось на -10,5% относительно исходных показателей. В контрольном глазу отмечается аналогичная динамика, что свидетельствует о резорбтивном нежелательном действии изучаемого соединения (рис. 1б).

При исследовании соединения А-02 в течение 60 мин. после инстиляции ВГД понижалось на -8,2%, через 120 минут на -14,5%, но впоследствии внутриглазное давление постепенно возвращалось к исходному значению. В контрольном глазу наблюдалась аналогичная динамика снижения ВГД, что является основанием для суждения оценки системного действия исследуемого вещества (рис. 1в).

Инстиляция соединения А-03 приводила к снижению офтальмотонуса на -6,66% через 60 мин. и на -8% через 120 мин. Максимального эффекта (15,9%) достигала через 4 часа. При этом в контрольном глазу не наблюдалось снижения ВГД (рис. 1г).

После инстиляции соединения А-04 ВГД значительно снизилось через 2 часа на 36,7% ($p=0,02$).

Однако в контрольном глазу наблюдалось также значимое снижение ВГД на 26,9% ($p=0,042$) (рис. 1д).

Вещество А-05 снижало офтальмотонус через 60 мин на 7% от исходных данных, через 120 мин на 24,9%. На контрольный глаз соединение значимого влияния не оказывало (рис. 1е).

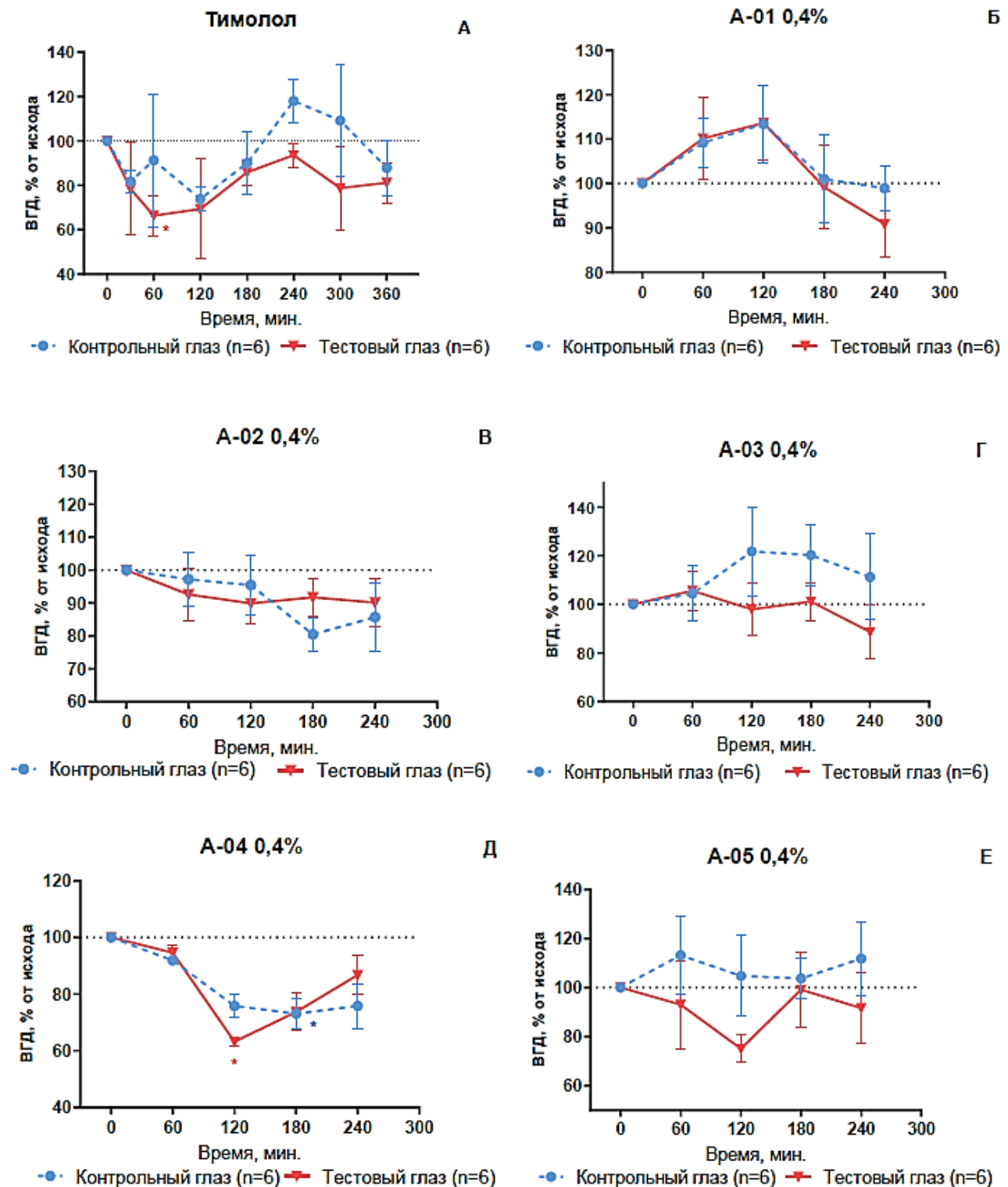


Рисунок 1 - А. Влияние 0,5% Тимолола на внутриглазное давление крыс (n=6).

Б. Влияние вещества под шифром А-01 в концентрации 4 мг/мл на внутриглазное давление крыс (n=6).

В. Влияние вещества под шифром А-02 в концентрации 4 мг/мл на внутриглазное давление крыс (n=6).

Г. Влияние вещества под шифром А-03 в концентрации 4 мг/мл на внутриглазное давление крыс (n=6).

Д. Влияние вещества под шифром А-04 в концентрации 4 мг/мл на внутриглазное давление крыс (n=6).

Е. Влияние вещества под шифром А-05 в концентрации 4 мг/мл на внутриглазное давление крыс (n=6).

Заключение

В результате исследования установлено, что наиболее активным веществом является А-04, которое значительно снижает офтальмотонус на -36,7%, и сопоставимо препарату сравнения тимололу (-33%). Как и тимолол вещество влияет на контрольный глаз и оказывает системное действие. Средняя офтальмогипотензивная активность выявлена у соединения А-05(-24,9% через 120 мин). Вещество не оказывает влияния на контрольный глаз.

Вещества под шифрами А-02 и А-03 проявляют слабую ВГД-снижающую активность (-14,5% и -8% соответственно), а у соединения А-01 выявлено повышение ВГД в течение 2 часов. У А-01, А-02, А-03 обнаружено системное действие, что является нежелательным эффектом.

Производные хиназолина влияют на офтальмотонус в различной степени. Целесообразно оптимизировать базовую структуру данного класса соединений с целью синтеза и выявления новых соединений, обладающих ВГД снижающей активностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References

1. Vapaatalo H., Kotikoski H., Oksala O. Role of nitric oxide in the regulation of intraocular pressure: A possibility for glaucoma treatment. *Expert Rev. Ophthalmol.* 2010;5(6):751-758.
2. Mao Y.J. et al. Nitric oxide donating anti-glaucoma drugs: advances and prospects. *Chin. J. Nat. Med.* 2020;18(4):275-283.
3. Fidzinski P. et al. Inhibition of NHE-1 Na⁺/H⁺ exchanger by natriuretic peptides in ocular nonpigmented ciliary epithelium. *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* 2004;287(3):56-63.
4. Pedersen S.F., Counillon L. The SLC9A-C mammalian Na⁺/H⁺ exchanger family: Molecules, mechanisms, and physiology. *Physiol. Rev.* 2019;99(4):2015-2113.
5. Ozerov A. et al. Pyrimidine derivatives of n-acetylguanidine: Novel inhibitors of sodium-hydrogen exchanger 1. *Heterocycles.* 2018;96(6):1101-1107.
6. Pease M.E., Hammond J.C., Quigley H.A. Manometric calibration and comparison of

TonoLab and TonoPen tonometers in rats with experimental glaucoma and in normal mice. *J. Glaucoma.* 2006;15(6):512-519.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Соколова Елена Вячеславовна, аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии и биоинформатики, г. Волгоград

г. Волгоград, ул. Михаила Паникахи, д. 2А, кв. 33
Тел.: 89608671517

E-mail: sokolova210795@gmail.com

Информация об авторах

Науменко Людмила Владимировна, WoS ID: AAN-8487-2020, Scopus ID: 22635399600, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-4233>

Таран Алена Сергеевна, WoS ID: R-1150-2018, Scopus ID: 57191288217, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8477-254X>

Соколова Елена Вячеславовна, Scopus Author ID: 57210144132, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4914-2507>

Говорова Юлия Александровна, Scopus ID: 57225032850, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8585-4755>

Озеров Александр Александрович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4721-0959>

Поступила в редакцию 30.08.2021

Принята к публикации 10.09.2021

Для цитирования: Науменко Л.В., Таран А.С., Соколова Е.В., Говорова Ю.А., Озеров А.А. Влияние производных хиназолина - блокаторов Na⁺/H⁺ обменника на внутриглазное давление. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;3(23): 79–82.

Citation: Naumenko L.V., Taran A.S., Sokolova E.V., Govorova Yu.A., Ozerov A.A. Effect of quinazoline derivatives - Na⁺/H⁺ exchanger inhibitors on intraocular pressure. *Bulletin of Medical Science.* 2021;3(23): 79–82. (In Russ.)

УДК 615.22-092.4

DOI 10.31684/25418475_2021_3_83

АНКСИОЛИТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО АЛЛИЛМОРФОЛИНА У РЫБ *DANIO RERIO* В ТЕСТЕ «НОВЫЙ АКВАРИУМ»

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург²Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, г. Санкт-Петербург³Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург⁴Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-ПетербургПриходько В.А.^{1,2}, Кан А.В.¹, Сысоев Ю.И.^{1,2,3,4}, Оковитый С.В.^{1,2}

Проведена оценка влияния низких (0,5-5 мг/л) концентраций хромонсодержащего производного аллилморфолина (E)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорида (33a) на поведение рыб *Danio rerio* в скрининговом тесте «Новый аквариум». Установлено наличие анксиолитической активности у исследуемого соединения в указанном диапазоне концентраций.

Ключевые слова: аллилморфолины, анксиолитики, *Danio rerio*, «Новый аквариум»

ANXIOLYTIC ACTIVITY OF NEW ALLYLMORPHOLINIUM DERIVATIVE IN ZEBRAFISH *DANIO RERIO*: 'NEW AQUARIUM' TEST

¹Saint Petersburg State Chemical Pharmaceutical University, St. Petersburg²N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg³Institute for Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg⁴Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. PetersburgV.A. Prikhodko ^{1,2}, A.V. Kan ¹, Yu.I. Sysoev ^{1,2,3,4}, S.V. Okovity ^{1,2}

We evaluated the effects of low (0.5-5 mg·L⁻¹) concentrations of a new chromone-containing allylmorpholinium derivative, (E)-4-[3-(6-chloro-4-oxo-4H-chromen-3-yl)-4-cyclohexylallyl]morpholin-4-ium chloride (33a), on zebrafish behavior in the Novel tank test. We registered that compound 33a had anxiolytic activity in this concentration range.

Keywords: allylmorpholines, ataractics, *Danio rerio*, New Aquarium test

Хромонсодержащие производные аллилморфолина (ПАМ) — новая группа соединений, *in vitro* обладающих способностью к ингибированию ацетил- и бутирилхолинэстеразы, а также проявляющих антагонизм в отношении рецепторов N-метил-D-аспартата [1]. Благодаря этому ПАМ представляют интерес в качестве потенциальных нейропротекторных средств, однако особенности их нейротропного действия требуют изучения *in vivo*. Ранее для производного аллилморфолина (E)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорида (33a) было установлено наличие седативной активности у рыб *Danio rerio* в концентрации 100 мг/л [2]. Целью настоящего исследования было изучение влияния низких (0,5-5 мг/л) концентраций соединения 33a на поведение *Danio rerio* в скрининговом тесте «Новый аквариум».

Материалы и методы

Эксперимент выполнен на 64 взрослых (5-7 месяцев) рыбах *Danio rerio* (соотношение полов 1:1), рандомизированных на 4 группы по 16 осо-

бей. Оценка активности соединения проводили при помощи теста «Новый аквариум» (НА) [3]. Непосредственно перед тестированием каждую рыбу на 20 мин помещали в пластиковый контейнер, заполненный до объема 0,5 л аквариумной водой (контрольная группа) либо раствором соединения 33a с концентрацией 0,5, 1 или 5 мг/л (опытные группы 1, 2 и 3 соответственно). Запись движения рыб в НА (ООО «НПК Открытая наука», РФ) вели в течение 5 мин при помощи видеокамеры (Canyon, ASBIS, Кипр). Анализ видеозаписей проводили с использованием программы EthoVision XT 11.5 (Noldus IT, Нидерланды). Для каждой рыбы оценивали проплываемую дистанцию (см), среднюю скорость (см/с), время, проведенное в неподвижном состоянии (с), время, проведенное в верхней части аквариума (с), число переходов из нижней части аквариума в верхнюю и латентность первого такого перехода [4]. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы Prism 9.0 (GraphPad Software Inc., США). Числовые данные на гистограммах приведены как

среднее арифметическое $\pm$ стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

В концентрациях 0,5-1 мг/л соединение 33а (Рис. 1) статистически значимо увеличивало проплывную рыбами дистанцию, а также среднюю скорость движения ($p < 0,01$ для 0,5 и 1 мг/л, $p < 0,05$ для 5 мг/л), при этом максимальный эффект в обоих случаях был достигнут при использовании концентрации 1 мг/л.

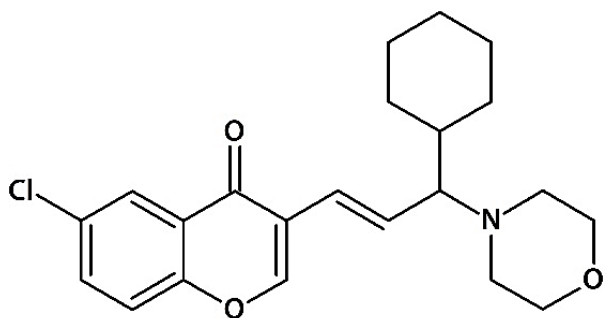


Рисунок 1 - Структурная формула (E)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорида (33а)

В группах, подвергнутых воздействию 0,5 и 1 мг/л 33а, наблюдалось увеличение числа заплывов в верхнюю часть аквариума ($p < 0,01$) и уменьшение времени, проводимого в неподвижном состоянии ($p < 0,01$), в то время как результаты группы 5 мг/л достоверно не отличались от соответствующих контрольных значений. Кроме этого, рыбы, получавшие соединение 33а в концентрации 1 мг/л, проводили значительно больше времени в верхней части аквариума по сравнению с контрольными особями. При оценке латентности первого всплытия в верхнюю половину аквариума заданный уровень статистической значимости не был достигнут, однако наблюдалась отчетливая тенденция к снижению данного показателя при использовании концентраций 1 и 5 мг/л (Рис. 2).

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о наличии у производного аллилморфолина (E)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорида (33а) выраженной анксиолитической активности у рыб *Danio rerio* в диапазоне концентраций 0,5-5 мг/л.

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках проекта Санкт-Петербургского государственного университета № 73025408 (Ю.С.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Chernov N.M., Shutov R.V., Barygin O.I. et al. Synthesis of chromone-containing allylmorpholines through a Morita-Baylis-Hillman-type reaction. *Eur J Org Chem.* 2018; 2018(45): 6304-6313. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201801159>
2. Приходько В.А., Сысоев Ю.И., Оковитый С.В. Влияние нового производного аллилморфолина на поведение рыб *Danio rerio* в тесте «Новый аквариум». Материалы международной научно-практической конференции «Современное состояние фармацевтической отрасли: проблемы и перспективы». Ташкент, Узбекистан; 2020: 392-394.
3. Egan R.J., Bergner C.L., Hart P.C. et al. Understanding behavioral and physiological phenotypes of stress and anxiety in zebrafish. *Behav Brain Res.* 2009; 205(1): 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.06.022>
4. Demin K.A., Kolesnikova T.O., Khatsko S.L. et al. Acute effects of amitriptyline on adult zebrafish: Potential relevance to antidepressant drug screening and modeling human toxidromes. *Neurotoxicol Teratol.* 2017; 62: 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.04.002>
5. Nicolai L., Leunig A., Brambs S., Kaiser R., Weinberger T., Weigand M., Muenchhoff M., Hellmuth J.C., Ledderose S., Schulz H., Scherer C., Rudelius M., Zoller M., Höchter D., Keppler O., Teupser D., Zwißler B., von Bergwelt-Baildon M., Kääb S., Massberg S., Pekayvaz K., Stark K. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation.* 2020 Sep 22;142(12):1176-1189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.

References

1. Chernov N.M., Shutov R.V., Barygin O.I. et al. Synthesis of chromone-containing allylmorpholines through a Morita-Baylis-Hillman-type reaction. *Eur J Org Chem.* 2018;2018(45):6304-6313. doi: 10.1002/ejoc.201801159
2. Prikhodko V.A., Sysoev Y.I., Okovityi S.V. Effects of a new allylmorpholine derivative on zebrafish behaviour in New Aquarium test. *Proceed. Int. Sc. Conf. "Modern pharmaceuticals: Actual problems and prospects"*. Tashkent, Uzbekistan; 2020: 392-394.
3. Egan R.J., Bergner C.L., Hart P.C. et al. Understanding behavioral and physiological phenotypes of stress and anxiety in zebrafish. *Behav Brain Res.* 2009; 205(1): 38-44. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2009.06.022>
4. Demin K.A., Kolesnikova T.O., Khatsko S.L. et al. Acute effects of amitriptyline on adult zebrafish: Potential relevance to antidepressant drug screening and modeling human toxidromes. *Neurotoxicol Teratol.* 2017; 62: 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2017.04.002>

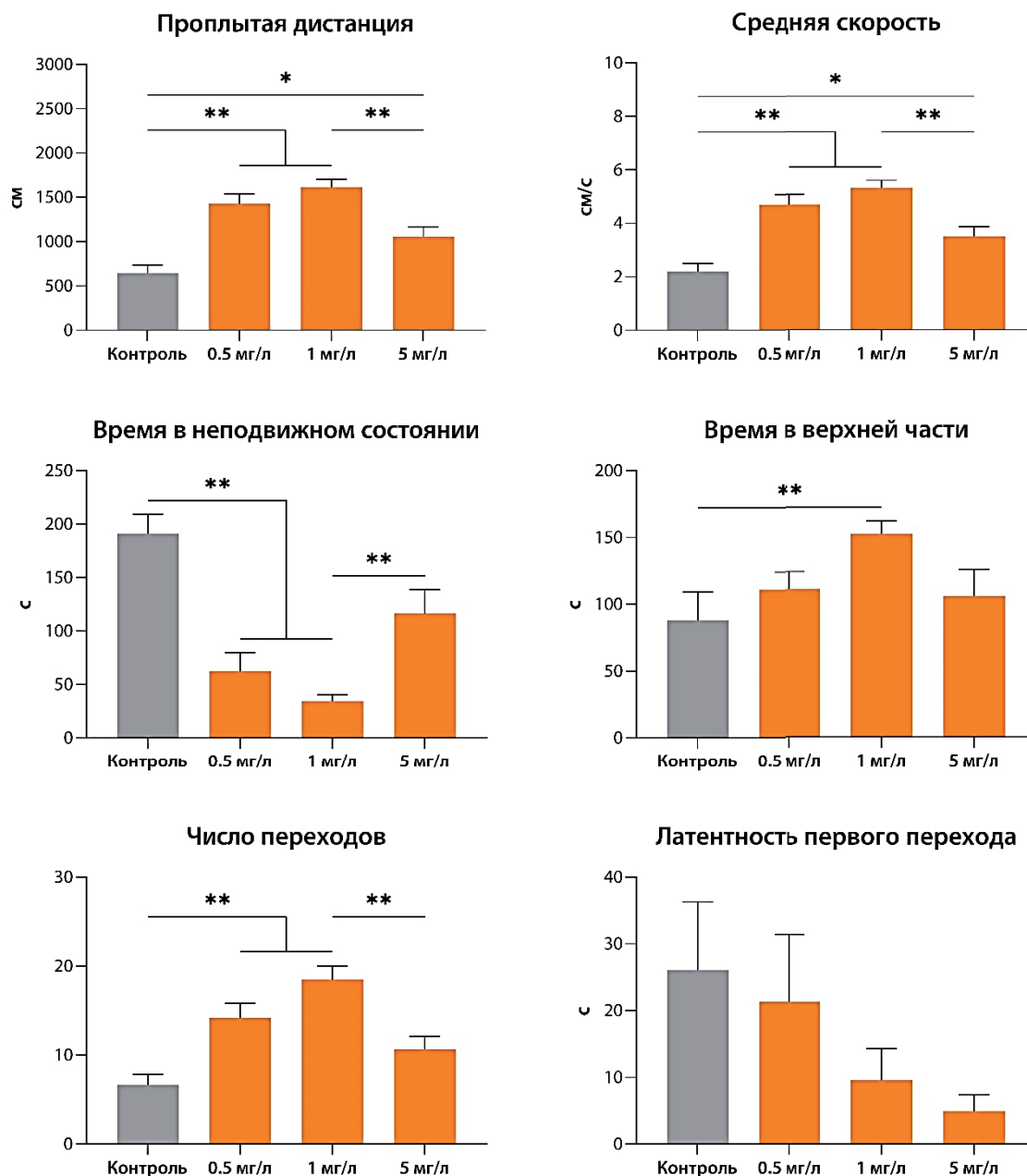


Рисунок 2 - Влияние (E)-4-[3-(6-хлор-4-оксо-4H-хромен-3-ил)-4-циклогексилаллил]морфолин-4-ия хлорида (33a) на поведение рыб *Danio rerio* в тесте «Новый аквариум».

5 Nicolai L., Leunig A., Brambs S., Kaiser R., Weinberger T., Weigand M., Muenchhoff M., Hellmuth J.C., Ledderose S., Schulz H., Scherer C., Rudelius M., Zoller M., Höchter D., Keppler O., Teupser D., Zwißler B., von Bergwelt-Baildon M., Kääb S., Massberg S., Pekayvaz K., Stark K. Immunothrombotic dysregulation in COVID-19 pneumonia is associated with respiratory failure and coagulopathy. *Circulation*. 2020 Sep 22;142(12):1176-1189. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048488.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Приходько Вероника Александровна, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета. 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А
Тел.: +7 (812) 499-39-00, доб. 3060, +7 (999) 249-65-20
E-mail: veronika.prihodko@pharminnotech.com

Информация об авторах

Кан Александра Вениаминовна, аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета, г. Санкт-Петербург
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Сысоев Юрий Игоревич, канд. биол. наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета; научный сотрудник лаборатории направленной внутримозговой доставки препаратов Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН; научный сотрудник лаборатории нейропротезов Института трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет; старший научный сотрудник лаборатории нейромодуляции двигательных и висцеральных функций Института физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Оковитый Сергей Владимирович, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета; заведующий лабораторией направленной внутримозговой доставки препаратов Института мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, г. Санкт-Петербург
197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

Поступила в редакцию 29.08.2021

Принята к публикации 11.09.2021

Для цитирования: Приходько В.А., Кан А.В., Сысоев Ю.И., Оковитый С.В. Анксиолитическая активность нового производного аллилморфолина у рыб *Danio rerio* в тесте «Новый аквариум». Бюллетень медицинской науки. 2021;3(23): 83–86.

Citation: Prikhodko V.A., Kan A.V., Sysoev Yu.I., Okovity S.V. Anxiolytic activity of new allylmorpholinium derivative in zebrafish *Danio rerio*: 'New Aquarium' test. *Bulletin of Medical Science*. 2021;3(23): 83–86. (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 отредактирована 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. Подписочные 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 $M \pm a$, где M – среднее арифметическое, a – 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 напечатан 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 «Медицинского обозрения». 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 415.

Телефон: +7(3852) 566869.

E-mail: bmn@agmu.ru, matsuramv@agmu.ru

www.newbmn.asmu.ru