

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

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*

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*

Бохан Николай Александрович *академик РАН, доктор медицинских наук, профессор*

Строганов Александр Евгеньевич *доктор медицинских наук, профессор*

Шереметьева Ирина Игоревна *доктор медицинских наук, профессор*

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*

Лобанов Юрий Федорович *доктор медицинских наук, профессор*

Скударнов Евгений Васильевич *доктор медицинских наук, профессор*

Строзенко Людмила Анатольевна *доктор медицинских наук, профессор*

Елыкомов Валерий Анатольевич *доктор медицинских наук, профессор*

Мамаев Андрей Николаевич *доктор медицинских наук*

Момот Андрей Павлович *доктор медицинских наук, профессор*

Неймарк Михаил Израилевич *доктор медицинских наук, профессор*

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 и издателя: 656038, РФ, Алтайский край, Барнаул, проспект Ленина, 40

Телефон: +7(3852) 566869

Email: bmn@agmu.ru, matsuramv@agmu.ru

Сайт журнала www.newbmn.asmu.ru

Регистрационный номер ПИ №ФС 77 – 69379 от 06 апреля 2017 г., выдан Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

ISSN 2541-8475

Учредитель: 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 649. Тираж 500 экземпляров.

Цена свободная.

Дата выхода в свет – 29.12.2021 г.

Editor-in-chief

Sheremetyeva Irina Igorevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Deputy editor-in-chief

Zharikov Aleksandr Yuryevich
Doctor of Biological Sciences, Associate Professor

Executive editor

Matsura Marina Viktorovna

Editorial board

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*

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*

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*

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*

Lobanov Yury Fedorovich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Skudarnov Evgeny Vasilyevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Strozenko Lyudmila Anatolyevna *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Elykomov Valery Anatolyevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Mamaev Andrey Nikolaevich *Doctor of Medical Sciences*

Momot Andrey Pavlovich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Neimark Mikhail Izrailevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

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 and publisher's 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 PI No FS 77 – 69379 from 6th of April 2017, issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology, and Mass Media ISSN 2541-8475

Founder: 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: 29.12.2021.

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

- ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО ПРИ РЕЗУС-ИЗОИММУНИЗАЦИИ
Дударева Ю.А., Корчагина А.В., Гурьева В.А., Щанова Е.Н. 5
- РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРЕГНАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С ЛИЧНЫМ АНАМНЕЗОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ
Соловьёва А.В., Оленев А.С., Кузнецова О.А., Хапова Т.В. 12
- АНАЛИЗ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ОСНОВАНИИ ЧЕТЫРЁХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ
Антропова О.Н., Осипова И.В., Образцова Л.А., Киселева Е.В. 19
- ИСХОДЫ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА И РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ
Олжаев С.Т., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н. 26
- ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С АХАЛАЗИЕЙ КАРДИИ ПОСЛЕ ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ЭЗОФАГОКАРДИОМИОТОМИИ ПО ГЕЛЛЕР С ФУНДОПЛИКАЦИЕЙ ПО ДОР
Цеймах Е.А., Ганков В.А., Багдасарян Г.И., Андреасян А.Р., Масликова С.А. 33
- СВОЕОБРАЗИЕ ДЕБЮТА И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ
Скударнов Е.В., Колесникова О.И., Выходцева Г.И., Григорьевская О.А., Скударнова А.П., Малюга О.М., Котовицкова Т.А. 39
- СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ
Ахметжанова Д.О., Иванова Р.Л. 46
- ПРЕСЕПСИН У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ, ОСЛОЖНИВШЕЙ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19 (ВЫЗВАННУЮ ВИРУСОМ SARS-COV-2)
Титова Е.А., Эйрих А.Р., Титова З.А., Жгут О.Г., Петрова Д.В., Петаева Е.М., Грядунова А.С., Реуцкая Е.М. 54
- Клинический случай**
 ХИРУРГИЧЕСКИЕ СБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19
Жариков А.Н., Лубянский В.Г., Алиев А.Р., Власов К.Е., Шульженко А.Н., Ильин П.И. 60
- Обзор**
 ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДОВ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС
Сукманова И.А., Гордеева Д.С., Пинаева А.С., Губаренко Е.Ю. 67
- Инновационные медицинские технологии**
 СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА
Лемперт А.Р., Логвинова Ю.С., Бычичко Д.Ю., Неведрова О.Е., Кабак В.А., Миронов М.С., Белозерская Г.Г., Сивков А.А., Шаненков И.И., Голубев Е.М., Широкова Т.И. 81
- ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ, СВЯЗАННЫЕ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ УРОВНЯ D-ДИМЕРА И СТАНДАРТИЗАЦИЕЙ ОЦЕНКИ ДАННОГО МАРКЕРА ПРИ ВНУТРИСОСУДИСТОМ СВЕРТЫВАНИИ КРОВИ
Момот А.П., Кудинова И.Ю., Трухина Д.А. 88
- Экспериментальные и клинические исследования**
 ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ ГОТОВНОСТИ К ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖИТЕЛЕЙ РОССИИ
Сорокин М.Ю., Лутова Н.Б., Мазо Г.Э., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Макаревич О.В., Хобейш М.А. 95

| | |
|---|-----|
| ВЛИЯНИЕ СТРЕССОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПСИХИЧЕСКУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ У ЛИЦ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ <i>Шереметьева И.И., Плотников А.В., Докенова С.В., Петрова Л.А.</i> | 104 |
| Краткие сообщения | |
| ВЛИЯНИЕ ФЕНАЗЕПАМА НА АМПЛИТУДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РИТМОВ ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАММ У КРЫС <i>Кан А.В., Приходько В.А., Сысоев Ю.И., Оковитый С.В.</i> | 108 |
| ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГАМК- И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ У ВЗРОСЛОГО ПОТОМСТВА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК <i>Музыка Е.А., Перфилова В.Н.</i> | 112 |
| ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК И ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ИНОТРОПНЫЕ РЕЗЕРВЫ СЕРДЦА АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ УВЕЛИЧЕНИЯ ПРЕДНАГРУЗКИ <i>Кустова М.В., Перфилова В.Н.</i> | 116 |
| Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки» | 120 |

УДК 618.3: 616-053.31: 616.15

DOI 10.31684/25418475-2021-4-5

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ ТЯЖЕЛОЙ ФОРМЫ ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО ПРИ РЕЗУС-ИЗОИММУНИЗАЦИИ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Алтайский краевой клинический перинатальный центр, г. БарнаулДударева Ю.А.¹, Корчагина А.В.², Гурьева В.А.¹, Щанова Е.Н.¹

Резюме: Проблема резус - изоиммунизации и рождение ребенка с тяжелой гемолитической болезнью остается актуальной и в настоящее время. На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют четкие анамнестические и лабораторные данные, позволяющие прогнозировать развитие тяжелой формы гемолитической болезни плода по резус-фактору. Целью исследования явилось определение неблагоприятных маркеров формирования тяжелых форм гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-изоиммунизации.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное одномоментное поперечное исследование, которое включало обследование 21 пары - новорожденный и мать. Основную группу составили 8 пар - новорожденный и мать, с тяжелой формой гемолитической болезни плода и новорожденного, получившим внутрисосудистое и\или заменное переливание крови. В группу сравнения вошли 13 пар - новорожденный и мать, с легкой и средней степенью тяжести гемолитической болезни плода и новорожденного. Изучена медицинская документация, которая включала оценку ведения пациенток, результатов обследования, состояния новорожденных.

Результаты и обсуждение: основными прогностическими маркерами наиболее неблагоприятного течения гемолитической болезни плода/новорожденного (ГБП/Н) явились: кесарево сечение в анамнезе, увеличивающее риск формирования тяжелых форм гемолитической болезни в 2,55 раза (RR=2,55; 95% ДИ 3,02–1,63; p=0,001). Среди лабораторных предикторов: исходный уровень титра антител 1:8 до 1:64 уменьшает риск развития тяжелых форм в 2,75 раза (RR=2,75; 95% ДИ 2,13–3,37; p=0,001), в то же время титр антител 1:256-1:512 и выше является прогностически неблагоприятным в плане формирования тяжёлых форм гемолитической болезни, так как повышает риск практически в 4,0 раза (RR=4,17; 95% ДИ 3,63–4,71; p=0,001). Оценка прогностического значения уровня антител перед родоразрешением показала, что титр 1:1024 и выше, повышает риск развития тяжелых форм ГБП/Н в 3,33 раза (RR=3,33; 95% ДИ 2,77–3,89, p=0,001).

Заключение: Основными прогностическими маркерами тяжелого течения ГБП/Н являются: оперативные вмешательства во время беременности, наличие перинатальных потерь; уровень титра антител при первом обследовании 1:256-1:512 и выше, а перед родоразрешением 1:1024 и выше.

Ключевые слова: беременность, гемолитическая болезнь, новорожденный, плод.

PROGNOSTIC MARKERS FOR THE FORMATION OF SEVERE HEMOLYTIC DISEASE OF THE FETUS AND NEWBORN IN RHESUS-ISOIMMUNIZATION

¹Altai State Medical University, Barnaul²Altai Krai Clinical Perinatal Center, BarnaulU.A. Dudareva¹, A.V. Korchagina², V.A. Gurieva¹, E.N. Shchanova¹

Summary: The problem of rhesus-isoimmunization and the birth of a child with severe hemolytic disease remains current. To date, the available literature lacks clear anamnestic and laboratory data to predict the development of a severe form of fetal hemolytic disease by Rhesus factor. The purpose of the study was determination of adverse markers of heavy forms formation hemolytic disease of the fetus and newborn in rhesus-isoimmunization.

Materials and methods: A retrospective one-step cross-sectional study was conducted, which included an examination of 21 couples - a newborn and a mother. The main group was 8 pairs - newborn and mother, with a severe form of hemolytic disease of the fetus and newborn, who received intravascular and\or replacement blood transfusion. The comparison group included 13 pairs - a newborn and a mother, with a mild to moderate degree of hemolytic disease of the fetus and newborn. Medical documentation was studied, which included an assessment of the management of patients, the results of the examination, and the condition of newborns.

Results and discussion: the main prognostic markers of the most unfavorable course of fetal/newborn hemolytic disease were a history of caesarean section, increasing the risk of severe forms of hemolytic disease by 2.55 times (RR = 2.55; 95% DI 3.02-1.63; p=0,001). Among laboratory predictors: the initial level of antibody titer 1:8 to 1:64 reduces the risk of developing severe forms by 2.75 times (RR = 2.75; 95% DI 2.13-3.37; p = 0,001), at the same time, the antibody titer 1: 256-1: 512 and higher is prognostically unfavorable in terms of the formation of severe forms of hemolytic disease, since it increases the risk by almost 4.0 times (RR = 4.17; 95% DI 3.63-4.71; p=0,001). Evaluation of the predictive value of antibody levels before delivery showed that titer 1:1024 and higher increases the risk of developing severe forms of HDN by 3.33 times (RR = 3.33; 95% DI 2.77-3.89, p = 0.001).

Conclusion: The main prognostic markers of the severe course of HDN are: operative interventions during pregnancy, the presence of perinatal losses; antibody titer level at the first examination 1: 256-1: 512 and higher, and before delivery 1:1024 and higher.

Keywords: pregnancy, hemolytic disease, newborn, fetus.

При несовместимости крови матери и плода по антигенам системы Резус, у sensibilizированных беременных, появляются IgG-антитела, вследствие вторичного иммунного ответа, что и приводит к резус-изоиммунизации, которая не всегда указывает на формирование гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБП/Н) и тем более степень ее тяжести [1,2]. Особенно неблагоприятным для прогноза здоровья новорожденных и как одна из причин перинатальной смертности, является тяжелая форма ГБП/Н. В последние годы в Российской Федерации перинатальная смертность, связанная с гемолитической болезнью плода, составила от 0,1 до 2,5%, при этом в расчете от общей перинатальной смертности - 15-16‰, что несколько выше, чем в Европейских странах [3,4,5]. Основными общепринятыми факторами риска развития ГБП/Н при резус-изосенсибилизации являются: гемотрансфузия без учета резус-принадлежности женщины, осложненное течение беременности, рождение детей с ГБН [1,6]. На сегодняшний день, в доступной литературе, нет четко установленных предикторов наиболее тяжелой формы гемолитической болезни плода/новорожденного, отсутствуют пороговые значения титра антител, при котором, как правило, развиваются тяжелые формы ГБП/Н. Именно при тяжелой форме, в случае отсутствия своевременно проведенного внутрисосудистого переливания ЭМОЛТ (эритроцитная масса, обедненная лейкоцитами и тромбоцитами), как правило наблюдается неблагоприятный перинатальный исход.

Целью исследования явилось определение дополнительных прогностически неблагоприятных маркеров формирования тяжелых форм гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-изоиммунизации.

Материалы и методы.

Проведено ретроспективное одномоментное поперечное исследование на базе КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» (г. Барнаул) в 2020-2021гг., которое включало обследование 21 пары: новорожденный - мать.

В исследование вошли 42 человека. Основную группу составили 8 пар - новорожденный и мать, с подтвержденным диагнозом тяжелая форма ГБП/Н, обусловленная несовместимостью крови матери и плода по резус-фактору.

В группу сравнения вошли 13 пар - новорожденный и мать, с подтвержденным диагнозом легкая и средняя степень тяжести ГБП/Н, обусловленная несовместимостью крови матери и плода по резус-фактору.

Критериями включения в основную группу были: информированное добровольное согласие на участие в исследовании, одноплодная беременность, плоды и новорожденные имели тяжелую форму ГБ с внутриматочным внутрисосудистым переливанием отмытых лейкофильтрованных эритроцитов донора (ЭМОЛТ) плоду (от 1 до 4-х раз) и/или заменным переливанием крови новорожденным, наличие анти-RH(D)- антител.

Критерии включения в группу сравнения: информированное добровольное согласие на участие в исследовании, одноплодная беременность, плоды и новорожденные имели легкую форму ГБ без внутриматочного внутрисосудистого переливания ЭМОЛТ плоду и/или заменного переливания крови новорожденным, наличие анти-RH(D)- антител. Новорожденные группы сравнения получали только консервативное лечение.

Критерии исключения из обеих групп: наличие врожденных пороков развития плода и новорожденного, тяжелая экстрагенитальная патология матери, многоплодная беременность, информированный отказ от участия в исследовании.

Группы были сопоставимы по возрасту матерей, соответственно 31,8±5,6 года и 31,6±5,7 года (p>0,05), наличии анти-RH(D)-антител, отсутствии иммунопрофилактики при первой беременности.

Методика исследования

Изучена медицинская документация, которая включала оценку ведения пациенток, результатов обследования, состояния новоро-

жденных на основании анализа историй родов, историй новорожденных, индивидуальных карт беременных и родильниц, включающих полный комплекс общеклинического, лабораторного, результатов функциональных методов исследования. В процессе исследования прицельно изучались особенности клинко-анамнестических данных, динамика титра антител. Ультразвуковое исследование, включающее фетометрию и доплерометрию плодово-плацентарного кровотока, выполняли на аппарате экспертного класса «General Voluson E 10» (GE, США). В качестве основного неинвазивного метода диагностики анемии плода при резус-изосенсибилизации является определение кровотока в средней мозговой артерии плода [1,2]. Оценивалась пиковая систолическая скорость (V_{sis}) в см/сек в средней мозговой артерии (СМА) плода при беременности 20-35 недель, как один из критериев выбора инвазивного лечебно - диагностического метода [1,2]. Известно, что увеличение скорости кровотока в средней мозговой артерии более 1,5 МоМ, указывает на высокую вероятность тяжелой анемии плода и требует проведения инвазивных лечебно - диагностических методов исследования, особенно этот метод информативен до 35-36 недель [2]. Лабораторные методы включали определение аллоиммунных антиэритроцитарных антител, анти -D антител с использованием методики агглютинации в геле.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., USA), статистического процессора IBM SPSS 21. Проверка на тип распределения проводилась с использованием теста Шапиро-Уилка. Количественные признаки X , имеющие нормальное распределение, представлены в виде среднее значение (M) \pm стандартное отклонение, не имеющие нормального распределения – в виде медианы (M_e), минимального (min) и максимального значения (max). Относительные величины представлены в виде процентных долей. Количественные признаки, прошедшие проверку на соответствие нормальному распределению, сравнивались между собой с применением двухвыборочного t -теста. При отсутствии признаков нормального распределения, использовалось сравнение групп по критерию Манна-Уитни. Оценка значимости представленных величин проводилась с использованием построения таблиц сопряженности 2×2 , применялся точный двусторонний критерий Фишера. Проводилась оценка относительного риска (RR), значение границ доверительного интервала (95%ДИ) на основании двухвходовых таблиц (по общепринятым формулам расчета). Различия, принимались как статистически значимые, при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

Первым критерием для изучения, как одного из факторов риска тяжелого течения ГБП/Н при резусе - изосенсибилизации, стал паритет беременности. Первородящих женщин в сравниваемых группах не было. В среднем в основной группе у пациенток было 3 беременности (Me 3,3, min 2, max 4), родов 2 (Me 2,2; min 1, max 3), в группе сравнения 5 (Me 4,6, min 2, max 8), родов - 3 (Me 2,8; min 1, max 4), показатели значимо не различаются в сравниваемых группах ($p > 0,05$).

Репродуктивные потери у женщин основной и группы сравнения были сопоставимы, при расчете на общее количество беременностей, составили в основной группе - 30,0% случаев (из них самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель в 5,0%, медицинские аборт в 20,0%, неразвивающаяся беременность у 5,0% женщин). Соответственно, в группе сравнения репродуктивные потери составили 29,7% ($p=0,9375$) (из них самопроизвольное прерывание беременности до 22 недель в 9,4% ($p=0,7432$), медицинские аборт в 6,3% случаев, неразвивающаяся беременность у 7,8% женщин ($p=0,6368$). Преждевременные роды в анамнезе наблюдались в 5,0% случаев у пациенток основной группы и 6,3% случаев в группе сравнения ($p=0,9811$). Срочные роды выявлены в 35,0% случаев у пациенток основной группы, в группе сравнения 29,7% ($p=0,9375$).

Дополнительным фактором, увеличивающим риск изоиммунизации, являются различные оперативные вмешательства при предыдущих беременностях, при которых происходит дополнительная фето-материнская трансфузия. Так, у пациенток основной группы 37,5% - оперативный способ родоразрешения путем кесарева сечения, в сравниваемой группе - 7,7% ($p=0,035$).

Перинатальные потери неясной этиологии или связанные с ГБП/Н выявлены в анамнезе у 2 пациенток (25,0%) основной группы, в контрольной группе перинатальных потерь не было ($p=0,1330$).

Подтвержденный факт изосенсибилизации по резус фактору и формирование ГБП/Н в основной группе у 2 пациенток (25,0%), в группе сравнения у 3 (23,1%; $p=0,657$), т.е. пациентки, родившие детей с ГБ легкой и тяжелой степенью тяжести, в анамнезе практически с одинаковой частотой имели факт изосенсибилизации и рождения ГБП/Н.

Проводя анализ уровня титра антител исходного и перед родоразрешением, показано, что в группе сравнения, с более легким течением ГБП/Н - в 2,3 раза больше женщин (84,6%; $p=0,001$) с исходным титром антител 1:8 до 1:64, при этом в основной группе, с тяжелым течением ГБП/Н такой титр имели лишь 37,5 %

женщин (табл. 1). Перед родоразрешением все женщины основной группы имели титр антигенов выше 1:256 (100,0%), при этом титр 1:1024 и выше выявлен у 62,5% женщин, в отличие от этого, в группе сравнения лишь 15,4% жен-

щин имели высокий титр ($p=0,001$). Как показано в таблице, практически 84,6% женщин с легким и среднетяжелым течением ГБП/Н имели титр 1:4 до 1:128 к моменту родоразрешения.

Таблица 1

Степень тяжести ГБП/Н в зависимости от титра антител при первом обследовании и перед родоразрешением

| Титр антител при первом обследовании | ГБП/Н тяжелой степени (n=8) Абс/отн.% | ГБП/Н легкой и средней степени тяжести (n=13) Абс/отн.% | p | Титр антител при обследовании перед родоразрешением | ГБП/Н тяжелой степени (n=8) Абс/отн.% | ГБП/Н легкой и средней степени тяжести (n=13) Абс/отн.% | p |
|--------------------------------------|---------------------------------------|---|-------|---|---------------------------------------|---|--------|
| 1:4-1:32 | 2(25,0%) | 9(69,2%) | 0,064 | 1:4-1:32 | - | 5(38,5%) | 0,138 |
| 1:64 | 1 (12,5%) | 2 (15,4%) | 0,684 | 1:64 | - | 1(7,7%) | 0,802 |
| 1:128 | - | 1(7,7%) | 0,619 | 1:128 | - | 5(38,5%) | 0,138 |
| 1:256 и выше, из них: | 5 (62,5%) | 1(7,7%) | 0,014 | 1:256 и выше, из них: | 8 (100%) | 2(15,4%) | 0,0002 |
| -1:256-1:512 | 4(50,0%) | 1(7,7%) | 0,048 | 1:256-1:512 | 3 (37,5) | 1(7,7%) | 0,133 |
| -1:1024 и более | 1(12,5%) | - | 0,381 | 1:1024 и более | 5 (62,5%) | 1(7,7%) | 0,0139 |

Выявлено, что у 75,0% пациенток основной группы кровотоков в СМА соответствовал зоне А, что потребовало внутрисосудистого переливания крови плоду (в среднем частота внутриутробного переливания составила 2,2 раза (1-4 переливаний). В группе сравнения кровотоков соответствовал зоне В и С у всех женщин, как во время беременности, так и перед родоразрешением ($p=0,01$). Пиковая систолическая скорость (V_{sis}) в СМА плодов, в среднем у пациенток основной группы составила $74,5 \pm 15,7$ см/сек, в группе сравнения - $56,4 \pm 16,4$ см/сек ($p=0,01$).

Срок родоразрешения составил в основной группе $35,2 \pm 3,4$, в группе сравнения $36,8 \pm 2,4$ нед, ($p>0,05$), при этом в основной группе в 2,7 раза чаще родоразрешали оперативным путем (соответственно 62,5 и 23,1%; $p=0,001$).

При оценке относительного риска развития тяжелой формы ГБП/Н, в зависимости от различных факторов, показано, что кесарево сечение в анамнезе, как факт дополнительной фетоматеринской трансфузии увеличивает риск формирования тяжелых форм ГБП/Н в 2,55 раза ($RR=2,55$; 95% ДИ 1,63-3,02, $p=0,001$). Перинатальные потери неясной этиологии и/или связанные с потерями вследствие ГБП/Н в анамнезе увеличивают риск возникновения тяжелых форм в 3,0 раза ($RR=3,0$; 95% ДИ 2,66-3,34, $p=0,001$). Оценка влияния титра антител, как фактора риска тяжелого течения ГБП/Н показала, что при беременности исходный уровень

титра антител 1:8 до 1:64 уменьшает риск развития тяжелых форм в 2,75 раза ($RR=2,75$; 95% ДИ 2,13-3,37, $p=0,001$), в то же время титр антител 1:256-1:512 и выше является прогностически неблагоприятным в плане формирования тяжелых форм ГБП/Н, так как повышает риск практически в 4,0 раза ($RR=4,17$; 95% ДИ 3,63-4,71, $p=0,001$). Оценка прогностического значения уровня антител перед родоразрешением показала, что титр 1:1024 и выше повышает риск развития тяжелых форм ГБП/Н в 3,33 раза ($RR=3,33$; 95% ДИ 2,77-3,89, $p=0,001$).

Таким образом, определение титра антител и уровень антител, согласно имеющимся данным, не всегда позволяет достоверно установить наличие и степень тяжести ГБП/Н [1-4], однако, в нашем исследовании, которое имеет определенные ограничения в связи с не очень большой выборкой, показано, что тяжелые формы ГБП/Н, требующие внутриутробного или заменного переливания крови, чаще возникают у женщин с оперативным родоразрешением в анамнезе, имеющих перинатальные потери и с титром антител при взятии на диспансерный учет 1:256-1:512 и выше, а перед родоразрешением 1:1024 и выше.

С целью изучения особенностей протекания раннего неонатального периода у сравниваемых групп были изучены такие критерии, как: вес при рождении, форма ГБН, а также

клинические показания крови – гемоглобин и билирубин.

В основной группе среди изученных клинических случаев ГБН, анемическая форма встречалась в 3,0 раза чаще, чем желтушная ($p=0,003$).

В группе сравнения преобладала желтушная форма ($p=0,003$), отёчной формы у новорожденных ни в одном из случаев диагностировано не было (рисунок).



Рисунок – Формы гемолитической болезни новорожденного в сравниваемых группах (%)

Примечание: различия между сравниваемыми группами статистически значимы ($p=0,003$).

Средний вес в основной группе составил 2631,7 г (Ме 2631,7; min 2080, max 3100). В группе сравнения вес на первый день жизни составил 3350,8 г (Ме 3350,8г; min 2900, max 4040 г), что значимо выше, чем в основной группе ($p=0,035$).

Минимальное значение гемоглобина у новорожденных было отмечено на 6 сутки. В основной группе уровень гемоглобина составил 116,0 г/л (Ме 116,0, min 77,0, max 165,0), в группе сравнения - 164,0 г/л (Ме 164,0, min 115,0, max 213,0) ($p=0,015$).

Среднее значение билирубина в первые сутки в норме лишь у группы сравнения, в которой гемолитическая болезнь протекала в легкой и средней форме, данный показатель составил - 82,7 мкмоль/л (Ме 82,7, min 37,5, max 280,0), в основной группе 131,2 мкмоль/л (Ме 131,2, min 91,4, max 172,6) ($p=0,035$). Все дети с легкой и среднетяжелой ГБН выписаны домой, а новорожденные основной группы переведены на второй этап выхаживания. В дальнейшем приводится клинический случай ГБП, со своевременным проведенным внутрисосудистым переливанием крови плоду в КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» при отечной форме ГБП, после рождения которого, признаки отечной формы отсутствовали.

Клинический случай

Пациентка К, 32 лет. Беременность вторая, в анамнезе антенатальная гибель плода в 24 не-

дели. Соматический и гинекологический анамнез не отягощен. На диспансерном учете по беременности с 8 недель. В скрининговые сроки проведены ультразвуковые исследования в 13 и 21,0 недель - без особенностей. В 25 недель выявлен гестационный сахарный диабет, диетотерапия. Определение антиэритроцитарных (антирезусных) антител: в 25 недель титр антител 1:64, в связи с чем, была направлена на УЗИ плода. По результатам которого обнаружены УЗ - признаки отечной формы гемолитической болезни плода, скоростные показатели кровотока в СМА в зоне А, КФИ -0,60. Пациентка экстренно госпитализирована с целью внутриутробного внутрисосудистого переливания крови. В результате диагностического кордоцентеза установлена анемия тяжелой степени, Hb-27 гл, Ht-8,0, проведено внутриутробное внутрисосудистое переливания крови (ЭМОЛТ) плоду. За время беременности трижды проведены процедуры внутриутробного переливания крови ЭМОЛТ и альбумин 20%, что позволило пролонгировать беременность до 34 недель. Пациентка родоразрешена абдоминальным путем в 34,1 недель в связи с дородовым излитием околоплодных вод, титр антиэритроцитарных (антирезусных) антител перед родоразрешением составил 1:8192. Родилась недоношенная девочка 2570 гр, 45 см с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов, Hb-158 гл, Ht-42. Таким образом, пренатальные вмешательства позволили пол-

ностью корректировать отечную форму гемолитической болезни плода. В период новорожденности основными симптомами выступали дыхательные и неврологические расстройства, обусловленные недоношенностью. К двадцатым суткам отмечено снижение гемоглобина до 77 г\л, что потребовало заменного переливания крови новорожденному, на двадцать четвертые сутки ребенок выписан домой.

Заключение

1. Наличие перинатальных потерь, оперативное вмешательство во время беременности в анамнезе, повышает риск развития тяжелых форм ГБП/Н.

2. Показано, что исходный титр антител 1:256-1:512 при взятии на диспансерный учет и выше является прогностически неблагоприятным в плане формирования тяжелых форм ГБП/Н, так как повышает риск практически в 4,0 раза ($p=0,001$).

3. Перед родоразрешением титр 1:1024 и выше повышает риск развития тяжелых форм ГБН в 3,33 раза ($p=0,001$).

4. Среди новорожденных с тяжелой формой ГБН преобладала анемическая форма.

5. Профилактика резус-сенсibilизации путем введения антирезус-иммуноглобулина всем первобеременным с резус-отрицательной кровью, позволяет избежать проблемы ГБП/Н и выполнить женщине ее репродуктивные планы, а самое главное избежать репродуктивных потерь.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Резус-изоиммунизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации. ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). Москва; 2020. URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2020/KR_596_rezus_izoim.pdf.

2. Кравченко Е.Н., Ожерельева М.А., Кукина Л.В. Неинвазивный метод прогнозирования гемолитической болезни плода. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2017;62(2):39-44. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-39-44

3. Керимова Э. А., Путилова Н. В., Кинжалова С. В., Чистякова Г. Н. Динамика показателей врожденного и адаптивного иммунитета у плодов с гемолитической болезнью, обусловленной резус-конфликтом, перенесших однократное внутриутробное внутрисосудистое переливание крови. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018;18(1):15-18. doi: 10.17116/rosakush201818115-18

4. Смирнова А.А., Конопляников А.Г., Караганова Е.Я. Многократные внутриутробные

переливания крови при резус-сенсibilизации и тяжелых формах гемолитической болезни плода. Российский вестник акушера-гинеколога. 2021; 21(1): 61-68.

5. Urgessa F., Tsegaye A., Gebrehiwot Y., Birhanu A. Assessment of fetomaternal hemorrhage among rhesus D negative pregnant mothers using the kleihauer-betke test (KBT) and flow cytometry (FCM) in Addis Ababa, Ethiopia. BMC Pregnancy Childbirth. 2014;14(1):358. doi:10.1186/1471-2393-14-358

6. Федченко М.В., Масленникова Ю.С. Тактика ведения беременности при гемолитической болезни плода. Пермский медицинский журнал. 2020; XXXVII(6): 71-80.

References:

1. Resus-izoimmunizaciya. Gemolitieskaya bolezn' ploda. Clinical recommendations. LLC "Russian Society of Obstetricians and Gynecologists" (ROAG). Moscow; 2020. (in Russ). URL: https://www.dzhmao.ru/spez/klin_recom/akushGinekol/2020/KR_596_rezus_izoim.pdf.

2. Kravchenko E.N., Ozherelyeva M.A., Kuklina L.V. A noninvasive method for the prediction of fetal hemolytic disease. Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii. 2017; 62(2): 39-44 (in Russ). doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-2-39-44

3. Kerimova E.A., Putilova N.V., Kinshalova S.V., Chistyakova G.N. Changes in innate and adaptive immunity indicators in the fetuses with hemolytic disease caused by Rh incompatibility, who have undergone a single intrauterine intravascular blood transfusion. Rossijskij vestnik akushera-ginekologa. 2018;18(1):15-18. (in Russ). doi: 10.17116/rosakush201818115-18

4. Smirnova A.A., Konoplyannikov A.G., Karaganova E.Ya. Multiple intrauterine blood transfusions for resensitisation and severe forms of fetal hemolytic disease. Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. 2021; 21(1): 61-68. (in Russ).

5. Urgessa F., Tsegaye A., Gebrehiwot Y., Birhanu A. Assessment of fetomaternal hemorrhage among rhesus D negative pregnant mothers using the kleihauer-betke test (KBT) and flow cytometry (FCM) in Addis Ababa, Ethiopia. BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14(1): 358. doi: 10.1186/1471-2393-14-358

6. Fedchenko M.V., Maslennikova Yu.S. Pregnancy management tactics in fetal hemolytic disease. Literature review. Permskij medicinskij zhurnal. 2020; XXXVII (6): 71-80 (in Russ).

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Дударева Юлия Алексеевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.

656038, Россия, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40
 E-mail: julia.dudareva@mail.ru
 Тел.: +7 (3852) 566-946, 6051
 ORCID iD 0000-0002-9233-7545

Информация об авторах

Корчагина Анна Викторовна, врач ультразвуковой диагностики Центра антенатальной охраны плода КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр», Барнаул.
 656045, Россия, г. Барнаул, ул. Фомина, д. 154.
 ORCID iD 0000-0001-7936-2490.

Гурьева Валентина Андреевна, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ
 656038, Россия, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40
 E-mail: vгурьева@yandex.ru
 Телефон: +7 (3852) 689-622

Щанова Екатерина Николаевна, студентка 1 курса института педиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России
 656038, Россия, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40
 E-mail: julia.dudareva@mail.ru
 Тел.: +7 (3852) 566-946

Contact information

Author responsible for correspondence: Dudareva Yulia Alekseevna, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with the Course of Advanced Training of the ASMU, Ministry of Health of Russia, Barnaul.
 Russia, 656038, Barnaul, 40 Lenina str.
 E-mail: julia.dudareva@mail.ru
 Tel.: +7 (3852) 566-946, 6051
 ORCID iD 0000-0002-9233-7545

Authors' information

Korchagina Anna Viktorovna, Ultrasound diagnostician of the Center for Antenatal Fetal Protection, Altai Krai Clinical Perinatal Center, Barnaul.
 Russia, 656045, Barnaul, 154 Fomina str.
 ORCID iD 0000-0001-7936-2490.

Gurieva Valentina Andreevna, Professor, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Advanced Professional Training, Altai State Medical University, Ministry of Health Care of the Russian Federation
 Russia, 656038, Barnaul, 40 Lenina str.
 E-mail: vgurjeva@yandex.ru
 Phone: +7 (3852) 689-622

Shchanova Ekaterina Nikolayevna, 1st year student, Institute of Pediatrics, Russian Ministry of Health, Barnaul
 Russia, 656038, Barnaul, 40 Lenina str.
 E-mail: julia.dudareva@mail.ru
 Tel.: +7 (3852) 566-946

Поступила в редакцию 15.10.2021

Принята к публикации 07.11.2021

Для цитирования: Дударева Ю.А., Корчагина А.В., Гурьева В.А., Щанова Е.Н. Прогностические маркеры формирования тяжелой формы гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-изоиммунизации. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 5-11.

Citation: Dudareva U.A., Korchagina A.V., Gurieva V.A., Shchanova E.N. Prognostic markers for the formation of severe hemolytic disease of the fetus and newborn in rhesus-isoimmunization. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 5-11. (In Russ.)

УДК 618.396-08-039.71

DOI 10.31684/25418475-2021-4-12

РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С ЛИЧНЫМ АНАМНЕЗОМ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

¹Медицинский институт Российского университета дружбы народов, г. Москва

²ФГБУ «Поликлиника №1» Управления делами Президента РФ, г. Москва

Соловьева А.В.¹, Оленев А.С.¹, Кузнецова О.А.¹, Хапова Т.В.²

Женщины, родившие преждевременно, по сравнению с родившими в срок, имеют более поздний репродуктивный возраст, высокую частоту экстрагенитальной патологии за счет болезней ЛОР-органов, эндокринопатий, ОРВИ, что сопровождается нарушениями менструального цикла и микробиоценоза влагалища. Комплексная реабилитация женщин с личным анамнезом преждевременных родов, включающая, наряду с коррекцией соматической патологии, гормональную терапию препаратами прогестерона и комбинированными оральными контрацептивами, предупреждает прогрессирование расстройств репродуктивной системы и экстрагенитальных заболеваний. Дифференцированная прегравидарная подготовка, направленная на общее оздоровление с учетом выявленных факторов риска и формирование полноценного эндометрия, позволяют доносить беременность 73% женщин группы высокого риска по преждевременным родам и, тем самым, улучшить перинатальные исходы.

Ключевые слова: реабилитация, преждевременные роды, прегравидарная подготовка, беременность.

REHABILITATION AND PRE-PREGNANCY PREPARATION OF PATIENTS WITH A PERSONAL HISTORY OF PRETERM BIRTH

¹Medical Institute of the Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

²Polyclinic No.1 of the Russian Presidential Administration, Moscow

A.V. Solovyova¹, A.S. Olenov¹, O.A. Kuznetsova¹, T.V. Khapova²

Women with a history of preterm compared with patients with term deliveries have advanced reproductive age, high rates of somatic pathology, primarily because of otolaryngological diseases, endocrinopathies and acute respiratory viral infection, which are accompanied by menstrual cycle disorders and vaginal dysbiosis. Complex rehabilitation of women after preterm deliveries, accompanied by correcting somatic pathology, hormonal therapy with progesterone and combined oral contraceptives administration, prevents the progression of reproductive system disorders and somatic diseases. Targeted preconception counseling aimed at general recovery, with the correction of personal risk factors and the formation of normal endometrium, allows prolonged pregnancy to full term gestation in 73% of women with a history of preterm birth and to improve perinatal outcomes as a result.

Keywords: rehabilitation, premature birth, pre-conceptual preparation, pregnancy.

Низкий уровень здоровья женщин репродуктивного возраста выявляет чрезвычайную ценность каждой желанной беременности [1]. Целенаправленная профилактика возможных акушерских осложнений является наиболее эффективным путем снижения репродуктивных потерь [2]. Одной из приоритетных задач современной медицины является реабилитация женщин после ранних репродуктивных потерь (привычного выкидыша, неразвивающейся беременности) и преждевременных родов (ПР) путем совершенствования диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, проводимых на прегравидарном этапе [3,4], так как воздействовать на факторы риска во время беременности практически невозможно [5,6].

Учитывая актуальность реабилитационных мероприятий после неблагоприятных перинатальных исходов, целью исследования явилась

разработка программы оздоровления женщин после преждевременных родов на основе состояния их здоровья.

Материал и методы

Объектом настоящего исследования стали 49 родильниц после окончания лактационного периода: 29 женщин после преждевременных родов (I группа) и 20 пациенток после срочных родов (II группа). Критериями исключения из исследования явились пациентки с многоплодием, пороками развития плода, внутриутробной гибелью плода. Данная работа выполнена за период 2013-2016 гг. на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Российского университета дружбы народов (заведующий кафедрой – деятель науки РФ, д.м.н., профессор В.Е. Радзинский). Все женщины были родоразрешены в ро-

дильном доме №25 ГБУЗ ГКБ №1 (зам. главного врача по акушерству и гинекологии к.м.н. М.А. Оленева) и филиале №2 ГБУЗ ГКБ №24 (заведующий филиалом №2 – к.м.н. А.С. Оленев). Разработанная нами программа обследования в соответствии с поставленной целью включала в себя оценку медико-социальных факторов, нюансы течения беременности, преждевременных родов, пуэрперия, исходы у недоношенных новорожденных, объем и качество послеродовых реабилитационных мероприятий у женщин, родивших преждевременно, но в будущем вновь заинтересованных в продолжении репродуктивной функции. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГАОУ ВПО РУДН. Все пациентки дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистический анализ полученных данных проводился при помощи программного обеспечения IBM SPSS Statistics 23,0.

Количественные переменные представлены в виде $M \pm m$. Для их сравнения использовался критерий Манна-Уитни. Качественные переменные представлены в виде абсолютных и относительных значений (n%). Для их сравнения использовался критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса на непрерывность при сравнении малых величин. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст пациенток, поступивших под наблюдение, колебался от 18 до 41 года. Старше были женщины, родившие преждевременно, по отношению к пациенткам II группы: средний возраст составил $29,3 \pm 1,2$ лет и $27 \pm 1,5$ лет соответственно ($p < 0,05$). Частота никотиновой зависимости у пациенток I, II групп была идентичной: 10,3% и 15,0% ($p = 0,96$). Трудовая занятость обследованных женщин представлена в табл. 1.

Таблица 1

Профессиональная занятость обследованных женщин (n%)

| Группы | n | Служащие | Домохозяйки | Учащиеся | Совмещающие работу и учебу |
|--------|----|----------|-------------|----------|----------------------------|
| I | 29 | 18/62,2 | 8/27,5 | 2/6,8 | 1/3,6 |
| II | 20 | 16/81,0 | 3/15,0 | 1/4,0 | 0 |

Примечание: различия между группами недостоверны ($p > 0,05$)

Анализ профессиональной принадлежности, как видно из табл. 1, не выявил достоверных различий между группами обследованных женщин.

Почти у всех женщин после ПР 28 (95,3%) были выявлены экстрагенитальные заболевания, в то время как среди родивших в срок они были обнаружены у 15 (75,0%) ($p = 0,06$). Данные представлены в табл. 2. Женщины, родившие преждевременно, чаще имели респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) и болезни ЛОР-органов ($\chi^2 = 5,5$, $p = 0,01$), а также тенденцию к росту частоты аутоиммунных тиреоидитов ($p = 0,051$) при идентичной частоте

и структуре прочих соматических болезней. У 8 (16,3 %) женщин после преждевременных родов, страдающих ожирением, в биохимическом анализе крови с оценкой глюкозного профиля выявлено повышение концентрации глюкозы (средний показатель - $8,38 \pm 0,35$ ммоль/л); уровень инсулина составил $11,2 \pm 2,2$ мкЕд/мл, НОМА- IR - $4,17 \pm 1,75$, тогда как у женщин после своевременных родов ожирение не встречалось, а уровень глюкозы был в пределах физиологической нормы (в среднем $5,2 \pm 0,2$ ммоль/л), концентрация инсулина - в среднем $8,2 \pm 0,75$ мкЕд/мл, НОМА- IR - $1,9 \pm 0,3$ ($p < 0,05$).

Таблица 2

Структура и частота экстрагенитальной патологии в группах сравнения

| Группы | | Экстрагенитальные заболевания | Артериальная гипертензия | Болезни почек, мочевыделительной системы | Болезни органов пищеварения | Ожирение | ОРВИ, хронический тонзиллит | Аутоиммунный тиреоидит | Болезни органов дыхания | Анемия |
|--------|---|-------------------------------|--------------------------|--|-----------------------------|----------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|--------|
| | | I | n | 27 | 3 | 5 | 7 | 4 | 29 | 5 |
| | % | 95,3 | 10,3 | 17,2 | 24,1 | 13,8 | 100* | 17,2 | 0 | 3,4 |
| II | n | 15 | 0 | 5 | 4 | 0 | 15 | 0 | 1 | 1 |
| | % | 75,0 | 0 | 25,0 | 20,0 | 0 | 75,0 | 0 | 5,0 | 5,0 |

Примечание: *достоверность различий по отношению ко II группе ($p < 0,05$)

Оценка репродуктивного анамнеза представлена в табл. 3. По паритету пациентки обследованных групп не имели различий. У 12 (41,3%) женщин с ПР и у 7 (35,0%) со срочными родами данной беременности предшествовали

артифициальные аборт (p=0,88). Преждевременные роды в анамнезе не встречались у женщин II группы, в то время как у каждой десятой женщины (10,3%) I группы имелся личный анамнез ПР (p=0,38).

Таблица 3

Акушерско-гинекологический анамнез обследованных женщин (n/%)

| Группы | n | Перво-беременные | Первородящие | Самопроизвольные выкидыши | Артифициальные аборты | Срочные роды | Преждевременные роды |
|--------|----|------------------|--------------|---------------------------|-----------------------|--------------|----------------------|
| I | 29 | 11/37,9 | 8/27,5 | 8/27,5 | 12/41,3 | 10/34,4 | 3/10,3 |
| II | 20 | 8/40,0 | 4/20,0 | 3/15,0 | 7/35,0 | 8/40,0 | 0 |

Примечание: различия между группами недостоверны (p>0,05)

Структура гинекологической заболеваемости представлена в таблице 4. Проведенный анализ позволил найти достоверные различия между исследуемыми группами. Так, 12 (41,3%) женщин I группы имели нарушение менструальной функции, во II группе таковые наблюдали только у 2 (10%) женщин ($\chi^2=4,2$, p=0,03). У каждой второй пациентки с ПР и каждой четвертой со срочными родами были диагностированы воспалительные заболева-

ния органов малого таза (ВЗОМТ) в анамнезе (p=0,06). В единичных случаях были проведены оперативные вмешательства - цистэктомия по поводу эндометриодных кист у 2 (6,8%) и 1 (5%) пациентки в группах I, II соответственно (p=0,73). Бактериальный вагиноз - известный фактор риска ПР - выявлялся в 65,5% случаев у пациенток I группы и не встречался во II группе (p<0,001).

Таблица 4

Структура гинекологических заболеваний у обследованных женщин (n/%)

| Группы | n | Нарушения менструального цикла | ВЗОМТ | Миома матки | Эндометриоз | Дисфункция яичников | Бактериальный вагиноз |
|--------|----|--------------------------------|---------|-------------|-------------|---------------------|-----------------------|
| I | 29 | 12/41,3* | 15/51,7 | 3/10,3 | 2/6,8 | 5/17,2 | 19/65,5* |
| II | 20 | 2/10,0 | 5/25,0 | 1/5,0 | 1/5,0 | 0 | 0 |

Примечание: *достоверность различий по отношению ко II группе (p<0,05)

Забор материала, отделяемого из цервикального канала для бактериологического исследования после завершения лактации произведен у всех обследованных пациенток. Условно-патогенные энтеробактерии (кишечная палочка, фекальный энтерококк) обнаружены у 4 (13,8%) женщин после ПР и у 2 (10,0%) пациенток после срочных родов (p=0,96). В большинстве случаев

инфекция у пациенток после ПР имела смешанный характер, но в 22,4% случаев в цервикальном канале патогенной микрофлоры не выявлено.

Результаты ультразвукового исследования органов малого таза после родов представлены в табл. 5.

Таблица 5

Данные УЗ-сканирования органов малого таза после родов (n/%)

| Группы | n | Увеличение переднезаднего размера | Расширение полости матки | Неоднородность структуры эндометрия | Миома матки | Фолликулярные кисты |
|--------|----|-----------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|-------------|---------------------|
| I | 29 | 5/17,2 | 7/24,1 | 6/20,7 | 4/13,8 | 8/27,6 |
| II | 20 | 0 | 8/40,0 | 3/15,0 | 0 | 3/15,0 |

Примечание: различия между группами недостоверны (p>0,05)

При УЗ-исследовании выявлено увеличение передне-заднего размера матки в 17,2% случаев у пациенток с ПР, что сочеталось с наличием миомы матки у 4 (13,8%) родильниц при отсутствии таковых изменений у женщин II группы, но без достоверных различий ($p=0,14$). Фолликулярные кисты яичников наблюдались почти у каждой третьей (27,6%) пациентки с ПР и каждой седьмой (15,0%) - со срочными родами ($p=0,49$). Расширение полости матки максимально до 0,7 см при УЗ-сканировании наблюдалось одинаково часто у пациенток сравниваемых групп. В единичных случаях - у двух и одной пациенток I, II групп соответственно отмечалась асимметричность расширения полости матки ($p=0,23$). Неоднородность структуры эндометрия: выявление в базальном слое гиперэхогенных образований, наличие пузырьков газа были обнаружены у 6 (20,7%) женщин в I группе и 3 (15,0%) - во II группе ($p=0,89$). Чаще всего наблюдалось сочетание УЗ-критериев, позволявших думать о наличии хронического эндометрита (табл. 5).

При изучении гормонального статуса после окончания лактации у 8 женщин обеих групп обнаружено увеличение уровня пролактина в крови без достоверных различий. Средний уровень пролактина составил в I группе - $600,3 \pm 25,6$ мЕд/л, во второй группе - $457,2 \pm 62,7$ мЕд/л ($p=0,57$). Также в нашем исследовании у 3 (10,3%) женщин после ПР было обнаружено увеличение тестостерона до $3,0$ нмоль/л при отсутствии таковых отклонений во II группе ($p=0,67$). Концентрация гонадотропных гормонов (ТТГ, ФСГ, ЛГ) были в пределах физиологической нормы.

После обследования каждой женщине была предложена индивидуальная программа реабилитации. При нерегулярном менструальном цикле назначались препараты прогестерона во вторую фазу по предложенным схемам: дидрогестерон по 10 мг 2 раза/сут с 16-го по 25-й день цикла или в этой же дозировке с 11-го по 25-й дни цикла. После достижения регулярного менструального цикла пациентки получали комбинированные оральные контрацептивы (КОК) по контрацептивной схеме. Женщинам с фолликулярными кистами назначался дидрогестерон по 20 мг во вторую фазу менструального цикла с переходом на КОК.

Пациенткам с выявленным увеличением количества тестостерона в крови при отсутствии лактации рекомендован гормональный препарат с содержанием 0,035 мг этинилэстрадиола и 2,0 мг ципротерона ацетата.

У половины (55,2%) женщин, родивших преждевременно и имевших УЗ-признаки хронического эндометрита, после назначения КОК отмечены значительные улучшения в ультразвуковой картине: практически в два раза сокра-

тилось количество расширенной полости матки с неоднородностью структуры эндометрия. Назначение КОК способствовало нормализации структуры и функции эндометрия за счет репарации поврежденной ткани и ликвидации вторичных нарушений, а также коррекции метаболических расстройств, восстановления гемодинамики и рецептивности эндометрия [9].

При наличии миомы матки врачебная тактика зависела от размеров и локализации узлов, в связи с чем предлагались разные варианты лечения. При размерах миоматозного узла менее 2 см перорально назначались КОК по схеме или вводился внутриматочный контрацептив с левоноргестрелом с целью стабилизации роста миомы. Контроль УЗИ осуществлялся не менее двух раз в год. При больших размерах узлов (более 4 см) ставился вопрос об оперативном лечении.

Пациенткам с выявленными нарушениями микробиоценоза влагалища разработана тактика лечения, направленная на восстановление работы желудочно-кишечного тракта путем коррекции питания, назначения эу-, пре- и пробиотиков. После местной санации проводилось восстановление уровня pH. Традиционно лечение проводилось в два этапа: устранение специфического возбудителя и нормализация влагалищного биотопа.

Женщинам с экстрагенитальными заболеваниями было предложено пройти обследование у смежных специалистов с учетом нозологии для коррекции поврежденного органа или системы. При избыточной массе тела совместно с эндокринологом были даны рекомендации по питанию. Дополнительно к диете назначался лекарственный препарат диметилбигуанид. В качестве маркера эффективности реабилитационной терапии у этой группы пациенток оценивались два параметра - снижение массы тела и уровень глюкозы в крови.

После курса реабилитационных мероприятий повторную беременность запланировали 36 женщин групп сравнения, остальные ($n=13$) на момент обследования воздержались от реализации репродуктивной функции. В I группе самопроизвольное наступление очередной беременности произошло у 23 женщин. Все они до 20 недель гестации получали прогестероновую поддержку. Исходы представлены на рис. 1, где наглядно показано, что у большинства женщин произошли срочные роды, а у двух опять закончились преждевременно.

Нам представилось интересным провести сравнительную характеристику особенностей течения беременности до и после проведения реабилитационных мероприятий. Данные представлены в табл. 6.

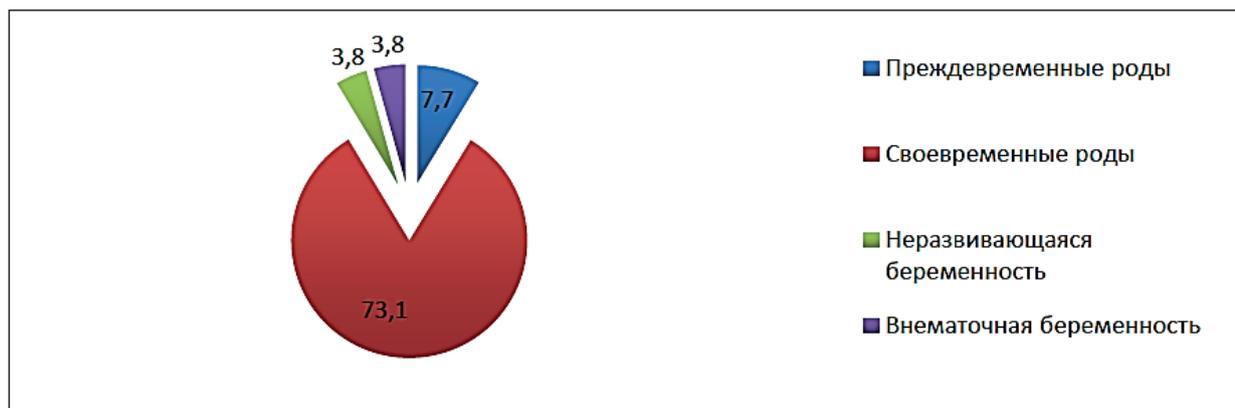


Рисунок 1 - Течение и исход беременностей после реабилитации женщин с ПР, %

Таблица 6
Осложнения беременности у пациенток до и после проведения реабилитационных мероприятий

| Осложнения беременности | Недели беременности | | | |
|-------------------------|------------------------|------|---|------|
| | 22-37/6 | | | |
| | До реабилитации (n=29) | | Спустя 2-3 года после реабилитации (n=23) | |
| | Абс. | % | Абс. | % |
| Угрожающий выкидыш | 7 | 24,1 | 5 | 21,7 |
| Анемия легкой степени | 8 | 27,6 | 11 | 47,8 |
| Инфекции мочевых путей | 1 | 3,4 | – | – |
| ОРВИ | 3 | 10,3 | 4 | 17,4 |
| Вагиниты/вагинозы | 3 | 10,3 | 2 | 8,7 |

Примечание: различия между группами недостоверны ($p > 0,05$)

Из табл. 6 видно, что, несмотря на идентичную частоту гестационных осложнений, частота доношивания беременности после проведения реабилитационных мероприятий достигла рекордных 73% (рис. 1). Наиболее частым акушерским осложнением являлась железодефицитная анемия, по поводу которой пациентки получали гемостимулирующую терапию.

Послеродовой период в 78,3% случаев протекал без осложнений, родильницы вместе с детьми выписаны на 3-4 сутки домой. У остальных женщин пуэрперий осложнился субинволюцией матки.

Нарушению процессов имплантации плодного яйца и плацентации в период эмбриогенеза в современных экономических условиях способствуют низкий индекс здоровья, поздний репродуктивный возраст супругов, высокая частота соматических и гинекологических заболеваний, преимущественно эндокринного и инфекционного генеза. Это приводит к возникновению поздних акушерских осложнений, в том числе к преждевременному завершению беременности, рождению недоношенного и больного ребенка с высоким риском детской инвалидизации [6,7]. Среди медико-социаль-

ных факторов наиболее значимыми являются раннее начало половой жизни, частая смена половых партнеров, незнание способов контрацепции [8], что приводит не только к росту ВЗОМТ, но и прерыванию незапланированной беременности, сопровождающейся травмой эндометрия, гормональным дисбалансом, повышением уровня психологического стресса, что приводит к активизации процессов липидпероксидации и снижению антиоксидантной защиты. Дисфункция эндометрия, возникающая после прерывания беременности, требует дифференцированного подхода к проведению реабилитационных мероприятий [9].

Заключение

Основной причиной акушерских осложнений являются отклонения в состоянии здоровья женщин репродуктивного возраста. В нашем исследовании женщины, родившие преждевременно, по сравнению с родившими в срок, имеют более поздний репродуктивный возраст, высокую частоту экстрагенитальной патологии за счет болезней ЛОР-органов, эндокринопатий, ОРВИ, что сопровождается нарушениями

менструального цикла и микробиоценоза влагалища.

По статистике только 4-7% пациенток проходят реабилитационные мероприятия и/или прегравидарную подготовку после неблагоприятных исходов беременности. Комплексная реабилитация женщин с личным анамнезом преждевременных родов, включающая коррекцию соматической и гинекологической патологии, в нашей работе четко продемонстрировала регресс расстройств репродуктивной системы и компенсацию экстрагенитальных заболеваний. Дифференцированная прегравидарная подготовка, направленная на общее оздоровление с учетом выявленных факторов риска и формирование полноценного эндометрия, позволяют доносить беременность 73% женщин группы риска по преждевременным родам.

Таким образом, формирование групп риска, лечение выявленной соматической и репродуктивной дисфункции, включающей подготовку поврежденного эндометрия – залог успешного зачатия, вынашивания беременности и рождения здорового ребенка.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Репродуктивное здоровье: Учеб. пособ. под. ред. В.Е. Радзинского. М.: РУДН; 2011.
2. Архипова М.П., Хамошина М.Б., Чотчаева А.И., Пуршаева Э.Ш., Личак Н.В., Зулумян Т.Н. Репродуктивный потенциал России: статистика, проблемы, перспективы улучшения. Доктор. Ру. 2013; 79(1):70-74.
3. Айламазян Э.К. и соавт. Акушерство: Национальное руководство под ред. Айламазяна Э.К., Кулакова В.И., Радзинского В.Е., Савельевой Г.М. М.: ГОЭТАР – Медиа; 2013: 366-367.
4. Архангельский В.Н. Рождаемость в современной России и ее возрастная модель: динамика и детерминация. В сб.: Демографическое развитие России: задачи демографической политики и усиления социальной поддержки населения. Материалы Всероссийской научно-практической конференции 19-20 апреля 2011. Москва; 2011.
5. Чотчаева А.И. Профилактика осложненного течения беременности во втором триместре. Автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2013. 19с.
6. Баринов С.В., Ди Ренцо Г.С., Белинина А.А., Колядо О.В., Ремнева О.В. Клинические и биохимические маркеры самопроизвольных преждевременных родов при одноплодной и многоплодной беременности. Журнал медицины матери, плода и новорожденных. 2021; 1:1-6.
<https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1892064>

7. Галецкая Р.А. Демографическое развитие России в первой четверти XXI века и задачи усиления социальной поддержки населения. Проблемы прогнозирования. 2011; 6:120-130. <https://doi.org/10.1134/S1075700711060025>

8. Кулавский Е.В. Кулавский В.А. Актуальные проблемы преждевременных родов в современном акушерстве. Медицинский вестник Башкортостана. 2011; 1(6):49-52.

9. Мотовилова Т.М., Качалина Т.С., Аникина Т.А. Альтернативный подход к лечению больных с хроническим неспецифическим эндометритом. Русский Медицинский журнал. 2013:14с.

References

1. Reproductive Health: Textbook. Ed. by V.E. Radzinsky. M.: RUDN; 2011 (In Russ.)
2. Arkhipova MP, Hamoshina MB, Chotchaeva AI, Purshaeva ES, Lichak NV, Zulumyan TN Reproductive potential of Russia: statistics, problems, prospects for improvement. Doctor. Ru. 2013; 79(1):70-74. (In Russ.)
3. Aylamazyan E.K. et al. Obstetrics: National Guide. Edited by Aylamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinsky V.E., Savelieva G.M. M.: GOETAR-Media; 2013: 366-367 (In Russ.)
4. Arkhangelsky V.N. Fertility in Modern Russia and its Age Model: Dynamics and Determination. In: Demographic development of Russia: the tasks of demographic policy and the strengthening of social support of the population. Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference on April 19-20, 2011. Moscow; 2011 (In Russ.)
5. Chotchaeva A.I. Prevention of complicated pregnancy in the second trimester. Ph.D. in medical sciences. Moscow, 2013:19p. (In Russ.)
6. Barinov SV, Di Renzo GS, Belinina AA, Kolyado OV, Remneva OV Clinical and biochemical markers of spontaneous preterm birth in single and multiple pregnancies. Journal of Maternal, Fetal and Neonatal Medicine. 2021; 1:1-6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1892064> (In Russ.)
7. Galetskaya R.A. Demographic development of Russia in the first quarter of the XXI century and the problems of strengthening social support of the population. Problems of Forecasting. 2011; 6:120-130 (In Russ.)
<https://doi.org/10.1134/S1075700711060025>
8. Kulavskii E.V. Kulavskii V.A. Actual problems of preterm birth in modern obstetrics. Medical Bulletin of Bashkortostan. 2011; 6(1):49-52. (In Russ.)
9. Motovilova T.M., Kachalina T.S., Anikina T.A. Alternative approach to the treatment of patients with chronic nonspecific endometritis. Russian Medical Journal. 2013:14p. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Соловьева Алина Викторовна, доктор медицинских наук,

профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины факультета непрерывного медицинского образования медицинского института Российского университета дружбы народов (ФНМИ МИ РУДН), г. Москва 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Тел. 8(495)787-38-27

E-mail: av_soloveva@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-6711-1563>

Информация об авторах

Оленев Антон Сергеевич, кандидат медицинских наук, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии г. Москвы, заведующий филиалом — «Перинатальный центр» ГБУЗ «Городская клиническая больница №24 ДЗМ», доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины РУДН 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6
Тел. 8(495)787-38-27

E-mail: OlenevAS@zdrav.mos.ru

<http://orcid.org/0000-0001-9632-6731>

Кузнецова Ольга Алексеевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФНМИ МИ РУДН

117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6

Тел. 8(495)787-38-27

E-mail: koa.15@mail.ru

Хапова Татьяна Вячеславовна, кандидат медицинских наук, врач УЗД поликлиники №1 Управления делами Президента РФ

1119002, г. Москва, пер. Сивцев Вражек, 26

Тел. 8(495)620-81-01

E-mail: vasileva_t@mail.ru

Contact information

Author responsible for correspondence: Solovyova Alina Viktorovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia (PFMI MI PFUR), Moscow.

117198, Moscow, Miklukho-Maklaya St., 6

Tel. 8(495)787-38-27

E-mail: av_soloveva@mail.ru

Authors' information

Olenev Anton Sergeevich, Candidate of Medical Sciences, Chief freelance Specialist in Obstetrics and Gynecology of Moscow, Head of the Branch "Perinatal Center" of State Budgetary Institution of Health "City Clinical Hospital No. 24," Associate Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine of the People' Friendship University of Russia, Moscow. 117198, Moscow, Miklukho-Maklaya St., 6
Tel. 8(495)787-38-27

E-mail: OlenevAS@zdrav.mos.ru

<http://orcid.org/0000-0001-9632-6731>

Kuznetsova Olga Alekseevna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine, People' Friendship University of Russia, Moscow.

117198, Moscow, Miklukho-Maklaya St., 6

Tel. 8(495)787-38-27

E-mail: koa.15@mail.ru

Khapova Tatiana Vyacheslavovna, Candidate of Medical Sciences, Doctor of Ultrasonic Diseases of the Polyclinic No.1 of the Presidential Administration, Moscow.

1119002, Moscow, 26 Sivtsev Vrazhek St. Tel.

8(495)620-81-01

E-mail: vasileva_t@mail.ru

Поступила в редакцию 13.09.2021

Принята к публикации 08.10.2021

Для цитирования: Соловьева А.В., Оленев А.С., Кузнецова О.А., Хапова Т.В. Реабилитация и прегравидарная подготовка пациенток с личным анамнезом преждевременных родов. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 12-18.

Citation: Solovyova A.V., Olenev A.S., Kuznetsova O.A., Khapova T.V. Rehabilitation and pre-pregnancy preparation of patients with a personal history of preterm birth. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 12-18. (In Russ.)

УДК 616.127-005.8-08

DOI 10.31684/25418475-2021-4-19

АНАЛИЗ ПРИВЕРЖЕННОСТИ К ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА НА ОСНОВАНИИ ЧЕТЫРЁХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. БарнаулАнтропова О.Н.¹, Осипова И.В.¹, Образцова Л.А.¹, Киселева Е.В.²

Целью исследования является оценка приверженности пациентов к лечению после перенесённого инфаркта миокарда (ИМ), изучение комбинации принимаемых препаратов, анализ динамики симптомов, в том числе на фоне перенесённой новой коронавирусной инфекции (COVID-19), руководствуясь результатами четырёхлетнего наблюдения.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование методом сплошной выборки было включено 127 пациентов с острым ИМ, из них 60,6% мужчин (57,7±0,2 лет), 39,3% женщин (65,6±0,5 лет). Через 4 года было проведено наблюдение пациентов. Приверженность оценивалась по шкале Мориски-Грина.

Результаты исследования. Боли в грудной клетке отсутствовали у 62,0% пациентов, у 13,5% синдром стенокардии сохраняется, у 13,5% интенсивность боли в груди стала меньше на фоне проводимого лечения, у 11,0% проявления стенокардии усилились. Короткодействующие нитраты для купирования болевого синдрома требуются каждому десятому (8,1%) пациенту. Практически у половины участников исследования (43,0%) отсутствуют жалобы на одышку, выраженность одышки у 18,9% пациентов стала меньше, чем до госпитализации, у 29,7% одышка сохраняется на том же уровне, что и до госпитализации, 8% больных отмечают отрицательную динамику в виде усиления одышки за период наблюдения. Половина пациентов (48,6%) принимает прогноз-модифицирующую терапию для пациента после перенесённого инфаркта миокарда, т.е. комбинацию блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (БРААС)+β-адреноблокатор+статины+деагрегант. β-адреноблокаторы принимают 68,5% пациентов, БРААС - 85,0%. В качестве гиполлипидемического средства чаще используется аторвастатин (90,0%), чем розувастатин (10,0%). Антагонисты минералокортикоидов используются у каждого пятого пациента, диуретики - у 44,1% пациентов. Уровень комплаентности пациентов достаточно высокий: 81,1% пациентов постоянно принимали препараты, не пропуская приемы назначенных лекарств по каким-либо причинам, средний балл по шкале Мориски-Грина составил 3,7±0,8 баллов, в группе пациентов, принимающих прогноз-модифицирующую терапию - 3,9±0,3 балла. Подтвержденный диагноз COVID-19 был поставлен 21,6% пациентам, среди переболевших у 37,5% ухудшилось течение основной сердечно-сосудистой патологии.

Выводы. Несмотря на удовлетворительную частоту приема отдельных групп препаратов и достаточно высокую комплаентность к ним, только каждый второй пациент принимает прогноз-модифицирующую терапию в полном объеме. Следует отметить, что пациенты, получающие все группы препаратов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, имеют тенденцию к лучшему уровню комплаентности по шкале Мориски-Грина.

Ключевые слова: приверженность к лечению, острый инфаркт миокарда, прогноз-модифицирующая терапия, COVID-19

ANALYSIS OF ADHERENCE TO THERAPY IN PATIENTS AFTER MYOCARDIAL INFARCTION BASED ON A FOUR-YEAR OBSERVATION

¹Altai State Medical University, Barnaul²Altai Regional Cardiology Dispensary, BarnaulO.N. Antropova¹, I.V. Osipova¹, L.A. Obraztsova¹, E.V. Kiseleva²

The study assessed patients' adherence to treatment after myocardial infarction (MI), to study the combination of drugs taken, to analyze the dynamics of symptoms, including against the background of a new coronavirus infection (COVID-19), guided by the results of a four-year follow-up.

Materials and methods. Patients with acute MI (n = 127), including 60.6% men (57.7±0.2 years), 39.3% women (65.6±0.5 years) were included in the observational study by continuous sampling. Patients were followed up

after 4 years. Adherence was assessed by the Moriski-Green scale.

Study results. Chest pain was absent in 62.0% of patients, in 13.5% of the angina syndrome persisted, in 13.5% the intensity of chest pain became less against the background of the treatment, in 11.0% the manifestations of angina increased.

Every tenth patient (8.1%) requires short-acting nitrates for pain relief. Almost half of the study participants (43.0%) had no complaints of dyspnea, 18.9% of patients had less dyspnea than before hospitalization, 29.7% had the same level of dyspnea as before hospitalization, 8% of patients noted a negative trend in the form of increased dyspnea during the observation period. Half of the patients (48.6%) take prognostic-modifying therapy for a patient after a myocardial infarction, i.e., a combination of renin-angiotensin-aldosterone system blockers (BRAAS-)+ β -adrenoblocker+statin+desaggregant. β -adrenoblockers are taken by 68.5% of patients, and BRAAS by 85.0%. Atorvastatin (90.0%) is more frequently used as a hypolipidemic agent than rosuvastatin (10.0%). Mineralocorticoid antagonists are used in every fifth patient, and diuretics in 44.1% of patients. The level of patient compliance was high: 81.1% of patients consistently took medications without missing appointments for any reason, the mean score on the Moriski-Green scale was 3.7 ± 0.8 , in the group of patients taking prognostic-modifying therapy - 3.9 ± 0.3 points. A confirmed diagnosis of COVID-19 was made in 21.6%

Conclusions. Despite a satisfactory frequency of taking certain groups of drugs and a sufficiently high compliance with them, only every second patient takes prognostic-modifying therapy in full. Note that patients receiving all groups of drugs for preventing cardiovascular complications tend to have a better level of compliance according to the Moriski-Green scale.

Keywords: adherence to treatment, acute myocardial infarction, prognostic-modifying therapy, COVID-19

Инфаркт миокарда (ИМ) выступает в качестве ведущей нозологии в структуре сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Смертность от данного заболевания в Алтайском крае составляет 31,3% на 100000 населения по данным единой межведомственной информационно-статистической системы (ЕМИСС) на 2019 год [5]. Больничная летальность от инфаркта миокарда в Российской Федерации составляет 14,41% по данным ЕМИСС на 2020 год [5]. Высокий уровень приверженности к терапии определяет качество и продолжительность жизни данных пациентов. Несмотря на преобладание пациентов, соблюдающих рекомендации по регулярному приему назначенных лекарственных препаратов, сохраняются резервы дальнейшей оптимизации за счет более широкого назначения высокоинтенсивной гиполипидемической терапии, увеличения частоты использования блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (БРААС), внедрения в повседневную практику препаратов современных классов противодиабетических средств с доказанным положительным влиянием на прогноз [4]. Отсутствие приверженности ассоциировано с более высокими финансовыми затратами на лечение, поскольку пациент, нарушая регулярный прием назначенных схем терапии, увеличивает риск неблагоприятных исходов сердечно-сосудистой патологии, тем самым растет риск повторных госпитализаций по поводу декомпенсации основного заболевания [6].

Целью нашего исследования является оценка приверженности пациентов к лечению после перенесенного инфаркта миокарда, изучение комбинации принимаемых препаратов, анализ динамики симптомов, в том числе на фоне перенесенной новой коронавирусной инфекции,

руководствуясь результатами четырехлетнего наблюдения.

Материалы и методы. В наблюдательное исследование методом сплошной выборки было включено 127 пациентов с ИМ, из них 60,6% мужчин, 39,3% женщин. Средний возраст среди мужчин составил $57,7 \pm 0,2$ лет ($n=77$), среди женщин – $65,6 \pm 0,5$ лет ($n=50$). Коморбидный фон у пациентов представлен такими сопутствующими заболеваниями, как хроническая сердечная недостаточность (85,8%), гипертоническая болезнь (59,1%), дислипидемия (52,7%), сахарный диабет (29,9%), фибрилляция предсердий (18,9%), хроническая болезнь почек (17,3%), хроническая обструктивная болезнь легких (11,0%), острые нарушения мозгового кровообращения (3,9%). Через 4 года было проведено наблюдение пациентов, включенных в исследование, с помощью анкетирования и телефонного интервью.

В процессе телефонного интервью, проведенного спустя 4 года после первичной госпитализации по поводу инфаркта миокарда, пациентам задавались вопросы о жалобах со стороны сердечно-сосудистой системы (о болевом синдроме в грудной клетке, одышке, их динамика на фоне физической нагрузки разной интенсивности, в частности, подъем на лестницу, ходьба на расстояние 500 метров или 100 метров и т.д.) на момент опроса, их изменениях по сравнению с первой госпитализацией в кардиологический стационар, о перечне принимаемых препаратов, уточняя системность их приема, а также условия пропуска или отказа от назначенного плана лечения, оценивая по шкале Мориски-Грина. Тест Мориски-Грина является валидизированным и широко используется для оценки приверженности пациентов к лечению

[7]. Данная шкала включает в себя 4 вопроса, определяющие, пропускает ли больной прием лекарственных препаратов, если чувствует себя хорошо или плохо, забывает ли он принимать лекарства и внимательно ли относится к рекомендованному времени приема препаратов. На каждый из указанных вопросов пациент может дать утвердительный или отрицательный ответ («да» или «нет»), каждый отрицательный ответ оценивается в 1 балл. Пациенты, набравшие 4 балла, считаются приверженными к терапии, 1-2 балла – не приверженными, 3 балла – недостаточно приверженными [7].

Все данные были записаны интервьюером в анкеты, после чего статистически обработаны в программе Microsoft Excel 2013.

Результаты и обсуждение

Боли в грудной клетке отсутствовали у 62,0% пациентов, у 13,5% синдром стенокардии сохраняется, как и до госпитализации, у 13,5% интенсивность боли в груди стала меньше на фоне проводимого лечения, у 11,0% проявления стенокардии усилились. Короткодействующие нитраты для купирования болевого синдрома требуются каждому десятому (8,1%) пациенту. Практически у половины участников исследования (43,0%) отсутствуют жалобы на одышку, выраженность одышки у 18,9 % пациентов стала меньше, чем до госпитализации, у 29,7% одышка сохраняется на том же уровне, что и до госпитализации, 8% больных отмечают отрицательную динамику в виде усиления одышки за период наблюдения, что может быть связано с перенесенной новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (табл. 1).

Таблица 1

Клинические симптомы у обследованных пациентов, % (n)

| Симптом | Отсутствует | Интенсивность симптома стала меньше | Интенсивность симптома на прежнем уровне | Интенсивность симптома стала выше |
|--------------|-------------|-------------------------------------|--|-----------------------------------|
| Боль в груди | 79 (62,0%) | 17 (13,5%) | 17 (13,5%) | 14 (11,0%) |
| Одышка | 55 (43,0%) | 24 (18,9 %) | 38 (29,7%) | 10 (8%) |

В схемы лечения пациентов включены препараты из следующих групп: β-блокаторы, дезагреганты, антикоагулянты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину (БРА), диуретики, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР), блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, антиангинальные препараты (табл. 2). Половина пациентов (48,6%) принимает прогноз-модифицирующую терапию для пациента после перенесенного инфаркта миокарда, т.е. комбинацию иАПФ/БРА+β-адреноблокатор+статин+дезагрегант. Среди дезагрегантов в изученных схемах применяются ацетилсалициловая кислота (65,3%), клопидогрел (17,3%) и тикагрелор (1,6%), из них двойную антитромбоцитарную терапию получают 16,5% пациентов. Из группы антикоагулянтов (принимает 14,9% пациентов) используются как новые оральные антикоагулянты (НОАК), в частности, апиксабан (31,5%) и ривароксабан (21,1%), так и варфарин (47,4%), являющийся антагонистом витамина К. β-адреноблокаторы принимают 68,5% пациентов, ведущими препаратами данной группы в назначаемых комбинациях являются бисопролол (44,9%) и метопролола сукцинат (52,9%), реже назначаются небиволол (1,1%) и карведилол (1,1%). БРААС принимают 85,0%. Среди ингибиторов АПФ в схемы были включены препа-

раты рамиприл (24,7%), фозиноприл (2,3%), периндоприл (29,4%), лизиноприл (21,2%), эналаприл (22,4%). Наиболее часто в группе БРА встречается лозартан (86,9%), реже - валсартан (8,7%) и азилсартан (4,3%). В качестве гиполипидемического средства чаще используется аторвастатин (90,0%), чем розувастатин (10,0%). АМКР используются у каждого пятого пациента по поводу сопутствующей ХСН, в частности спиронолактон (70,4%) и эплеренон (29,6%). Диуретики включены в комбинации у 44,1% пациентов, среди которых встречаются как петлевые (торасемид (46,4%) и фуросемид (14,3%)), так и тиазидные диуретики (индапамид (28,6%) и гипотиазид (10,7%)).

Уровень комплаентности пациентов достаточно высокий: 81,1 % пациентов постоянно принимали препараты, не пропуская приемы назначенных лекарств по каким-либо причинам, средний балл по шкале Мориски-Грина составил 3,7±0,8 баллов, в группе пациентов, принимающих прогноз-модифицирующую терапию - 3,9±0,3 балла. Отсутствие понимания необходимости и важности приема лекарств, точек приложения и плейотропных эффектов лекарственных препаратов, финансовые трудности выступают в качестве причин нарушения режима назначенной терапии.

Медикаментозная терапия обследованных пациентов (%)

| Класс препаратов | Частота приема класса препаратов |
|-------------------|----------------------------------|
| β-адреноблокаторы | 68,5 |
| Дезагреганты | 84,3 |
| Антикоагулянты | 14,9 |
| иАПФ | 55,1 |
| БРА | 11,0 |
| Статины | 43,6 |
| Диуретики | 44,1 |
| АМКР | 21,3 |

Подтвержденный диагноз COVID-19 был поставлен 21,6% пациентам, включенным в исследование, на основании положительного ПЦР-теста и данных компьютерной томографии органов грудной клетки. Среди переболевших у 37,5 % ухудшилось течение основной сердечно-сосудистой патологии (усиление одышки, ухудшение контроля артериальной гипертензии, присоединение астено-вегетативного синдрома в виде усталости, сонливости,

снижения толерантности к физическим нагрузкам). Среди сопутствующих заболеваний у пациентов с перенесенной новой коронавирусной инфекцией встречаются хроническая обструктивная болезнь легких (62,5%), хроническая сердечная недостаточность (62,5%), сахарный диабет (50%), заболевания периферических артерий (37,5%), фибрилляция предсердий (12,5%), заболевания почек (12,5%), транзиторная ишемическая атака (12,5%) (рис. 1).

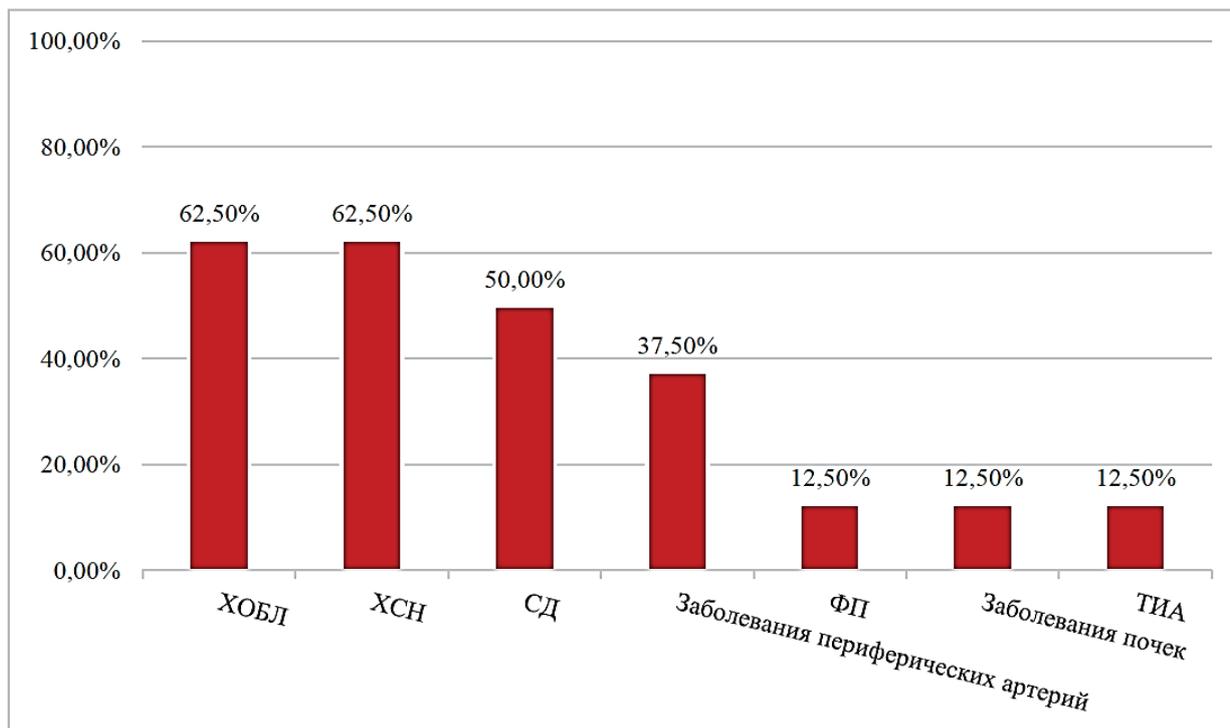


Рисунок 1 - Частота сопутствующей патологии у пациентов, перенесших COVID-19

Уровень приверженности пациентов, включенных в наше исследование, сопоставим с результатами, полученными в ходе исследования EUROASPIRE V, которое продемонстрировало, что более 90% участников принимают назначенные лекарства в 90-100% случаев [4]. Достаточно высокий уровень комплаентности не исключает потребность поиска путей усовершенствования контроля соблюдения режимов приема рекомендуемых схем терапии. В частности,

ряд исследований рассматривают возможность применения телемедицинских технологий как инструмента повышения медицинской грамотности и приверженности пациентов [8,9].

Коморбидность подавляющего числа пациентов с сердечно-сосудистой патологией обуславливает широкое применение комбинированной терапии в кардиологической практике. Постоянный прием фиксированных комбинаций с целью лечения гипертонической болезни

(ГБ) необходим для защиты органов-мишеней, а значит и для профилактики сердечно-сосудистых катастроф. При анализе антигипертензивной терапии, которая была рекомендована участникам нашего исследования, обращает внимание преобладание ингибиторов АПФ как представителей БРААС по сравнению с БРА, в то время как в исследовании EUROASPIRE V доля принимающих иАПФ пациентов снижается на отдаленном этапе [4]. Преобладание иАПФ у пациентов, включенных в наше исследование, объясняется использованием данного класса препаратов в рамках лечения как хронической сердечной недостаточности (ХСН), так и ГБ, поскольку известно, что препаратом выбора у пациента с ХСН и ГБ является иАПФ, что связано с их дополнительным эффектом предупреждения деградации брадикинина, вызывающего релаксацию гладких мышц сосудов и способствующего высвобождению эндотелиального фактора релаксации – оксида азота NO [11]. Достижение целевых цифр артериального давления (АД) с помощью оптимальной и регулярной антигипертензивной терапии чрезвычайно важно для уменьшения риска тяжелого течения новой коронавирусной инфекции, поскольку плохой контроль над уровнем АД ассоциирован с дисбалансом иммунной системы: повышенный уровень АД содействует чрезмерной активации иммунной системы, поддерживающей состояние хронического воспаления в сосудистой стенке и тканях почек [12]. Ухудшение течения основной сердечно-сосудистой патологии на фоне COVID-19 зарегистрировано среди пациентов в нашем исследовании, а также в ряде других научных работ, что может быть обусловлено стресс-индуцированным выбросом катехоламинов на фоне вирусной нагрузки, что сопровождается вазоспазмом, повышением нагрузки на сердечно-сосудистую систему, что приводит к декомпенсации хронического заболевания [12,13].

Заключение

Несмотря на удовлетворительную частоту приема отдельных групп препаратов и достаточно высокую комплаентность к ним, только каждый второй пациент принимает прогноз-модифицирующую терапию в полном объеме. Следует отметить, что пациенты, получающие все группы препаратов для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, имеют тенденцию к лучшему уровню комплаентности по шкале Мориски-Грина. Для улучшения показателей приверженности необходимо более широкое внедрение санитарно-профилактических мероприятий с целью информирования пациентов о необходимости регулярного приема препаратов, формирования понимания цели назначения лекарственных средств после

инфаркта миокарда. COVID-19 может послужить триггером ухудшения динамики сердечно-сосудистых заболеваний, наиболее часто при этом среди сопутствующей патологии встречаются хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет. Соответственно, для контроля динамики течения сердечно-сосудистой патологии после перенесенной новой коронавирусной инфекции необходим персонализированный подход и диспансерное наблюдение для данной категории пациентов для улучшения их качества и продолжительности жизни, а также предупреждения развития осложнений в виде декомпенсации основного и сопутствующих заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Голощапов-Аксёнов Р.С. Информативность факторов риска в прогнозировании инфаркта миокарда. *Здравоохранение Российской Федерации.* 2019; 63(2):60-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-2-60-65>.
2. Петров А.Г., Абрамов Н.В., Филимонов С.Н., Семенихин В.А. Роль факторов риска в развитии инфаркта миокарда у населения Кузбасса. *Медицина в Кузбассе.* 2021; 2:13-19.
3. Королева Н.С., Волобуев Д.К., Хардикова Е.М. Факторы риска инфаркта миокарда у мужчин и женщин разных возрастных групп. *Тенденции развития науки и образования.* 2019;57(9): 52-55. DOI: 10.18411/lj-12-2019-186.
4. Погосова Н.В., Бойцов С.А., Аушева А.К., Соколова О.Ю., Арутюнов А.А., Осипова И.В. и др. Медикаментозная терапия и приверженность к ней пациентов с ишемической болезнью сердца: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE V. *Кардиология.* 2021; 61(8):4-13.
5. Единая межведомственная информационно-статистическая система (ЕМИСС Государственная статистика). Электронный ресурс. Режим доступа: <http://fedstat.ru:7015/>.
6. Volume 119, Issue 23, 16 June 2009; Pages 3028-3035.
Doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986
7. Лукина Ю.В., Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П. Шкала Мориски-Грина: плюсы и минусы универсального теста, работа над ошибками. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2016; 12(1):63-65. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65>.
8. Кочергин Н. А., Кочергина А. М., Килина И. Р., Клещенко А. С., Леонова В. О. Возможность использования мобильного приложения в качестве инструмента повышения приверженности пациентов кардиологического профиля. *Телемедицина.* 2017; 2.

9. Петров А.Г., Филимонов С.Н., Абрамов Н.В., Семенихин В.А. Концепции исследования комплаенса как основа понимания приверженности к лечению у пациентов с инфарктом миокарда. Медицина в Кузбассе. 2021; 2: 5-12.

10. Кужелева Е.А., Федюнина В.А., Гарганеева А.А. Приверженность лечению и качество жизни больных сердечно-сосудистыми заболеваниями на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи. Евразийский кардиологический журнал. 2020; 2: 34-40. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-34-40>.

11. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Ингибиторы АПФ у больных сердечной недостаточностью. Российский кардиологический журнал. 2008; 5:76-83.

12. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации. Пульмонология. 2020; 30 (5): 688–699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699.

13. Полонская Я.В., Каптанова Е.В., Стахнёва Е.М., Садовский Е.В., Рагино Ю.И. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Атеросклероз. 2020;16(2):73-79. <https://doi.org/10.15372/ATER20200207>.

14. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. J Hypertens. 2006; 24(6): 1193-1200.

References

1. Goloshchapov-Aksenov R.S. Informativity of risk factors in predicting myocardial infarction. Health Care of the Russian Federation. 2019; 63(2):60-65. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0044-197X-2019-63-2-60-65>. (In Russ.)

2. Petrov A.G., Abramov N.V., Filimonov S.N., Semenikhin V.A. The role of risk factors in the development of myocardial infarction in the population of Kuzbass. Medicine in Kuzbass. 2021; 2:13-19. (In Russ.)

3. Koroleva N.S., Volobuyev D.K., Khardikova E.M. Risk factors for myocardial infarction in men and women of different age groups. Trends in the development of science and education. 2019;57(9): 52-55. DOI: 10.18411/lj-12-2019-186. (In Russ.)

4. Pogosova N.V., Boitsov S.A., Ausheva A.K., Sokolova O.Y., Arutyunov A.A., Osipova I.V. et al. Drug therapy and adherence in patients with coronary heart disease: results of the Russian part of the EUROASPIRE V international multicenter study. Cardiology. 2021; 61(8):4-13. (In Russ.)

5. Unified Interagency Information and Statistical System (EMISS State Statistics). Electronic resource. Access mode: <http://fedstat.ru:7015/>.

6. Volume 119, Issue 23, June 16, 2009; Pages 3028-3035.

Doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986.

7. Lukina Y.V., Martsevich S.Y., Kutishenko N.P. Morisky-Green scale: pluses and minuses of the universal test, work on mistakes. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016; 12(1):63-65. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2016-12-1-63-65>. (In Russ.)

8. Kochergin N.A., Kochergina A. M., Kilina IR, Kleshchenogov AS, Leonova VO The possibility of using a mobile application as a tool to improve adherence of cardiology patients. Telemedicine. 2017; 2. (In Russ.)

9. Petrov A.G., Filimonov S.N., Abramov N.V., Semenikhin V.A. Compliance study concepts as a basis for understanding adherence in patients with myocardial infarction. Medicine in Kuzbass. 2021; 2: 5-12. (In Russ.)

10. Kuzheleva E.A., Fedyunina V.A., Garganeeva A.A. Adherence to treatment and quality of life of patients with cardiovascular disease at the outpatient stage of medical care. Eurasian Journal of Cardiology. 2020; 2: 34-40. <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2020-2-34-40>. (In Russ.)

11. Shevchenko O.P., Shevchenko A.O. ACE inhibitors in patients with heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2008; 5:76-83. (In Russ.)

12. Bubnova M.G., Aronov D.M. COVID-19 and cardiovascular disease: from epidemiology to rehabilitation. Pulmonology. 2020; 30 (5): 688-699. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-5-688-699. (In Russ.)

13. Polonskaya YV, Kashtanova EV, Stakhnova EM, Sadovsky EV, Ragino JI COVID-19 and cardiovascular disease. Atherosclerosis. 2020;16(2):73-79. <https://doi.org/10.15372/ATER20200207>. (In Russ.)

14. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. J Hypertens. 2006; 24(6): 1193-1200.

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

E-mail: antropovaon@mail.ru

Тел.: (3852)201279

ORCID 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, Алтайский край, г. Барнаул, проспект
Ленина, д. 40
E-mail: i.v.osipova@gmail.com
Тел.: +7 (3852) 201-279
ORCID 0000-0002-6845-6173

Образцова Лолита Андреевна, студентка Ал-
тайского государственного медицинского уни-
верситета, г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект
Ленина, д. 40
E-mail: antropovaon@mail.ru

Киселева Елена Викторовна, врач-кардиолог,
к.м.н., зав. кабинетом восстановительного лече-
ния КГБУЗ Алтайский краевой кардиологиче-
ский диспансер, г. Барнаул
656055, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Малахо-
ва, д. 46
E-mail: antropovaon@mail.ru
Тел.: (3852)201279

Contact information

Author responsible for correspondence: Antropova
Oksana Nikolaevna, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Department of Faculty Therapy
and Professional Diseases, Altai State Medical
University, Barnaul
656038, Altai Krai, Barnaul, Lenina pr., 40
E-mail: antropovaon@mail.ru
Тел.: (3852)201279
ORCID 0000-0002-6233-7202

Authors' information

Osipova Irina Vladimirovna, Doctor of Medical
Sciences, Professor, Head of the Department of

Faculty Therapy and Professional Diseases, Altai
State Medical University, Barnaul
656038, Altai Krai, Barnaul, Lenina pr. 40
E-mail: i.v.osipova@gmail.com
Тел.: +7 (3852) 201-279
ORCID 0000-0002-6845-6173

Obraztsova Lolita Andreyevna, Student of Altai
State Medical University, Barnaul
656038, Altai Krai, Barnaul, Lenina pr., 40
E-mail: antropovaon@mail.ru

Kiseleva Elena Viktorovna, Cardiologist, Candidate
of Medical Sciences, Head of the Restorative
Treatment Department of Altai Krai Cardiology
Dispensary, Barnaul.
656055, Altai Krai, Barnaul, Malakhova str. 46
E-mail: antropovaon@mail.ru
Тел.: (3852)201279

Поступила в редакцию 28.10.2021

Принята к публикации 19.11.2021

Для цитирования: Антропова О.Н, Осипо-
ва И.В, Образцова Л.А., Киселева Е.В. Анализ
приверженности к терапии у пациентов после
инфаркта миокарда на основании четырёхлет-
него наблюдения. *Бюллетень медицинской нау-
ки.* 2021;4(24): 19-25.

Citation: Antropova O.N., Osipova I.V., Obraztsova
L.A., Kiseleva E.V. Analysis of adherence to therapy
in patients after myocardial infarction based on a
four-year observation. *Bulletin of Medical Science.*
2021;4(24): 19-25. (In Russ.)

УДК 616.36-006-089.84

DOI 10.31684/25418475-2021-4-26

ИСХОДЫ РАДИКАЛЬНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОГО РАКА И РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

¹Алматинский региональный онкологический диспансер, г. Алматы, Республика Казахстан

²Алтайский краевой онкологический диспансер, г. Барнаул, Россия

³Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия

Олжаев С.Т.¹, Лазарев А.Ф.^{2,3}, Шойхет Я.Н.³

Цель работы: оценка характеристик изменения функционального состояния эндотелия в зависимости от ближайших и отсроченных результатов радикального оперативного лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком.

Материалы и методы: Исследование основано на данных о 39 пациентов с диагнозом: *hepar cancer - hepatocellular carcinoma*.

Результаты: Выявлены резкие различия показателей состояния эндотелия в сравнении с контрольной группой, заключающиеся в повышении числа циркулирующих эндотелиоцитов, содержания ФВ и снижении ЭЗВД. Выявлена значимо более высокая частота развития послеоперационных осложнений при наличии выраженной степени эндотелиальной дисфункции.

Вывод: Наличие эндотелиальной дисфункции и высокая ее степень соответствует более значительному риску развития осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, а также рецидивов и метастазов у больных, подвергающихся радикальным операциям по поводу гепатоцеллюлярного рака.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, гепатоцеллюлярный рак.

THE OUTCOMES OF RADICAL SURGICAL TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CANCER AND THE ROLE OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION

¹Almaty Regional Oncological Dispenser, Almaty, Republic of Kazakhstan

²Altai Regional Oncological Dispenser, Barnaul, Russian Federation

³Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

S.T. Olzhaev¹, A.F. Lazarev^{2,3}, Ya.N. Shoikhet³

The current work evaluates the characteristics of changes in the functional state of the endothelium depending on the immediate and delayed results of radical surgical treatment of patients with hepatocellular cancer.

Materials and methods: The study is based on data on 39 patients diagnosed with *hepar cancer - hepatocellular carcinoma*. *Results:* There were sharp differences in endothelial status indicators compared with the control group, consisting of an increase in the number of circulating endotheliocytes, the content of PV and a decrease in ESVD. A significantly higher incidence of postoperative complications was revealed in the presence of a pronounced degree of endothelial dysfunction.

Conclusion: The presence of endothelial dysfunction and its high degree correspond to a greater risk of complications in the immediate postoperative period, as well as relapses and metastases in patients undergoing radical surgery for hepatocellular cancer.

Keywords: endothelial dysfunction, hepatocellular cancer.

Современная хирургия злокачественных новообразований предусматривает осуществление обширных радикальных вмешательств, обычно весьма продолжительных и травматичных. В силу ряда причин применение методов, снижающих степень повреждения при оперативном вмешательстве, оказывается затрудненным или невозможным. Удаление солидных опухолей большого размера, лимфодиссекции

требуют проведения открытых полостных вмешательств [1]. До настоящего времени более целесообразно использование традиционных хирургических методов при радикальном лечении солидных новообразований внутренних органов и с точки зрения соблюдения абластики [2,3].

С другой стороны, имеется значительное число свидетельств в пользу негативного вли-

яния обширной операционной травмы на системные механизмы развития опухолевого процесса [4]. В значительной степени их нивелирует применение адекватных анестезиологических пособий. Однако, по крайней мере, часть системных эффектов не поддается профилактике и коррекции [5].

Это создает сложности для определения адекватного объема вмешательства на основании баланса степени радикальности и степени повреждения. Граничными состояниями этой дилеммы служит с одной стороны сохранение опухолевого очага, дающего в ранние сроки рецидив новообразования, с другой – развитие глубоких нарушений со стороны защитных систем, чреватых летальным исходом в раннем послеоперационном периоде или возникновением рецидива за счет невозможности элиминации минимальных остаточных количеств опухолевых клеток в организме [6].

Одним из индикаторов негативного системного воздействия оперативного вмешательства на организм может служить развитие или усугубление эндотелиальной дисфункции [7].

Последнее также является потенциальным предиктором большей вероятности диссеминации опухолевых клеток [8]. В нашем исследовании проведена попытка количественной оценки эндотелиальной дисфункции при применении различных подходов к оперативному вмешательству, а также дополнительном использовании средств, направленных на ее предотвращение.

Цель работы – оценка характеристик изменения функционального состояния эндотелия в зависимости от ближайших и отсроченных результатов радикального оперативного лечения пациентов с гепатоцеллюлярным раком.

Материалы и методы

Исследование основано на данных о 39 пациентов с диагнозом: *hepar cancer - hepatocellular carcinoma*. Мужчин было 28 пациентов – 71,8 %, женщин было 11 пациентов – 28,2 %. Возраст в среднем составил 62,4±6,1 лет.

По клинической стадии в 17 (43,6%) случаях была выявлена вторая - T2N0M0 либо T1-2N1M0, а в 22 (56,4%) случаях 3А – T3N0M0.

Таблица 1

Критерии включения в исследование и исключения из него

| Критерии исследования | Включение | Исключение |
|---|-----------|------------|
| II-IIIА клиническая стадия | Да | Нет |
| Возраст 40-75 | Да | Нет |
| Радикальное оперативное лечение первичной опухоли, как основной вид или сочетание с другими специфическими методами | Да | Нет |
| Метастатический рак | Нет | Да |
| Информированное добровольное согласие | Да | Нет |
| Декомпенсация соматических заболеваний, либо острых и хронических инфекционных процессов | Нет | Да |

Все больные обследованы путем применения комплекса методик, включенных в «Протокол диагностики и лечения злокачественных новообразований печени». Окончательный диагноз формировался из анализа данных, полученных в ходе оперативного вмешательства и послеоперационного гистологического исследования взятого операционного материала.

Группа контроля - 40 человек, не имеющих клинических данных заболеваний, вызвавших добровольно участвовать в исследовании. Мужчин было 26 человек – 65,0 %, женщин было 14 человек – 35,0 %. Возраст в среднем составил 57,3±5,0 лет.

Морфологические и функциональные характеристики состояния эндотелия сосудистого русла оценивались путем применения методов:

- ЦЭ - количество слущенных клеток эндотелия крови (Hladovec J. et al.) [9];
- ФВ - концентрация фактора Виллебранда в сыворотке [10];
- ЭЗВД (эндотелий-зависимая вазодилатация) – доплер - эхокардиографическая проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии (J. Celermajer в модификации Затейщикова Д.А.) [11].

Все исследования выполнены перед оперативным вмешательством, а именно за сутки до выполнения лечения.

Для оценки данных применены непараметрические методы вариационной статистики, включающие определение медианы, 25 и 75 перцентилей, а также критерии Манна-Уитни, Пирсона, Фишера.

Достоверность показателей оценивалась преодолением пороговых значений для $p < 0,05$ и $\alpha < 0,05$.

Результаты исследования

Показатели состояния эндотелия сосудов в сравнение у больных и группы контроля продемонстрированы в табл. 2.

Таблица 2

Показатели состояния эндотелия сосудов

| Показатели | Группы | | | | | | P |
|---------------------------|----------------|------|------|--------------------|------|------|--------|
| | Больные (n=39) | | | Контрольная (n=40) | | | |
| | Me | П25 | П75 | Me | П25 | П75 | |
| ЦЭ, на 10^3 тромбоцитов | 8,1 | 5,7 | 11 | 2,2 | 1,9 | 2,5 | <0,001 |
| ФВ, % | 92,4 | 68,1 | 104 | 51,7 | 43,6 | 62,8 | <0,012 |
| ЭЗВД, % | 9,8 | 7,7 | 12,8 | 18,6 | 14 | 23 | <0,001 |

Примечание: P - значимость различий показателей у больных и контрольной группы

Число ЦЭ у больных резко превышало показатель контроля (относительные различия медиан показателя основной и контрольной групп – 3,68 раза, $p < 0,001$).

Содержание ФВ у больных было больше, чем в группе контроля. Разница медианы в группе пациентов с контролем составили 1,79 ($p = 0,012$).

Степень ЭЗВД у больных была весьма низкой, что свидетельствует о слабой вазодила-

тационной реакции на гипоксию. Различия медиан между группами составили 1,91 раза, $p < 0,001$).

Характер изменений функционального состояния эндотелия перед операцией в сравнении с послеоперационными показателями в ближайшем и отдаленном периодах представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Характер изменений функционального состояния эндотелия перед операцией у больных ГЦР в сравнение с ранним послеоперационным течением

| Показатель | Течение п/о периода, n=39 | | | | | | | | | |
|---------------------------|---------------------------|------|------|-------|------|------------------|-------|-------|-------|--|
| | без осложнений, n=31 | | | | | осложненное, n=8 | | | | |
| | Me | П25 | П75 | P1 | Me | П25 | П75 | P1< | P2< | |
| ЦЭ, на 10^3 тромбоцитов | 6,9 | 4,4 | 7,7 | 0,001 | 11,6 | 9,0 | 13,8 | 0,001 | 0,007 | |
| ФВ, % | 86,4 | 60,5 | 94,2 | 0,015 | 99,7 | 80,4 | 119,0 | 0,002 | 0,023 | |
| ЭЗВД, % | 11,8 | 9,2 | 14,6 | 0,013 | 6,8 | 4,9 | 8,2 | 0,001 | 0,005 | |

Примечание: P1 – значимость различий между показателями контрольной группы (табл. 1) и больных соответствующей подгруппы, P2 – значимость различий между подгруппами больных.

При сравнении подгрупп больных отмечены выраженные отличия по данным показателя ЦЭ. Так медиана ЦЭ с осложненным течением и без осложнений превышала показатель группы контроля в 5,27 раз ($p < 0,001$) и 3,13 раз ($p < 0,001$) соответственно. Медиана в подгруппе с осложненным течением превышала аналогичный показатель в подгруппе без осложнений в 1,68 раз ($p = 0,007$).

Показатели ФВ в раннем послеоперационном периоде как в подгруппе с осложненным течением, так и в группе без осложнений имели существенные различия с аналогичным показателем контрольной группы. Так медиана ФВ в подгруппе с осложненным течением превышала показатель группы контроля в 1,16 раз ($p = 0,023$).

Показатель ЭЗВД в раннем послеоперационном периоде с осложненным течением и без

осложнений был ниже аналогичного показателя контрольной группы в 2,74 раза ($p < 0,001$) и 1,57 раз ($p = 0,013$) соответственно. А медиана ЭЗВД в подгруппе с не осложненным течением превышала данный показатель при наличии осложнений в 1,74 раза ($p = 0,005$).

В отдаленном периоде медиана ЦЭ при развитии и лечении метастазов значительно превышала аналогичный показатель контрольной группы в 4,95 раз ($p < 0,001$). Медиана ЦЭ при развитии метастазов превышала данный показатель при отсутствии метастазов в 1,49 раз ($p = 0,025$).

Медиана ФВ при развитии метастазов превышала данный показатель при отсутствии метастазов в 1,17 раз ($p = 0,013$).

Медиана ЭЗВД в подгруппе с наличием метастазов была ниже данного показателя при отсутствии метастазов в 1,27 раз ($p = 0,021$).

Таблица 4

Характер изменений функционального состояния эндотелия перед операцией у больных ГЦР в сравнение поздним послеоперационным течением

| Показатель | Наличие рецидивов и/или метастазов, n=36* | | | | | | | | |
|------------------------------------|---|------|------|------|-----------------|------|-------|-------|-------|
| | не развились, n=24 | | | | развились, n=12 | | | | |
| | Me | П25 | П75 | P1 | Me | П25 | П75 | P1 < | P2 < |
| ЦЭ, на 10 ³ тромбоцитов | 7,3 | 4,7 | 9,4 | 0,01 | 10,9 | 7,0 | 12,0 | 0,001 | 0,025 |
| ФВ, % | 83,1 | 59,5 | 88,0 | 0,05 | 102,2 | 84,8 | 121,3 | 0,001 | 0,013 |
| ЭЗВД, % | 10,9 | 8,6 | 13,3 | 0,05 | 8,6 | 7,4 | 10,8 | 0,001 | 0,021 |

Примечание: P1 – значимость различий между показателями контрольной группы (табл. 1) и больных соответствующей подгруппы, P2 – значимость различий между подгруппами больных; * 3 случая летальности.

Те же данные были проанализированы, исходя из распределения пациентов в зависимости от начальных данных функционального состояния эндотелия. Было сформировано две подгруппы на основании данных показателей ЦЭ и ЭЗВД. При этом выделенные параметры имели высокую степень корреляции, причем только в группе больных. У здоровых лиц контрольной группы коэффициент корреляции ЦЭ-ЭЗВД составил только $r=0,19$ ($p>0,05$), тогда как в общей группе обследованных пациентов с раком печени – $r=-0,73$ ($p<0,01$). Поэтому мы

сочли возможным выделить две подгруппы больных.

В подгруппу 1 (16 человек) вошли лица с превышением любого из двух значений над медианой (ЦЭ>8,1 на 10³ тромбоцитов и ЭЗВД>9,8% соответственно), либо с одним значением, превышающим медиану, а вторым – равным медианному. В подгруппу 2 были включены остальные пациенты (23).

На рис. 1 представлены частоты ранних и отдаленных негативных исходов, и осложнений в распределенных таким образом подгруппах.

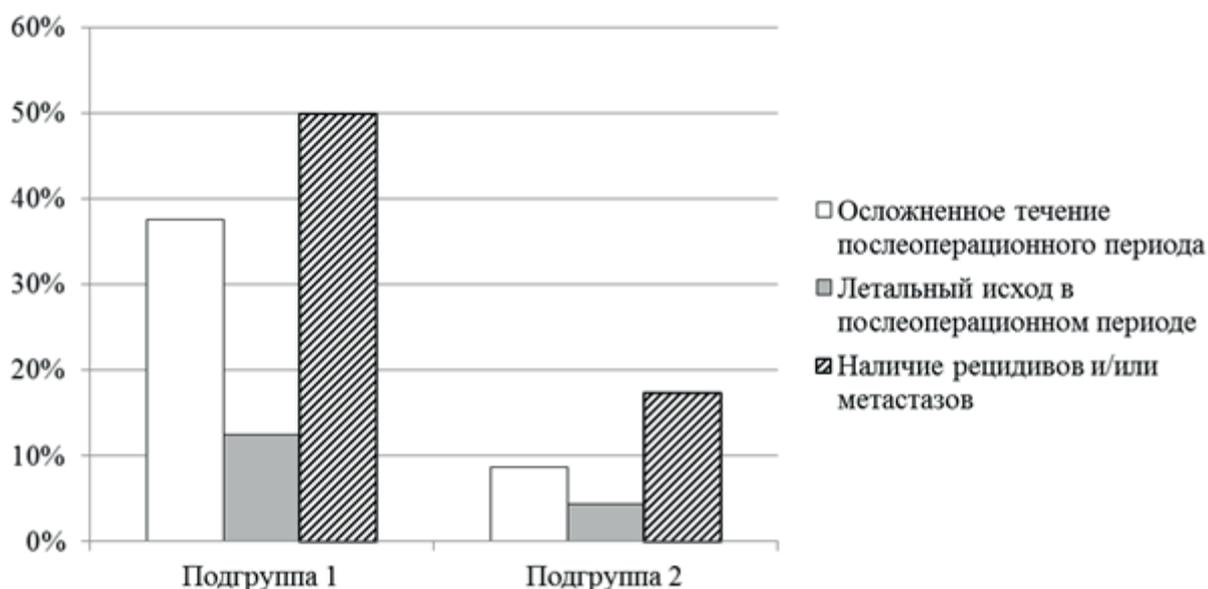


Рисунок 1 – Частота осложнений и негативных исходов в зависимости от состояния сосудистого эндотелия

Частота послеоперационных осложнений составила в подгруппе 1 – 37,5%, тогда как в подгруппе 2 – 8,7% ($p=0,04$). 2 из 3 летальных исходов приходились на подгруппу с высоким уровнем нарушений эндотелиальной функции в предоперационном периоде, при этом не отмечалось выраженных отличий. Рецидивы и метастазы, то есть отдаленные осложнения, связанные с прогрессированием онкологического процесса, развились у 50% пациентов подгруппы 1 и у 17,4% - подгруппы 2 ($p=0,03$). Таким образом, вероятность негативных ре-

зультатов оперативного вмешательства и лечения больных раком печени в целом была значительно выше при выраженных нарушениях эндотелиальной функции. Мы далеки от того, чтобы считать эти результаты единственно последствием эндотелиальной дисфункции, однако последняя может быть, как отражением системных нарушений состояния организма, так и важной их составной частью.

Обсуждение результатов

В результате комплекса проведенных нами и другими авторами исследований было установлено наличие эндотелиальной дисфункции как типичного системного эффекта при оперативных вмешательствах по поводу злокачественных новообразований.

Более того, поражение эндотелия и нарушение его функциональных свойств прослеживалось в предоперационном периоде у пациентов с различными злокачественными новообразованиями.

Можно предположить вероятность двух негативных эффектов эндотелиальной дисфункции для данной ситуации. Первый – увеличение риска осложнений в раннем послеоперационном периоде. Есть данные о непосредственной связи дисфункции эндотелия с SIRS - синдромом. Нарушения микроциркуляции, тромбозы мелких сосудов ассоциированы с возможностью несостоятельности анастомозов кишечной трубки.

Общие эффекты дисфункции эндотелия таковы, что повышают риск сердечно-сосудистых осложнений после оперативного вмешательства. С другой стороны, нарушение структуры и функции эндотелия, как мы полагаем, благоприятствуют гематогенному и лимфогенному метастазированию новообразования. Результаты морфологических исследований свидетельствуют о возможности проникновения циркулирующих опухолевых клеток в ткани преимущественно в местах развития тромбоцитарных тромбов [12]. В свою очередь, этот тип тромбообразования связан с повреждением эндотелия и активацией его проагрегантной активности.

В настоящем исследовании мы не учитывали сердечно-сосудистые осложнения, частота которых была невелика. Однако уровень ранних послеоперационных осложнений имел существенную взаимосвязь с состоянием эндотелия и мероприятиями, осуществляемыми для сокращения операционной травмы и эндотелиальной дисфункции. Кроме того, по крайней мере, не было обнаружено ухудшения результатов вмешательств при снижении их травматичности за счет использования малоинвазивных технологий. Напротив, имелась тенденция к уменьшению числа рецидивов и метастазов в сроки наблюдения за обследованными пациентами. Определенную роль при этом могло сыграть использование в структуре периоперационного ведения больных препаратов, обладающих эффектом коррекции эндотелиальной дисфункции.

Заключение

Наличие эндотелиальной дисфункции и высокая ее степень соответствует более значитель-

ному риску развития осложнений в ближайшем послеоперационном периоде, а также рецидивов и метастазов у больных, подвергающихся радикальным операциям по поводу гепатоцеллюлярного рака.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Drake TM, Søreide K. Cancer epigenetics in solid organ tumours: A primer for surgical oncologists. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45(5): 736-746. doi: 10.1016/j.ejso.2019.02.005.
2. Sugarbaker PH. Peritoneal Metastases from Gastrointestinal Cancer. *Curr Oncol Rep.* 2018; 20(8): 62-68. doi: 10.1007/s11912-018-0703-0.
3. Virgilio E, Balducci G, Mercantini P, Giarnieri E, Giovagnoli MR, Montagnini M, Proietti A, D'Urso R, Cavallini M. Preoperative gastric lavage in gastric cancer patients undergoing surgical, endoscopic or minimally invasive treatment: An oncological measure preventing peritoneal spillage of intragastric cancer cells and development of related metastases. *Med Hypotheses.* 2018; 114: 30-34. doi: 10.1016/j.mehy.2018.02.023.
4. Alieva M, van Rheenen J, Broekman MLD. Potential impact of invasive surgical procedures on primary tumor growth and metastasis. *Clin Exp Metastasis.* 2018; 35(4): 319-331. doi: 10.1007/s1
5. Emoto S, Ishigami H, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Port-site metastasis after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer. *Surg Today.* 2017; 47(3): 280-283. doi: 10.1007/s00595-016-1346-0.
6. Behrenbruch C, Shembrey C, Paquet-Fifield S, Mølck C, Cho HJ, Michael M, Thomson BNJ, Heriot AG, Hollande F. Surgical stress response and promotion of metastasis in colorectal cancer: a complex and heterogeneous process. *Clin Exp Metastasis.* 2018; 35(4): 333-345. doi: 10.1007/s10585-018-9873-2.
7. Hiller JG, Perry NJ, Poulogiannis G, Riedel B, Sloan EK. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018; 15(4): 205-218. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.194.
8. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov.* 1978; 27(2): 140-144.
9. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. Современные методы распознавания состояния тромбоцитической готовности: монография. Барнаул: Изд-во Алт. Ун-та, 2011; 138 с.
10. Celermajer D, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992; 340: 1111-1115.
11. Evans CE, Palazon A, Sim J, Tyrakis PA, Prodger A, Lu X, Chan S, Bendahl PO, Belting M, Von Euler L, Rundqvist H, Johnson RS, Branco C. Modelling pulmonary microthrombosis coupled

to metastasis: distinct effects of thrombogenesis on tumorigenesis. *Biol Open*. 2017; 6(5): 688-697. doi: 10.1242/bio.024653.

References:

1. Drake TM, Søreide K. Cancer epigenetics in solid organ tumours: A primer for surgical oncologists. *Eur J Surg Oncol*. 2019; 45(5): 736-746. doi: 10.1016/j.ejso.2019.02.005.
2. Sugarbaker PH. Peritoneal Metastases from Gastrointestinal Cancer. *Curr Oncol Rep*. 2018; 20(8): 62-68. doi: 10.1007/s11912-018-0703-0.
3. Virgilio E, Balducci G, Mercantini P, Giarnieri E, Giovagnoli MR, Montagnini M, Proietti A, D'Urso R, Cavallini M. Preoperative gastric lavage in gastric cancer patients undergoing surgical, endoscopic or minimally invasive treatment: An oncological measure preventing peritoneal spillage of intragastric cancer cells and development of related metastases. *Med Hypotheses*. 2018; 114: 30-34. doi: 10.1016/j.mehy.2018.02.023.
4. Alieva M, van Rheeën J, Broekman MLD. Potential impact of invasive surgical procedures on primary tumor growth and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2018; 35(4): 319-331. doi: 10.1007/s1
5. Emoto S, Ishigami H, Yamaguchi H, Ishihara S, Sunami E, Kitayama J, Watanabe T. Port-site metastasis after laparoscopic surgery for gastrointestinal cancer. *Surg Today*. 2017; 47(3): 280-283. doi: 10.1007/s00595-016-1346-0.
6. Behrenbruch C, Shembrey C, Raquet-Fifield S, Mølck C, Cho HJ, Michael M, Thomson BNJ, Heriot AG, Hollande F. Surgical stress response and promotion of metastasis in colorectal cancer: a complex and heterogeneous process. *Clin Exp Metastasis*. 2018; 35(4): 333-345. doi: 10.1007/s10585-018-9873-2.
7. Hiller JG, Perry NJ, Poulgiannis G, Riedel B, Sloan EK. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018; 15(4): 205-218. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.194.
8. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions. *Physiol Bohemoslov*. 1978; 27(2): 140-144.
9. Momot AP, Tsyvkina LP, Taranenko IA. Modern methods of recognition of the state of thrombotic readiness: a monograph. Barnaul: Alt. Univ. Publishing House. 2011; 138 p.
10. Celermajer D, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992; 340: 1111-1115.
11. Evans CE, Palazon A, Sim J, Tyrakis PA, Prodder A, Lu X, Chan S, Bendahl PO, Belting M, Von Euler L, Rundqvist H, Johnson RS, Branco C. Modelling pulmonary microthrombosis coupled to metastasis: distinct effects of thrombogenesis on tumorigenesis. *Biol Open*. 2017; 6(5): 688-697. doi: 10.1242/bio.024653.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Олжаев Саяхат Таурбекович, кандидат медицинских наук, главный врач КПП на ПХВ «Алматинский региональный онкологический диспансер», г. Алматы, Республика Казахстан
Тел.: 8 (727) 231-05-66
E-mail: arod_priem@mail.ru, regiononko@mail.ru

Информация об авторах

Лазарев Александр Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета МЗ РФ; директор Алтайского филиала ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Тел.: +7 (3852) 507-344
E-mail: lazarev@akzs.ru

Шойхет Яков Нахманович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО, Алтайского государственного медицинского университета МЗ РФ, г. Барнаул.
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Тел.: +7 (3852) 566-959
E-mail: starok100@mail.ru

Contact information

Author responsible for correspondence:
Olzhaev Sayakhat Taurbekovich, Candidate of Medical Sciences, Chief Physician of the Almaty Regional Oncological Dispensary, Almaty, Republic of Kazakhstan
Tel: 8 (727) 231-05-66
E-mail: arod_priem@mail.ru, regiononko@mail.ru

Authors' information

Lazarev Alexander Fedorovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnostics with a Course of Advanced Training of Altai State Medical University; Director of Altai Branch of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Barnaul
656038, Altai Krai, Barnaul, 40 Lenin Ave.
Tel.: +7 (3852) 507-344
E-mail: lazarev@akzs.ru

Shoikhet Yakov Nakhmanovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the

Department of Faculty Surgery named after Professor I.I. Neumark with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Barnaul. 656038, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave. 40.
Tel.: +7 (3852) 566-959
E-mail: starok100@mail.ru

Поступила в редакцию 01.11.2021

Принята к публикации 22.11.2021

Для цитирования: Олжаев С.Т., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н. Исходы радикального хирургического лечения гепатоцеллюлярного рака и роль дисфункции эндотелия. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 26-32.

Citation: Olzhaev S.T., Lazarev A.F., Shoikhet Ya.N. The outcomes of radical surgical treatment of hepatocellular cancer and the role of endothelial dysfunction. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 26-32. (In Russ.)

УДК 616.329-089.85:616.381-072.1

DOI 10.31684/25418475-2021-4-33

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ С АХАЛАЗИЕЙ КАРДИИ ПОСЛЕ ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ЭЗОФАГОКАРДИОМИОТОМИИ ПО ГЕЛЛЕР С ФУНДОПЛИКАЦИЕЙ ПО ДОР

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Городская больница №12, г. БарнаулЦеймах Е.А.¹, Ганков В.А.^{1,2}, Багдасарян Г.И.¹, Андреасян А.Р.^{1,2}, Масликова С.А.¹

Существует много методов лечения ахалазии кардии (АК). На сегодняшний день окончательно не проанализированы результаты различных консервативных и оперативных методов лечения АК, не разработаны стандарты оценки эффективности разных методов лечения, что и определяет актуальность нашего исследования. Цель данной работы - оценить отдаленные результаты видеолaparоскопической эзофагокардиомиотомии по Геллер с передней гемиезофагофундопликацией по Дор у прооперированных больных со 2-4 стадиями АК. Анализ результатов оперативного лечения проводился путем анкетирования больных по шкале Экхардта в до- и послеоперационном периодах.

Полученные данные по опроснику шкалы Экхардта показали достоверное уменьшение в послеоперационном периоде клинических проявлений ахалазии кардии в виде уменьшения набранных пациентами баллов на 70,1%, по сравнению с исходными данными ($p=0,001$). Самый частый симптом АК, существенно влияющий на качество жизни пациентов в послеоперационном периоде был полностью купирован у 65 чел. (63,7%) из всех исследуемых пациентов. Лучшие были результаты пациентов со 2-ой стадией АК: из 32 пациентов - 30 чел. (93,7%) в послеоперационном периоде не испытывали дисфагию, лишь у 2х пациентов (6,3%) наблюдалась дисфагия I степени, непостоянного характера ($p=0,001$). Необходимо отметить, что после оперативного лечения дисфагия 3 степени не выявлена ни у одного из исследуемых пациентов.

Выводы. Полученные данные по опроснику шкалы Экхардта свидетельствуют, что видеолaparоскопическая эзофагокардиомиотомия по Геллер с фундопликацией по Дор способствовала снижению проявлений болезни у пациентов со 2-4 стадиями заболевания. Достижение клинической ремиссии у пациентов со 2-ой стадией АК, с учетом непродолжительного эффекта после кардиодилатации, позволяет нам рекомендовать данный вид оперативного вмешательства уже при 2 стадии заболевания.

Ключевые слова: ахалазия кардии, дисфагия, миотомия по Геллеру, шкала Экхардта

ASSESSMENT OF QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ACHALASIA OF CARDIA AFTER VIDEOLAPAROSCOPIC ESOPHAGOCARDIOMYOTOMY BY HELLER WITH FUNDOPLICATION BY DOR

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation²City Hospital No. 12, Barnaul, Russian FederationE.A. Tseymakh¹, V.A. Gankov^{1,2}, G.I. Bagdasaryan¹, A.R. Andreasyan^{1,2}, S.A. Maslikova¹

There are many methods for treating achalasia cardia (AC). To date, the results of various conservative and operative methods for treating AC have not been finally analyzed, standards for evaluating the effectiveness of various methods of treatment have not been developed, which determines the relevance of our study. The current work evaluates the long-term results of video laparoscopic esophagocardiomyotomy by Heller with anterior hemiesophagofundoplication by Dor in operated patients with 2-4 stages of AC. The analysis of the results of surgical treatment was conducted by questioning patients on the Eckhardt scale in the pre- and postoperative periods.

The data obtained from the Eckhardt scale questionnaire showed a significant decrease in the postoperative period of clinical manifestations of achalasia of the cardia in the form of a decrease in the scores scored by patients by 70,1%, compared with the baseline data ($p=0,001$). The most frequent symptom of AC, which significantly affects the quality of life of patients in the postoperative period, was completely stopped in 65 people (63,7%) of the study patients. The results of patients with stage 2 of AC were better: out of 32 patients, 30 people (93,7%) did

not experience dysphagia in the postoperative period, only 2 patients (6,3%) had dysphagia of the I degree, of a nonpermanent nature ($p=0,001$). Note that after surgical treatment, grade 3 dysphagia was not detected in any study patient.

Conclusions. The data obtained from the Eckhardt scale questionnaire indicate that video laparoscopic esophagocardiomyotomy according to Heller with fundoplication according to Dor contributed to a decrease in the manifestations of the disease in patients with 2-4 stages of the disease. Achieving clinical remission in patients with stage 2 AC, considering the short-term effect after cardiodilation, allows us to recommend this type of surgery already at stage 2 of the disease.

Keywords: achalasia of the cardia, dysphagia, Heller myotomy, questionnaires.

На современном этапе развития медицинской науки, этиология возникновения ахалазии кардии (АК) не выяснен и патогенетического лечения заболевания не разработано. На сегодняшний день известно более 30 видов хирургических вмешательств лечения ахалазии кардии [1, 2]. Такое большое количество методов оперативного лечения, говорит о не уменьшающемся интересе ученых во всем мире к поиску наилучшего метода терапии данного заболевания и в то же время, отсутствие стандартов для определения эффективности проведенного хирургического лечения, определяют актуальность нашей работы.

Цель исследования: оценить динамику изменения симптомов АК по шкале Экхардта у пациентов со 2-4 стадиями АК после видеолaparоскопической эзофагокардиомиотомии по Геллер, дополненной фундопликацией по Дор.

Материалы и методы

Исследование выполнено на кафедре общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии АГМУ. Больные были оперированы и прошли все обследования в хирургическом отделении КГБУЗ ГКБ №12, которая является базой нашей кафедры. Работа соответствует этическим стандартам и прошла проверку в локальном комитете по биомедицинской этике ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, протокол № 3 от 20.08.2020 г. В работу вошли отдаленные послеоперационные результаты лечения 102 больных ахалазией кардии, оперированных в нашей клинике в период с 2000 по 2018 гг. Были определены следующие критерии включения в исследование: возраст больных должен был быть старше 18 лет, наличие добровольного информированного согласия пациента на анкетирование по опроснику шкалы Экхардта, наличие АК 2-4-ой стадий, наличие ответов на все вопросы опросника. Критерии исключения из исследования: возраст пациентов моложе 18 лет, отсутствие добровольного информированного согласия на обследование и анкетирование по опроснику шкалы Экхардта, наличие АК 1 стадии, не полностью заполненная анкета опросника. Всем пациентам была проведена видеолaparоскопическая эзофагокардиомиотомия

по Геллеру с передней гемиэзофагофундопликацией по Дор. Данный вид оперативного вмешательства обеспечивает не только сохранение замыкательной функции кардии, но и предотвращает возможность сращения между собой рассеченных мышц пищевода [3,4]. Фундопликацию по Дор нами выполнялась в качестве антирефлюксной процедуры, для профилактики развития рефлюкс-эзофагита в послеоперационном периоде [5]. По гендерному признаку пациенты распределились следующим образом: количество женщин было больше, чем количество мужчин в соотношении 2:1. Средний возраст пациентов был 55 лет, среди прооперированных пациентов большинство было трудоспособного возраста. При определении стадии заболевания была использована классификация Б.В. Петровского [6], при определении степени дисфагии мы пользовались классификацией А.И Савицкого. Согласно этому, среди исследуемых больных, пациентов со 2-ой стадией было 32 человека (31,4%), с 3-ей стадией 39 человек (38,2%), пациентов с 4-ой стадией было 31 чел., (30,4%). Следует отметить, что 46,9% (15 чел., из 32) пациентов с АК 2-ой стадии на момент операции проходили в анамнезе трехкратные сеансы пневматической кардиодилатации, положительный эффект от которой продержался не больше 11 месяцев. Данная информация рассенивалась нами как показание к оперативному лечению, так как положительная динамика от кардиодилатации у данных пациентов хотя и была, но эффект был кратковременным. Данной группе пациентов было предложено оперативное лечение и после получения добровольного информированного согласия проведена эзофагокардиомиотомия по Геллер с передней гемиэзофагофундопликацией по Дор лапароскопическим доступом.

Анализ результатов хирургического лечения проводился посредством опроса больных по шкале Экхардта [7]. Использование данного опросника обусловлено целью нашего исследования-провести анализ динамики клинических проявлений ахалазии кардии и оценить их выраженность в до- и отдаленном послеоперационном периодах. Период послеоперационного наблюдения составлял от 1 года до 5 лет. Опросник шкалы Экхардта изучает частоту

и выраженность основных симптомов ахалазии кардии, он прост, ясен и удобен для использования в повседневной практике как для врача, так и для пациента. Максимальное количество баллов по шкале Экхардта, которое мог набрать больной составляло 12 баллов, что являлось нежелательным результатом, минимум - 0 баллов являлось желаемым результатом.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программ MS Excel из пакета MS Office 2007. Для сравнения двух выборок был использован t-критерий Стьюдента. Достоверным считалось различие при $p < 0,05$ (вероятность различия больше 95%). При нормальном распределении признаков значения средних величин были представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое

выборочной совокупности, m – стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

Так как самым частым симптомом ахалазии кардии является дисфагия, вначале было проанализировано как менялась степень дисфагии у пациентов с разными стадиями заболевания в отдаленном послеоперационном периоде. Дисфагия до операции присутствовала у всех пациентов. По нарушению глотания пищи разной консистенции и определялась степень дисфагии по А.И. Савицкому, необходимо отметить, что больных с парадоксальной дисфагией среди исследуемых больных не было. В отдаленном послеоперационном периоде у 63,7% (65 чел.) из 102 пациентов дисфагия была купирована.

Таблица 1

Динамика изменения степени дисфагии у пациентов со 2-4 стадиями АК в до- и отдаленном послеоперационном периодах

| Степень дисфагии | Стадия АК | | | | | | Достоверность, P |
|---------------------|-------------|-------------|-------------|----------------|-------------|--------------|---|
| | До операции | | | После операции | | | |
| | 2 | 3 | 4 | 2 | 3 | 4 | |
| | n=32, p1 | n=39, p2 | n=31, p3 | n=32, p4 | n=39, p5 | n= 31, p6 | p1-p4=0,001 p2-p5=0,001 p3-p6=0,001 |
| Отсутствие дисфагии | - | - | - | 30 | 25 | 10 | |
| 1 степень | 32 | - | - | 2 | 10 | 14 | |
| 2 степень | - | 29 | - | - | 4 | 7 | |
| 3 степень | - | 10 | 31 | - | - | - | |

Лучше всего были результаты у пациентов со 2-ой стадией АК, из 32 человек, только у 2-х пациентов наблюдалась непостоянная дисфагия I степени ($p=0,001$), остальные 30 пациентов не испытывали трудностей с проглатыванием пищи разной консистенции. Необходимо отметить, что после оперативного лечения дисфагия 3 степени не выявлена ни у одного из исследуемых пациентов (табл. 1).

По результатам анкетирования больных по шкале Экхардта выраженность таких сим-

птомов АК, как потеря веса, дисфагии, загрудинная боль или регургитация, до операции в среднем составляла $8,7 \pm 1,2\%$ баллов, что было определено как результат неудовлетворительный. В отдаленном послеоперационном периоде, пациенты набрали в среднем $2,6 \pm 0,8\%$ баллов, что являлось отличным результатом. Таким образом, по шкале Экхардта, в отдаленном послеоперационном периоде, выраженность основных симптомов АК уменьшилась на 70,1% ($p=0,001$) (табл. 2).

Таблица 2

Среднее количество баллов по шкале Экхардта до и после операции

| Количество набранных баллов, $M \pm m\%$ | | Достоверность, p |
|--|----------------------|--------------------|
| До операции | После операции | |
| $8,7 \pm 1,2\%$, p1 | $2,6 \pm 0,8\%$, p2 | p1- p2=0,001 |

Уменьшение баллов по шкале Экхардта хоть и было выявлено при всех стадиях АК, что оценивается нами как положительный эффект от оперативного лечения, но баллы уменьшались при каждой стадии по-разному. Сравнительный анализ результатов анкетирования

показал, что у пациентов со 2 стадией АК выраженность клинических признаков заболевания после операции уменьшилась на 73,8% (соответственно с $6,1 \pm 1,1$ до $1,6 \pm 0,2$ баллов), что определялось нами как стадия клинической ремиссии. При этом, не было статистически

достоверной разницы между результатами анкетирования пациентов со 2 стадией заболевания перенесших в анамнезе кардиодилатацию и теми, кому операция выполнена без предварительной кардиодилатации. У пациентов с 3 стадией АК после операции средний балл стал меньше на 59,7% (соответственно с $8,2 \pm 0,4$ до $3,3 \pm 0,2$ балла), это не соответствовало стадии клинической ремиссии. Наихудшие результаты до операции были у пациентов с 4-ой стадией АК, в среднем они набрали $10,1 \pm 1,8$ баллов, а после операции количество набранных

ими баллов составило $4,2 \pm 0,3$ баллов, что было меньше показателей до оперативного лечения на 58,4% и говорило об уменьшении клинических проявлений, но одновременно говорило о сохранении у больных некоторых клинических симптомов АК (табл. 3).

При более детальном анализе изменения каждого симптома, нами было изучено как в послеоперационном периоде менялась выраженность и частота дисфагии, ИМТ пациентов, симптома загрудинной боли и регургитации при разных стадиях АК.

Таблица 3

Сравнительный анализ результатов в до - и послеоперационном периодах по шкале Экхардта при 2-4 стадиях заболевания

| | Стадия АК | | | | | | p* |
|--------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|---------|
| | До операции | | | После операции | | | |
| | 2 n=32, p1 | 3 n=32, p2 | 4 n=30, p3 | 2 n=32, p4 | 3 n=32, p5 | 4 n=30, p6 | |
| Средний балл, M±m% | 6,1±1,1 | 8,2±0,4 | 10,1±1,8 | 1,6±0,2 | 3,3±0,2 | 4,2±0,3 | p<0,001 |

Примечание: *Данные достоверны по всем параметрам p < 0,001

До оперативного лечения, пациенты со 2-ой стадией по шкале Экхардта, баллы набирали в основном за счет выраженности таких симптомов, как дисфагия и боль в груди, у пациентов с 3-ей и 4-ой стадиями заболевания на первый план по баллам выходили симптомы регургитации и потери веса, но пациенты с 4-ой стадией при этом, набирали больше баллов так как

симптомы у них были выражены с большей частотой.

Мы проанализировали, за счет уменьшения частоты и выраженности каких клинических симптомов пациенты при 2-4 стадиях АК показали улучшение по шкале Экхардта, выраженное в уменьшении количества набранных баллов в отдаленном послеоперационном периоде (табл. 4).

Таблица 4

Изменение клинических проявлений АК по шкале Экхардта в до- и послеоперационном периодах

| | Стадия АК | | | | | | p |
|------------------|-----------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|--|
| | До операции | | | После операции | | | |
| | Баллы по шкале | | | Баллы по шкале | | | |
| | 2 n=31 p1 | 3 n=39, p2 | 4 n=31, p3 | 2 n=31, p4 | 3 n=39, p5 | 4 n=31, p6 | |
| ИМТ | 1,7±0,2 | 2,5±0,1 | 2,9±0,3 | 0,8±0,1 | 1,3±0,1 | 1,4±0,08 | p1-p2=0,05 p1-p3=0,05 p2-p3=0,05 p4-p5=0,05 |
| Дисфагия | 1,9±0,1 | 2,3±0,1 | 2,6±0,1 | 0,3±0,1 | 0,7±0,1 | 1,1±0,07 | p4-p6=0,05 p5-p6=0,05 |
| Загрудинная боль | 1,8±0,2 | 2,2±0,3 | 2,4±0,1 | 0,3±0,02 | 0,8±0,1 | 1,1±0,07 | p1-p4=0,05 p2-p5=0,05 |
| Регургитация | 0,7±0,1 | 1,2±0,2 | 2,2±0,1 | 0,2±0,03 | 0,5±0,02 | 0,6±0,03 | p1-p6=0,05 |

За счет критерия изменения ИМТ в послеоперационном периоде пациентам со 2 стадией удалось снизить получаемые баллы, на 52,9%, пациентам с 3-ей стадией данный показатель удалось уменьшить на 48 %, а пациентам с 4 стадией на 51,7%. (p= 0,05).

Баллы за выраженность и частоту дисфагии в послеоперационном периоде уменьшились на 84,2% у пациентов со 2 стадией, на 69,5% у пациентов с 3 стадией и на 57,6%, у пациентов с 4ой стадией заболевания. (p=0,05).

При изучении динамики симптома загрудинной боли выяснилось, что в послеоперационном периоде пациентам со 2-ей стадией заболевания за счет уменьшения загрудинной боли удалось набрать меньше баллов на 83,3 %, пациентам с 3-ей стадией на 63,6 % и пациентам с 4-ой стадией на 54,1 % ($p=0,05$).

Регургитация, также, как и загрудинная боль в предоперационном периоде больше беспокоила пациентов с 3-4 стадиями, чем пациентов со 2-ой стадией. После операции за счет уменьшения выраженности и частоты регургитации пациенты со 2-ой стадией АК набрали меньше баллов на 71,4 %, с 3-ей стадией на 58,3 %, с 4-ой стадией на 72,7 % ($p=0,05$).

Детальный анализ изменения выраженности клинических признаков АК по шкале Eckardt, в до- и послеоперационном периодах показывает, что видеолапароскопическая эзофагокардиомиотомия по Геллер с фундопликацией по Дор способствовало клинической ремиссии при 2-стадии АК и существенному снижению клинических проявлений болезни у пациентов с 3-ей и 4-ой стадиями заболевания. Следует учитывать, что данный опросник используется широко отечественными и зарубежными авторами [8].

Заключение

По данным шкалы Экхардта видеолапароскопическая эзофагокардиомиотомия по Геллер с фундопликацией по Дор способствовала существенному уменьшению клинических проявлений АК при 2-4 стадиях заболевания.

Данное оперативное вмешательство способствовало клинической ремиссии при 2-ой стадии заболевания, поэтому мы рекомендуем ее выполнение уже при данной стадии болезни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(8); 1238-1249. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.196>
2. Fajardo RA, Petrov RV, Bakhos CT, Abbas AE. Endoscopic and Surgical Treatments for Achalasia: Who to Treat and How? *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Sep;49(3):481-498. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.05.003>
3. Scott PD, Harold KL, Heniford RBT, Jaroszewski DE. Results of laparoscopic Heller myotomy for extreme megaesophagus: an alternative to esophagectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009; 19(3); 198-200. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2006.03784.x>
4. Asti E, Sironi A, Lovece A, Bonavina G, Fanelli M, Bonitta G, Bonavina L. Health-related quality of life after laparoscopic Heller myotomy

and Dor fundoplication for achalasia. *Surgery.* 2017; 161: 977-983. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.10.023>

5. Schlottmann F, Nurczyk K, Patti G et al. Laparoscopic Heller Myotomy and Dor Fundoplication: How I Do It? *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* 2020;30(6):627-629. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0157>

6. Петровский Б.В. Кардиоспазм и его хирургическое значение. *Труды 27-го Всесоюзного съезда хирургов.* М. 1962; 162-173

7. Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilatation. *Gastroenterology.* 1992; 103: 1732-1738. [https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91428-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91428-7)

8. Lo WK., Mashimo H. (2016). Pathophysiology of Achalasia. In: Fisichella P., Herbella F., Patti M. (eds) *Achalasia.* Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-13569-4_2

References

1. Vaezi MF, Pandolfino JE, Vela MF. ACG clinical guideline: diagnosis and management of achalasia. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(8); 1238-1249. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.196>
2. Fajardo RA, Petrov RV, Bakhos CT, Abbas AE. Endoscopic and Surgical Treatments for Achalasia: Who to Treat and How? *Gastroenterol Clin North Am.* 2020 Sep;49(3):481-498. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2020.05.003>
3. Scott PD, Harold KL, Heniford RBT, Jaroszewski DE. Results of laparoscopic Heller myotomy for extreme megaesophagus: an alternative to esophagectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2009; 19(3); 198-200. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2006.03784.x>
4. Asti E, Sironi A, Lovece A, Bonavina G, Fanelli M, Bonitta G, Bonavina L. Health-related quality of life after laparoscopic Heller myotomy and Dor fundoplication for achalasia. *Surgery.* 2017; 161: 977-983. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2016.10.023>
5. Schlottmann F, Nurczyk K, Patti G et al. Laparoscopic Heller Myotomy and Dor Fundoplication: How I Do It? *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques.* 2020; 30 (6):627-629. <https://doi.org/10.1089/lap.2020.0157>
6. Petrovsky B.V. Cardiaspasm and its surgical treatment. *Proceedings of the 27th All-Union Congress of Surgeons M.* 1962; 162-173 (In Russ.)
7. Eckardt VF, Aignherr C, Bernhard G. Predictors of outcome in patients with achalasia treated by pneumatic dilatation. *Gastroenterology.* 1992;103:1732-1738.[https://doi.org/10.1016/0016-5085\(92\)91428-7](https://doi.org/10.1016/0016-5085(92)91428-7)

8. Lo WK., Mashimo H. (2016) Pathophysiology of Achalasia. In: Fisichella P., Herbella F., Patti M. (eds) Achalasia. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-13569-4_2

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Багдасарян Гаяне Игитовна, ассистент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.
E-mail: ms.bag1973@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8599-825X>.

Информация об авторах

Цеймах Евгений Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.
E-mail: yea220257@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0628-8688>.

Ганков Виктор Анатольевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.
E-mail: viktorgankov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9314-7180>.

Андреасян Армен Ромикович, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.
E-mail: andreasyanarm@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3113-8734>.

Масликова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.
E-mail: maslikova18@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5542-9707>.

Contact information

Author responsible for correspondence: Bagdasaryan Gayane Igitovna, Assistant of the

Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University, Barnaul. 656038, Altai Krai, Barnaul, 40 Lenin Ave. E-mail: ms.bag1973@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8599-825X>.

Authors' information

Tseimakh Evgeny Alexandrovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University, Barnaul. 656038, Altai Krai, Barnaul, 40 Lenin Ave. E-mail: yea220257@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0628-8688>.

Gankov Viktor Anatolievich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University, Barnaul. 656038, Altai Krai, Barnaul, 40 Lenin Ave. E-mail: viktorgankov@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9314-7180>.

Andreasyan Armen Romikovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University, Barnaul. 656038, Altai Krai, Barnaul, 40 Lenin Ave. E-mail: andreasyanarm@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3113-8734>.

Maslikova Svetlana Anatolievna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University, Barnaul. 656038, Altai Krai, Barnaul, 40 Lenin Ave. E-mail: maslikova18@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5542-9707>.

Поступила в редакцию 29.09.2021

Принята к публикации 20.10.2021

Для цитирования: Цеймах Е.А., Ганков В.А., Багдасарян Г.И., Андреасян А.Р., Масликова С.А. Оценка качества жизни пациентов с ахалазией кардии после видеолaparоскопической эзофагокардиомиотомии по Геллер с фундопликацией по Дор. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;4(24): 33-38.

Citation: Tseymakh E.A., Gankov V.A., Bagdasaryan G.I., Andreasyan A.R., Maslikova S.A. Assessment of quality of life in patients with achalasia of cardia after videolaparoscopic esophagocardiomyotomy by Heller with fundoplication by Dor. *Bulletin of Medical Science*. 2021;4(24): 33-38. (In Russ.)

УДК 616-053:616.72-002

DOI 10.31684/25418475-2021-4-39

СВОЕОБРАЗИЕ ДЕБЮТА И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ РЕАКТИВНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства, г. БарнаулСкударнов Е.В.¹, Колесникова О.И.¹, Выходцева Г.И.¹, Григорьевская О.А.², Скударнова А.П.¹, Малюга О.М.¹, Котовщикова Т.А.¹

Данная статья посвящена актуальной проблеме педиатрии и ревматологии - диагностике и лечению ювенильных идиопатических артритов у детей разных возрастных групп. Представлены результаты ретроспективного исследования 54 детей с реактивными артритами. Выявлено, что у 42 больных, этиологической причиной заболевания была урогенитальная или кишечная инфекция (17 и 25 соответственно), в том числе у 19 из 54 детей выявлены хронические очаги инфекции. У 16 детей с РеА была отягощенная наследственность по ревматическим заболеваниям. Установлены этиологические особенности дебюта и течения реактивных артритов у детей в Алтайском крае. Диагностика и лечение инфекционной патологии является одним из основных факторов для профилактики реактивных артритов у детей.

Ключевые слова: дети, реактивные артриты, инфекция

PECULIARITIES OF THE ONSET AND CLINICAL COURSE OF REACTIVE ARTHRITIS IN CHILDREN

¹Altai State Medical University, Barnaul²Altai Krai Clinical Center for Maternal and Child Health, BarnaulE.V. Skudarnov¹, O.I. Kolesnikova¹, G.I. Vykhodtseva¹, O.A. Grigorevskaya², A.P. Skudarnova¹, O.M. Malyuga¹, T.A. Kotovshchikova¹

This article is devoted to the urgent problem of pediatrics and rheumatology - the diagnosis and treatment of juvenile idiopathic arthritis in children of different age groups. The results of a retrospective study of 54 children with reactive arthritis are presented. It was revealed that in 42 patients, the etiological cause of the disease was urogenital or intestinal infection (17 and 25, respectively), including 19 of 54 children with chronic foci of infection. 16 children with RHEA had a burdened heredity for rheumatic diseases. Etiological features of the onset and course of reactive arthritis in children in the Altai Territory have been established. Diagnosis and treatment of infectious pathology is one of the main factors for preventing of reactive arthritis in children

Keywords: children, reactive arthritis, infection

В последние годы в связи с внедрением современных серологических и иммунологических методов исследования улучшилась топическая диагностика ревматических заболеваний (РЗ) у детей. Реактивный артрит (РеА - шифр, М02 согласно МКБ-Х) входит в структуру ювенильных идиопатических артритов (ЮИА) и является одной из актуальных проблем современной педиатрии и ревматологии, так как РеА составляет около половины от всех воспалительных заболеваний суставов у детей [1,2,3]. В то же время частота распространенности реактивного артрита, как и других РЗ, по различным регионам Российской Федерации достоверно не установлена [2,4,5]. Негативные последствия ревматических заболеваний, в том числе ЮИА, зависят от степени и тяжести иммуновоспалительного процесса, наличия сопутствующих заболеваний и вовлечения в патологический

процесс органов и систем [4,5,6]. Ряд соматических заболеваний, в том числе и ювенильные идиопатические артриты, с наличием синовита, с формированием контрактур, значительно ухудшают качество жизни больных и требуют больших материальных вложений при лечении и проведении реабилитации больных с артритами различной этиологии [2,7].

Реактивные артриты занимают значительное место в структуре ревматических заболеваний, у части детей они быстро прогрессируют, а при хронизации процесса и отсутствии базисной терапии поражение суставов приводит к инвалидности в детском возрасте [1,2,5,8]. Учитывая современные данные, РеА относят к острым воспалительным заболеваниям суставов, развивающихся вследствие иммунных нарушений, на фоне или после перенесенной кишечной или урогенитальной инфекции [1,2,10,11]. Дебют

РеА у детей нередко связан с острой или персистирующей кишечной инфекцией, вызываемой энтеробактериями (чаще *Yersinia enterocolitica*) или инфекциями урогенитального тракта (*Chlamydia trachomatis*). Заболевания легких или бронхов (вызванных *Chlamydoiphila pneumoniae*) у детей также могут являться триггерными причинами ЮИА [2,12,13]. Актуальность проблемы в настоящее время состоит в том, что патогенез заболевания выяснен не полностью. В патогенезе ЮИА, наряду с генетической предрасположенностью, лежат несколько патологических механизмов, как иммунной, так и неиммунной природы и хламидийная инфекция принимает непосредственное участие в активации клеточного иммунитета с выработкой антител (IgM) против хламидийного антигена, увеличивается и синтез антител класса IgG и IgA [11,14,16]. По мнению некоторых авторов, перекрестно реагирующие антитела оказывают повреждающее действие на собственные клетки организма, которые образуют молекулы HLA-B27. Установлено, что у носителей HLA-B27 после перенесенной кишечной и урогенитальной инфекции, РеА развивается значительно чаще, чем у лиц, не имеющих этого антигена гистосовместимости [2,11,14,16]. В литературе имеются сообщения, что у детей причиной реактивных артритов может быть наличие хронических очагов инфекции со стороны носоглотки и бронхолегочной системы [14,15,16]. Инфекционные агенты у значительной части больных выступают в качестве триггерного механизма, влияют на течение заболевания и, как правило, способствуют переходу острого артрита в хронический [2,4,11,15,16].

В практической работе детским ревматологам и врачам педиатрам в острой фазе заболевания необходимо провести дифференциальную диагностику реактивного артрита с другими ревматическими заболеваниями, такими как: системная красная волчанка (СКВ), ювенильный ревматоидный артрит (ЮРА), ювенильная склеродермия (ЮС), системными васкулитами (СВ), что часто бывает затруднено. В дебюте заболеваний все они имеют сходную клиническую картину, в которой на первое место выходит интоксикационный и суставной синдром. Для всех РЗ характерно наличие воспалительных изменений в общих анализах крови, повышение уровня белков острой фазы заболевания и иммунологических нарушений. Поэтому так важно врачам всех специальностей знать клинические и лабораторно-иммунологические критерии основных ревматических заболеваний у детей. Наиболее часто встречающимися патологиями, требующими дифференциальной диагностики с РеА, являются инфекционные артриты, а также ортопедическая патология и системные заболевания соединительной

ткани [4,12,13,16]. Правильная и своевременная диагностика ревматических заболеваний необходима для назначения базисной и генно-инженерной биологической терапии, что позволит улучшить течение и прогноз заболеваний, а также качество жизни детей с РеА.

Цель исследования: уточнить анамнез и провести клинико-лабораторный анализ результатов обследования у детей с поражениями суставов и выявить особенности дебюта и клиники реактивных артритов у детей.

Материалы и методы

Нами проанализированы результаты ретроспективного обследования 54 детей с РеА, которые находились на лечении в ревматологическом отделении КГБУЗ «Алтайский краевой центр охраны материнства и детства» г. Барнаул с 2015 по 2020 гг. Обследование и лечение детей с ЮИА проводилось согласно клиническим рекомендациям по оказанию медицинской помощи детям с реактивными артритами. Клинические рекомендации утверждены на XVIII Конгрессе педиатров России 14 февраля 2015 года [2]. Ключевыми критериями включения детей с РеА в обследование было наличие согласия родителей на обследование и обработку полученных данных и клинико-лабораторное обследование с наличием подтвержденного диагноза РеА. Исследование проводилось в проспективном режиме с наличием письменного согласия родителей на обследование детей. Критерии исключения из обследования: отказ родителей от обследования; наличие положительного РФ или артриты, связанные с другими ревматическими заболеваниями.

Анализ полученных данных осуществляли методом описательной статистики. Обследование включало в себя: лабораторные и инструментальные методы исследования: нами оценивались показатели, характеризующие активность воспалительного процесса (лейкоциты, СОЭ, СРБ, уровень фибриногена). Проводились иммунологические исследования крови (ЦИК, HLA-B27, РФ, антитела к ДНК, АНФ, АСЛО, криоглобулины), оценивался уровень антител классов IgM, IgA и IgG, которые могли свидетельствовать об остром или хроническом течении хламидиоза. С целью выявления «триггерных» факторов был проведен иммунологический анализ крови, позволяющий выявить АТ к различным бактериям, вирусам и паразитам (методики РПГА, РСК). Взяты мазки из зева и носа (выявление очагов хронической инфекции), проведено ультразвуковое и рентгенологическое исследование суставов с целью выявления функциональной недостаточности суставов.

После проведенного комплексного обследования диагноз реактивный артрит был вы-

ставлен на основании полученных объективных и лабораторных данных, согласно критериям реактивного артрита и клиническим рекомендациям по диагностике и лечению реактивного артрита. К критериям РеА относили: наличие асимметричного олигоартрита крупных суставов нижних конечностей после перенесенной кишечной или урогенитальной инфекции (с наличием высокого уровня антител классов IgM и IgA к антигенам хламидий или лабораторно подтвержденную кишечную инфекцию в анамнезе).

Результаты и обсуждение

Для достижения цели исследования нами проведено обследование 54 детей с РеА. Все дети были разделены на группы по возрасту: 10 детей дошкольного возраста (2-6 лет), 15 детей младшего школьного возраста (7-11 лет), 29 детей старшего школьного возраста (12-17 лет). Анализ детей по полу и возрасту свидетельствовал о небольшом преобладании среди заболевших мальчиков - 32 (59%), доля девочек же составила 41%. Чаще заболевание выявлялось у детей школьного возраста - 44 чел. (66,7%), детей дошкольного возраста было 10 чел. (33,3%). Также установлено, что 35 (64,8%) детей с диагнозом РеА являются городскими жителями и 19 детей (35,2%) сельскими жителями. При сборе анамнеза нами особое внимание обращалось на наличие аллергических реакций, реакций на профилактические прививки у детей с РеА. Выяснялось наличие предшествующих кишечных, урогенитальных и других инфекций (хламидийной, цитомегаловирусной, герпетической, микоплазменной), которые могли быть триггерами в дебюте ЮИА у детей. Учитывая, что РЗ являются болезнями с наследственной предрасположенностью, мы устанавливали наличие близких родственников с ревматическими заболеваниями (СКВ, острой ревматической лихорадкой, склеродермией и др.), а также с заболеваниями, ассоциированными с HLA B27 (болезнь Рейтера, болезнь Бехтерева, болезнь Крона), псориазом. У детей с РеА проживающих в сельской местности, выяснялось наличие домашних животных, для исключения заболеваний, протекающих с поражением суставов (бруцеллез, туберкулез и др.). У матерей детей младшего возраста уточнялись данные о течении беременности, перенесенных заболеваниях во время беременности для исключения возможного внутриутробного инфицирования плода. При осмотре детей с РеА выявлялись клинические проявления инфекций, такие как: конъюнктивит, баланит, цистит, вульвовагинит, дизурические явления. Проводили осмотр на наличие проявлений герпетической инфекции на коже или слизистых, которая также может служить причиной РеА. Больные осматри-

вались окулистом для исключения увеита или снижение зрения, что нередко является одним из ранних проявлений РЗ.

Отягощенная наследственность по ревматическим заболеваниям выявлена у 16 из 54 детей с РеА, что составило 29,6%. Из анамнеза установлено, что 25 (46,3%) детей ранее находились на лечении в инфекционной больнице с энтеритами различной этиологии. Выяснено, что 10 (18,5%) детей ранее состояли на учете у педиатра с диагнозом «хронический тонзиллит». Для выявления хронических очагов и санации все дети осматривались стоматологом и отоларингологом.

При микробиологическом исследовании мазков с задней стенки глотки и небных миндалин были получены положительные результаты у 19 (35,2%) из 54 больных с РеА. В том числе: *Staphylococcus aureus* - выделен у 10 детей; *Streptococcus pyogenes* - у 5 больных; *Streptococcus pneumoniae* - у 5 детей, *Streptococcus viridans* - у 6 детей, у части детей отмечалось сочетание микроорганизмов. При этом у 3 из 5 больных с высевом *Streptococcus pyogenes* с задней стенки глотки и небных миндалин отмечено наличие высокого титра АСЛ-О. Таким образом, у 35,2% детей выявлены хронические очаги инфекции - это, по нашему мнению, могло являться одной из причин РеА, что согласуется с данными других исследователей [2,13,15]. Антиген гистосовместимости HLA-B27 выявлен у 18 (33,3%) детей из общей группы больных (в том числе у 17 детей с хламидийной инфекцией и у 1 ребенка с перенесенной кишечной инфекцией), что значительно увеличивало риск развития серонегативных спондилоартритов и возможной хронизации патологического процесса у этих детей. Болезнь Рейтера (БР), (шифр, M02.3 согласно МКБ-Х), нами диагностирован у 4 (7,4%) детей, все они отнесены в группу больных с урогенитальной инфекцией. В дебюте заболевание (БР) характеризовалось высокой степенью активности процесса, воспалительными изменениями в крови (СОЭ, СРБ, фибриноген), лихорадкой и наличием конъюнктивита, уретрита и полиартрита с нарушением функции суставов. Все больные с Болезнью Рейтера являлись носителями антигена гистосовместимости HLA-B27. Проведенное лабораторное исследование детей с РеА, в острый период заболевания, позволило нам у 17 (31,5%) из 54 больных выявить наличие текущей хламидийной инфекции, что подтверждалось повышением уровня антител классов IgM и IgA к антигенам хламидий (*Chlamydia trachomatis* у - 7, *Chlamydia pneumoniae* у - 10 детей) в сыворотке крови.

Таким образом, по результатам проведенного обследования отягощенная наследственность по ревматологическим заболеваниям установлена у 29,6% детей; реактивные артриты

ты, ассоциированные с кишечной инфекцией, выявлены у 46,3% детей; у 31,5% больных нами выявлена хламидийная инфекция; антиген гистосовместимости HLA-B27 выявлен у 33,3% больных; хронические очаги со стороны носо-

глотки выявлены у 35,2% детей с реактивными артритами (табл.1). Все эти факторы относятся к триггерным причинам развития ЮИА у детей.

Таблица 1

Триггерные факторы у детей с реактивными артритами

| Триггерный фактор | Количество детей (n= 54) | |
|------------------------------|--------------------------|------|
| | абс. | % |
| Наследственная отягощенность | 16 | 29 |
| Кишечные инфекции | 25 | 46,3 |
| Урогенитальная инфекция | 17 | 31,5 |

При анализе клинических данных установлено, что у 17 детей суставной синдром дебютировал на фоне хламидийной инфекции. У 25 больных дебют суставного синдрома отмечен на 17±5,1 день после перенесенного заболевания (кишечной инфекции). У 19 детей из общей группы заболевание протекало с наличием хронических очагов инфекции в эту группу вошли и 2 детей с урогенитальной и 3 ребенка с кишечной инфекцией. Таким образом, клинические проявления РеА и время их появления зависели от вероятной этиологической

причины. У всех детей отмечалось поражение крупных суставов нижних конечностей, в том числе: коленные у 33 (61,1%) детей, коленные и голеностопные у 16 (29,6%) детей; поражение коленных, голеностопных и межфаланговых суставов стоп отмечено у 5 (9,2%) детей, энтезиты выявлены у 4 (7,4%) детей, наличие сакроилеита - у 3 (5,65%) обследованных. Болезнь Рейтера диагностирована у 4 (7,4%) больных. По данным УЗИ суставов признаки синовита (в острый период заболевания) выявлены у 39 (72,2%) из 54 больных (табл. 2).

Таблица 2

Клинические проявления реактивного артрита у детей в дебюте заболевания

| Клинические проявления | Количество детей (n= 54) | |
|------------------------|--------------------------|------|
| | абс. | % |
| Моноартрит | 33 | 61,1 |
| Олигоартрит | 16 | 29,6 |
| Полиартрит | 5 | 9,2 |
| Энтезопатии | 4 | 7,4 |
| Сакроилеит | 3 | 5,6 |
| Синовии | 39 | 72,2 |
| Болезнь Рейтера | 4 | 7,4 |

У обследованных нами детей с РеА, ведущим клиническим проявлением был суставной синдром, который у всех характеризовался отечностью и артралгией, с преобладанием моноартикулярного варианта поражения суставов у 61,1% детей, олигоартикулярный вариант выявлен у 29,6% детей и лишь у 9,2% детей установлен полиартикулярный вариант. Следует отметить, что моноартикулярный вариант чаще встречался в старшем школьном возрасте, а олигоартикулярный в дошкольном и младшем школьном возрасте. Жалобы на утреннюю скованность предъявляли лишь 5% детей, при этом скованность носила кратковременный характер (до 1

часа). Лечение РеА проводили согласно клиническим рекомендациям по реактивному артриту [2], целью лечения РеА у детей являлась ликвидация причинного фактора – инфекционного агента, а также достижение стойкой клинико-лабораторной ремиссии.

Проведение клинического мониторинга за детьми с РеА в течение 18 месяцев, позволило нам установить, что 36 (66,6%) из 54 больных с РеА повторно поступали (в течение 3-6 месяцев) в отделение ревматологии с наличием рецидивов суставного синдрома, что свидетельствовало о затяжном или хроническом течении заболевания. В эту группу вошли все

дети с отягощенной наследственностью по ревматическим заболеваниям и ранее перенесенной хламидийной инфекции, наличием положительного антигена гистосовместимости HLA-B27 и часть детей с артритами, ассоциированными с кишечной инфекцией и наличием хронических очагов инфекции со стороны носоглотки. Таким образом, по результатам проведенной работы, особенностями клиники реактивных артритов у детей явилось преобладание РеА у больных старшего школьного возраста. В дебюте заболевания у обследованных детей с РеА нами отмечен высокий процент (29,6%) наследственной предрасположенности к ревматическим заболеваниям. При поступлении хронические очаги инфекции выявлены у 35,2% больных, что, вероятно, являлось одной из причин заболевания. Заболевание чаще протекало на фоне урогенитальной (хламидийной) инфекции (у 31,5% детей) или спустя 2-4 недели после перенесенной кишечной инфекции (у 46,3% больных). Антиген гистосовместимости HLA-B27 выявлен у 33,3% детей, что значительно увеличивало риск хронизации патологического процесса.

Заключение

По данным исследования, основным этиологическим фактором РеА у обследованных детей является наличие перенесенной кишечной или урогенитальной (хламидийной) инфекции на фоне хронических очагов инфекции с наследственной предрасположенностью к ревматическим заболеваниям. Проведенное обследование детей с РеА обосновывает необходимость своевременной топической диагностики и комплексной терапии выявленной инфекционной патологии у детей с ЮИА, что положительно скажется на качестве лечения и уменьшит риск хронизации артритов. Педиатрам и врачам других специальностей следует знать критерии ЮИА, проявлять настороженность в отношении ревматических заболеваний, оценивать связь артритов с перенесенными инфекционными заболеваниями, своевременно диагностировать и направлять детей с РеА к врачу ревматологу.

Авторы подтверждают отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

Список литературы:

1. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика и лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015; 14(1):78-94. <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1266>
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Базарова Т.М., Слепцова Т.В., Чистякова Е.Г. Федеральные кли-

нические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с реактивным артритом. 2015.

3. Управление Федеральной службы государственной статистики по Алтайскому краю и Республике Алтай. Статистический ежегодник. Алтайский край, 2014-2018. Барнаул; 2019.

4. Балабанова Р.М., Белов Б.С., Эрдес Ш.Ф. Высокая распространенность реактивного артрита в России: гипердиагностика или реальность? Научно-практическая ревматология. 2015; 53(6):577-580.

5. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., Баранова О.В., Поёмшина К.С., Полухина А.И., Новикова А.С., Балашов С.Л. Вопросы оказания специализированной ревматологической помощи в Центральном федеральном округе Российской Федерации. Вопросы практической педиатрии. 2019;14(3): 90-98.

6. Скударнов Е.В. Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации. Томск; 2005.

7. Лобанов Ю.Ф., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А., Прокудина М.П., Каракасекова М.К., Печкина К.Г. Качество жизни как проблема в здравоохранении: Современные тенденции. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018; 5(1):235-239.

8. Севостьянов В.К., Жолобова Е.С., Мелик-Гусейнов Д.В. Структура ювенильного идиопатического артрита по данным регистра детей с ревматическими заболеваниями в Москве. Русский Медицинский Журнал. Медицинское обозрение. 2017;1:6-10.

9. Скударнов Е.В., Колесникова О.И. Лобанов Ю.Ф., Малюга О.М., Скударнова А.П., Серолинов В.Н., Горобченко В.М. Этиологические аспекты реактивных артритов у детей. Журнал инфектологии. 2021;13(2S1):76-77.

10. Дагбаева Д.В., Жолобова Е.С., Чистякова Е.Г. Реактивные артриты у детей — диагностика и лечение. Медицинский научно-практический портал. 2007. <https://www.lvrach.ru/2007/02/4534797>

11. Lacoste M.G., Cargnelutti D.E., Tamashiro H. et al. Reactive arthritis with conjunctivitis, urethritis and diarrhea in a child: immunological study of potential bacterial trigger. Clin. Exp. Rheumatol. 2008;26:381-2.

12. Selmi C., Gershwin M.E. Diagnosis and classification of reactive arthritis. Autoimmun Rev. Apr.-May 2014; 13(4-5):546-9. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.005>

13. Писарева А.Д., Матвиенко Е.В., Кривдина Н.Д., Хмелевская И.Г., Разинькова Н.С. Особенности течения реактивных артритов у детей и подростков на современном этапе. Курский

научно-практический вестник Человек и его здоровье. 2018;1:36-39. <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-1/06>

14. Plesca D.A., Luminos M., Spatariu L. et al. Postinfectious arthritis in pediatric practice. *Maedica (Buchar)*. 2013;(8):164-9.

15. Sarakbi H.A., Hammoudeh M., Kanjar I. et al. Poststreptococcal reactive arthritis and the association with tendonitis, tenosynovitis, and enthesitis. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(3). <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181c3444c>

16. Ajene A.N., Fischer Walker C.L., Black R.E. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of Campylobacter, salmonella and Shigella-associated reactive arthritis. *J. Health Popul. Nutr*. 2013;31:299-307. <https://doi.org/10.3329/jhpn.v31i3.16515>

References

1. Alekseeva E.I. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis and treatment. *Issues of modern pediatrics*. 2015; 14(1):78-94. (In Russ.) <https://doi.org/10.15690/vsp.v14i1.1266>

2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Alekseeva E.I., Valieva S.I., Bazarova T.M., Sleptsova T.V., Chistyakova E.G. Federal clinical guidelines for providing medical care to children with reactive arthritis. 2015. (In Russ.)

3. Department of the Federal State Statistics Service for the Altai Territory and the Altai Republic. *Statistical Yearbook. Altai Territory, 2014-2018*. Barnaul;2019. (In Russ.)

4. Balabanova R.M., Belov B.S., Erdes S.F. High prevalence of reactive arthritis in Russia: overdiagnosis or reality? *Scientific and practical rheumatology*. 2015; 53(6):577-580 (In Russ.)

5. Sevostyanov V.K., Zholobova E.S., Baranova O.V., Poemshina K.S., Polukhina A.I., Novikova A.S., Balashov S.L. Issues of specialized rheumatology care in the Central Federal District of the Russian Federation. *Questions of practical pediatrics*. 2019;14(3): 90-98. (In Russ.)

6. Skudarnov E.V. Abstract of the dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences / Siberian State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. Tomsk; 2005. (In Russ.)

7. Lobanov Yu.F., Skudarnov E.V., Strozenko L.A., Prokudina M.P., Karakasekova M.K., Pechkina K.G. Quality of life as a problem in healthcare: Current trends. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2018; 5(1):235-239. (In Russ.)

8. Sevostyanov V.K., Zholobova E.S., Melikhuseynov D.V. Structure of juvenile idiopathic arthritis according to the register of children with rheumatic diseases in Moscow. *Russian Medical Journal. Medical review*. 2017;1:6-10. (In Russ.)

9. Skudarnov E.V., Kolesnikova O.I. Lobanov Yu.F., Malyuga O.M., Skudarnova A.P., Seroklinov

V.N., Gorobchenko V.M. Etiological aspects of reactive arthritis in children. *Journal of Infectology*. 2021;13(2S1):76-77. (In Russ.)

10. Dagbaeva D.V., Zholobova E.S., Chistyakova E.G. Reactive arthritis in children - diagnosis and treatment. *Medical scientific and practical portal*. 2007. <https://www.lvrach.ru/2007/02/4534797> (In Russ.)

11. Lacoste M.G., Cargnelutti D.E., Tamashiro H. et al. Reactive arthritis with conjunctivitis, urethritis and diarrhea in a child: immunological study of potential bacterial trigger. *Clin. Exp. Rheumatol*. 2008;26:381-2.

12. Selmi C., Gershwin M.E. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev*. Apr.-May 2014; 13(4-5):546-9. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.01.005>

13. Pisareva A.D., Matvienko E.V., Krivdina N.D., Khmelevskaya I.G., Razinkova N.S. Features of the course of reactive arthritis in children and adolescents at the present stage. *Kursk Scientific and Practical bulletin of Man and his health*. 2018;1:36-39. (In Russ.) <https://doi.org/10.21626/vestnik/2018-1/06>

14. Plesca D.A., Luminos M., Spatariu L. et al. Postinfectious arthritis in pediatric practice. *Maedica (Buchar)*. 2013;(8):164-9.

15. Sarakbi H.A., Hammoudeh M., Kanjar I. et al. Poststreptococcal reactive arthritis and the association with tendonitis, tenosynovitis, and enthesitis. *J Clin Rheumatol*. 2010;16(3). <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3181c3444c>

16. Ajene A.N., Fischer Walker C.L., Black R.E. Enteric pathogens and reactive arthritis: a systematic review of Campylobacter, salmonella and Shigella-associated reactive arthritis. *J. Health Popul. Nutr*. 2013;31:299-307. <https://doi.org/10.3329/jhpn.v31i3.16515>

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Скударнов Евгений Васильевич, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.

Тел: +7(3852) 56-99-03

E-mail: sev310@mail.ru

Информация об авторах

Колесникова Ольга Ивановна, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656036 Россия, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Петра Сухова, д. 62А, кв. 58. Тел: +79039577931

E-mail: vasculit@list.ru

Выходцева Галина Ивановна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, Россия, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.

Тел.: +79050849172

E-mail: dekanat1966@bk.ru

Григоревская Ольга Александровна, заведующая ревматологическим отделением Алтайского краевого клинического центра охраны материнства и детства, г. Барнаул.

656019, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Гущина, д. 179.

Тел.: +7(3852)569825

E-mail: grigorevskaya.olga@mail.ru

Скударнова Анастасия Петровна, кандидат медицинских наук, директор института ординатуры Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

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

Тел.: +7(3852)566-872

E-mail: agmu_ordinatura@mail.ru

Малюга Ольга Михайловна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Тел.: +79609368609

E-mail: malugaolga@mail.ru

Котовщикова Татьяна Александровна, ординатор кафедры педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Тел.: +79237202996

E-mail: agmu_ordinatura@mail.ru

Contact information

Author responsible for correspondence: Skudarnov Evgeny Vasilievich, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Pediatrics with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul.

656038, Russia, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave. 40.

Tel.: +7(3852) 56-99-03

E-mail: sev310@mail.ru

Authors' information

Kolesnikova Olga Ivanovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Pediatrics with

a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul.

656036 Russia, Altai Krai, Barnaul, 62A, Petra Sukhova St., bld. 58.

Tel.: +79039577931

E-mail: vasculit@list.ru

Vykhodtseva Galina Ivanovna, Professor, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatrics with the Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul.

656038, Russia, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave. 40.

Tel.: +79050849172

E-mail: dekanat1966@bk.ru

Grigorevskaya Olga Aleksandrovna, Head of the rheumatology department of the Altai Krai Clinical Center for Maternal and Child Health, Barnaul.

656019, Altai Krai, Barnaul, ul. Gushchina, 179.

Tel.: +7(3852)569825

E-mail: grigorevskaya.olga@mail.ru

Skudarnova Anastasia Petrovna, Candidate of Medical Sciences, Director of Residency Institute of Altai State Medical University, Barnaul.

656038, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave. 40.

Tel.: +7(3852)566-872

E-mail: agmu_ordinatura@mail.ru

Malyuga Olga Mikhailovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor at the Department of Pediatrics with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul.

Tel.: +79609368609

E-mail: malugaolga@mail.ru

Kotovshchikova Tatiana Aleksandrovna, Resident of the Department of Pediatrics with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Barnaul.

Tel.: +79237202996

E-mail: agmu_ordinatura@mail.ru

Поступила в редакцию 21.09.2021

Принята к публикации 18.10.2021

Для цитирования: Скударнов Е.В., Колесникова О.И., Выходцева Г.И., Григоревская О.А., Скударнова А.П., Малюга О.М., Котовщикова Т.А. Своеобразие дебюта и клинического течения реактивного артрита у детей. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 39-45.

Citation: Skudarnov E.V., Kolesnikova O.I., Vykhodtseva G.I., Grigorevskaya O.A., Skudarnova A.P., Malyuga O.M., Kotovshchikova T.A. Peculiarities of the onset and clinical course of reactive arthritis in children. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 39-45. (In Russ.)

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ НА ФОНЕ СНИЖЕНИЯ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

Некоммерческое акционерное общество Медицинский университет, г. Семей,
Республика Казахстан

Ахметжанова Д.О., Иванова Р.Л.

Резюме. Неполюценное формирование кости, в том числе её недостаточная минерализация в периоде детства имеет много общих механизмов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ). На сегодняшний день выявляется наибольшая встречаемость сочетаний дисплазии соединительной ткани с остеопорозом и остеопенией, что вызывает необходимость системного подхода в лечении таких сочетанных проявлений.

Цель исследования – анализ эффективности и создание системного подхода в лечении недифференцированной дисплазии соединительной ткани и остеопенического синдрома у детей.

Материалы и методы. Проведено обследование 160 пациентов в возрасте 3-16 лет. Контингент детей, участвовавший в исследовании, представлен двумя равными группами по 80 детей в каждой. Возрастно-половой состав исследуемых групп был одинаков.

Критерием включения пациентов в исследование явилось наличие НДСТ на фоне уменьшения минеральной плотности костной ткани. Лабораторное исследование крови включало измерение концентрации 25-гидроксивитамина D, кальция и магния, в моче определяли уровень гликозаминогликанов (ГАГ). Всем пациентам выполнена ультразвуковая денситометрия пяточной кости. Под диспансерным наблюдением дети находились в течение двух лет.

В первой (сравнения) группе пациентам предлагалось пройти шестимесячный курс лечения препаратами витамина D3 и кальция (в стандартных дозах, с учетом возраста). После периода обязательного курса лечения (6 мес.) рекомендовались профилактические дозы.

Вторая (основная) группа пациентов получала препарат хондроитинсульфата натрия, препарат кальция, витамина D3 и препарат магния – период лечения составил 3 месяца, перерыв 6 месяцев, затем повторный курс 3 месяца, далее поддерживающая доза весь период наблюдения.

Результаты исследования. Результаты денситометрии показали, что величина t-критерия возрастала значительно быстро в основной группе, чем в первой группе. Достоверных различий с контрольной группой не наблюдалось через 18 и 24 месяца терапии. По частоте нормализации содержания минеральной плотности костной ткани (МПКТ) статистически значимые различия ($\chi^2=11,90$, $p=0,015$), отмечались через 24 месяца у основной группы пациентов. Значимых различий содержания в крови уровня кальция и метаболита витамина D выявить не удалось. Тем не менее, по содержанию магния в крови через 6 месяцев у пациентов второй группы по сопоставлению с первой группой, были установлены значимые различия, которые прослеживались весь этап наблюдения. Показатель выделения ГАГ был снижен только у детей второй группы весь этап наблюдения (24 месяца) при сравнении с группой контроля.

Выводы: 1) Применение системного подхода в терапии пациентов с НДСТ на фоне снижения минеральной плотности костной ткани содействует нарастанию минеральной плотности кости у более 20% детей и полного восстановления минерального состава кости в течение 2-х лет.

2) Системный подход в терапии способствует стабилизации патогенетических механизмов выраженности НДСТ, положительно влияет на состояние соединительной ткани и её нормального формирования в случае назначения соответствующего лечения.

Ключевые слова: недифференцированная дисплазия соединительной ткани; минеральная плотность костной ткани; комплексное лечение; витамин D; кальций; магний; гликозаминогликаны.

COMPLEX TREATMENT OF CHILDREN WITH A COMBINATION OF UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AND A DECREASE IN BONE MINERAL DENSITY

Semey Medical University, Republic of Kazakhstan

D.O. Akhmetzhanova, R.L. Ivanova

Inadequate bone formation, including its lack of mineralization during childhood, has many mechanisms in common with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). To date, the greatest occurrence of combinations of connective tissue dysplasia with osteoporosis and osteopenia is revealed, which necessitates a systematic approach to the treatment of such combined manifestations.

The study aims to analyze the effectiveness and create a systematic approach for treating undifferentiated connective tissue dysplasia and osteopenic syndrome in children.

Materials and methods. Examination of 160 patients aged 3-16 years was conducted. The contingent of children participating in the study is represented by two equal groups of 80 children each. The age and sex composition of the study groups were the same.

The criterion for the inclusion of patients in the study was the presence of UCTD against the background of a decrease in bone mineral density. The laboratory blood test included measuring the concentration of 25-hydroxyvitamin D, calcium, and magnesium, and the level of glycosaminoglycans (GAGs) in the urine. All patients underwent ultrasound densitometry of the calcaneus. Children were under dispensary supervision for two years.

In the first (comparison) group, patients were offered to undergo a six-month course of treatment with vitamin D3 and calcium preparations (in standard doses, considering age). After a period of mandatory treatment (6 months), prophylactic doses were recommended.

The second (main) group of patients received sodium chondroitin sulfate, calcium, vitamin D3 and magnesium - the treatment period was 3 months, a break of 6 months, then a repeated course for 3 months, then a maintenance dose for the entire observation period.

Research results. *The results of densitometry showed that the value of the t-criterion significantly increased rapidly in the main group than in the first group. No significant differences in the control group were observed after 18 and 24 months of therapy. In the frequency of normalization of the content of bone mineral density (BMD), statistically significant differences ($\chi^2 = 11.90$, $p = 0.015$) were observed after 24 months in the main group of patients. It was impossible to identify significant differences in blood levels of calcium and vitamin D metabolite. Nevertheless, according to the content of magnesium in the blood after 6 months in patients of the second group, compared with the first group, significant differences were established, which were traced throughout the stage of observation. The GAG release rate was reduced only in children of the second group during the entire follow-up period (24 months) compared with the control group.*

Conclusions: *1) The use of a systemic approach for treating patients with UCTD against the background of a decrease in bone mineral density contributes to an increase in bone mineral density in more than 20% of children and a complete restoration of bone mineral composition within 2 years.*

2) A systematic approach to therapy contributes to the stabilization of the pathogenetic mechanisms of the severity of UCTD, has a positive effect on the state of the connective tissue and its normal formation if appropriate treatment is prescribed.

Key words: *undifferentiated connective tissue dysplasia; bone mineral density; complex treatment; vitamin D; calcium; magnesium; glycosaminoglycans.*

Онтогенез соединительной ткани регулируется блоком генов, которые кодируют входящие в ее состав белки и ферментные комплексы, выполняющие синтез небелковых компонентов [1,2]. Патология формирования соединительной ткани связана, в большинстве случаев, с проявлением синдрома НДСТ [3,4].

Встречаемость НДСТ в настоящее время возрастает стремительными темпами [5,6,7], вероятно, это связано, как с воздействием неблагоприятных экологических факторов, так и с более качественной диагностикой и регистрацией данной патологии.

Становление соединительной и костной ткани сопряжено, как с общностью происхождения, так и с действием единых патогенетических механизмов [8,9]. Существует мнение о том, что нарушение плотности костной ткани у детей на фоне дисплазии соединительной ткани будет значимо выше, а клиническое течение – тяжелее. Данное суждение подтверждено в ряде опубликованных в недавнее время научно-исследовательских работах [10,11].

Применение системного подхода в терапии пациентов с НДСТ на фоне снижения минеральной плотности костной ткани у маленьких

пациентов, в полном объеме, ранее не предлагалось.

Цель исследования – анализ эффективности и создание системного подхода в лечении недифференцированной дисплазии соединительной ткани и остеопенического синдрома у детей.

Материалы и методы исследования

Обследовано 160 детей, возраст 3-16 (средний возраст $10,6 \pm 1,1$) лет (мальчика – 62; девочек – 98). Контингент детей, участвовавший в исследовании, представлен двумя равными группами по 80 детей в каждой. Возрастно-половой состав исследуемых групп был одинаков.

Критерием включения пациентов в исследование явилось наличие НДСТ (не менее 4-х признаков) на фоне уменьшения минеральной плотности костной ткани не менее, чем на 25 перцентилей от возрастной нормы и успешное проведение лечения в течение 6 месяцев. Исключены из проекта пациенты с явными проявлениями ДСТ, хроническими, онкологическими, соматическими и инфекционными заболеваниями, которые могут приводить к развитию остеопороза.

Информированное добровольное согласие было подписано всеми участниками.

Признаки НДСТ регистрировались согласно Российским рекомендациям «Наследственные нарушения структуры и функции соединительной ткани» [12].

В крови у детей проводили измерение концентрации 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) [13], уровень кальция и фосфора в сыворотке крови и минеральной плотности костной ткани (МПКТ).

Методом количественного определения (колориметрическим методом с окрезолфтаlein-комплексом) выявляли концентрацию кальция, уровень фосфора определяли молибдатным UV-методом.

Метод ИФА (тест-систем ЗАО «БиоХим Мак») использовали для определения уровня 25(OH)D в крови. Результаты уровня концентрации витамина D оценивали по следующим критериям: 30-75 нг/мл – оптимальное содержание; 21-29 нг/мл – недостаточность; 0-20 нг/мл – дефицит [14].

При помощи аппарата Sunlight 2000 осуществляли денситометрию пяточной кости. Системный подход в лечении НДСТ проводился с учетом группы исследования.

В первой (сравнения) группе - 80 пациентам (мальчиков – 32; девочек – 48; средний возраст $10,7 \pm 1,0$ лет), предлагалось пройти шестимесячный курс лечения препаратами витамина D3 и кальция Д3 Никомед (в стандартных дозах, с учетом возраста). После периода обязательно-

го курса лечения (6 мес.) рекомендовались профилактические дозы.

Вторая (основная) группа - 80 пациентов (мальчиков – 30; девочек – 50; средний возраст $10,5 \pm 1,1$ года) получала препарат хондроитинсульфата натрия, препарат кальция, витамина D3 и препарат магния – период лечения составил 3 месяца, перерыв 6 месяцев, затем повторный курс 3 месяца, далее поддерживающая доза весь период наблюдения.

Группа контроля представлена - 50 условно здоровыми детьми 4-15 (в среднем $10,9 \pm 0,9$) лет, I и II групп здоровья, показатель МПКТ был в пределах 10 перцентилей от возрастных установленных норм.

Всем детям, участвовавшим в данном проекте, было рекомендовано соблюдение диеты с включением продуктов с повышенным содержанием кальция и витаминные комплексы.

Под диспансерным наблюдением дети находились в течение двух лет.

Учёт результатов исследования проведен при помощи компьютерной статистической программы (SPSS версии 20).

Для исключения недостоверных показателей, которые не вошли в данное исследование, применялся критерий Романовского, следовательно, результаты были сгруппированы по значимым параметрам. Для расчета показателей применяли параметрическую статистику (критерий Стьюдента), непараметрические методы (Манна-Уитни, Вилкоксона), учитывали сопряженность таблиц при помощи точного критерия Фишера, χ^2 , а также использовали равенство дисперсий и нормальность распределения выборки. Критерий уровня значимости считался равный $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полученные результаты диагностики МПКТ у всех групп детей, включенных в исследование, демонстрирует рисунок 1.

Хочется отметить, что в группе относительно здоровых детей (I и II групп здоровья), содержание МПКТ весь период наблюдения существенно не изменялось и соответствовало возрастной норме.

В исследуемых группах пациентов, после начала соответствующей терапии, было произведено измерение МПКТ. Были получены следующие результаты, которые выявили возрастание на 8,6% от исходного ($p > 0,05$) t-критерия в группе сравнения и рост на 14,3% ($p > 0,05$) в течение 2-х лет. Выявленные данные имели достоверную разницу с референсной группой с 25,5% при первом обследовании ($p = 0,01$) до 13,9% через 2 года ($p > 0,05$).

По результатам денситометрии - уровень t-критерия нарастал быстрым темпом у пациентов основной группы. Через 1 год увеличение

среднего параметра над установленным, до начала терапии, достигло 14,1% ($p>0,05$), а через 2 года составило 22,5% ($p=0,037$). Следует отметить, что отсутствовала достоверность различий с группой контроля через 1,5 года и 2 года.

Вместе с тем, у детей с проявлениями НДСТ на фоне уменьшения минеральной плотности костной ткани, проходившие различные курсы лечения, статистически значимых различий обнаружено не было.

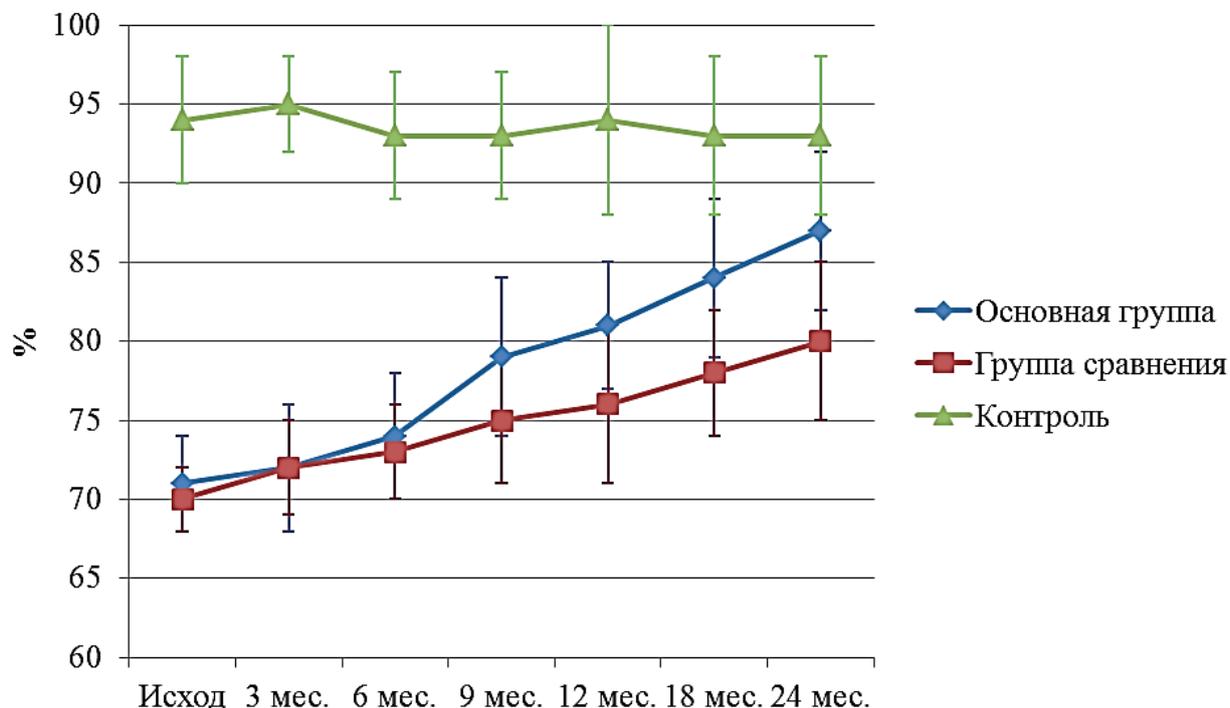


Рисунок 1 – Результаты денситометрии

Анализ полученных данных в двух исследуемых группах, которые были распределены с учетом степени проявления изменений мине-

ральной плотности костной ткани и получали определенный вариант лечения за весь период наблюдения, представлен в таблице 1.

Таблица 1

Разделение пациентов по степени снижения МПКТ

| Исследуемые группы пациентов | | Периоды наблюдения | | | | | | | | |
|------------------------------|------|--------------------|--------|------|-------|--------|------|--------|--------|------|
| | | 1-й месяц | | | 1 год | | | 2 года | | |
| | | >25% | 10-25% | <10% | >25% | 10-25% | <10% | >25% | 10-25% | <10% |
| Основная | абс. | 80 | - | - | 37 | 41 | 2 | 14 | 49 | 17 |
| | % | 100 | - | - | 46,2 | 51,3 | 2,5 | 17,5 | 61,3 | 21,2 |
| Сравнения | абс. | 80 | - | - | 49 | 31 | - | 34 | 41 | 5 |
| | % | 100 | - | - | 61,3 | 38,7 | - | 42,5 | 51,3 | 6,2 |

У пациентов обеих групп, которые в течение 1 года получали рекомендуемое лечение, достоверных различий с учетом снижения МПКТ определено не было. Хочется отметить, что истинные отличия определялись у пациентов второй (основной) группы ($\chi^2=11,90$, $p=0,015$) через 2 года рекомендованной терапии.

Изменение содержания уровня витамина D на фоне применения препаратов, происходило стремительными темпами по сравнению с контрольной группой. Статистической разницы на фоне лечения не выявлялось, а также с контролем с момента первого обследования (3 месяца) и до конца наблюдения (рис. 2).

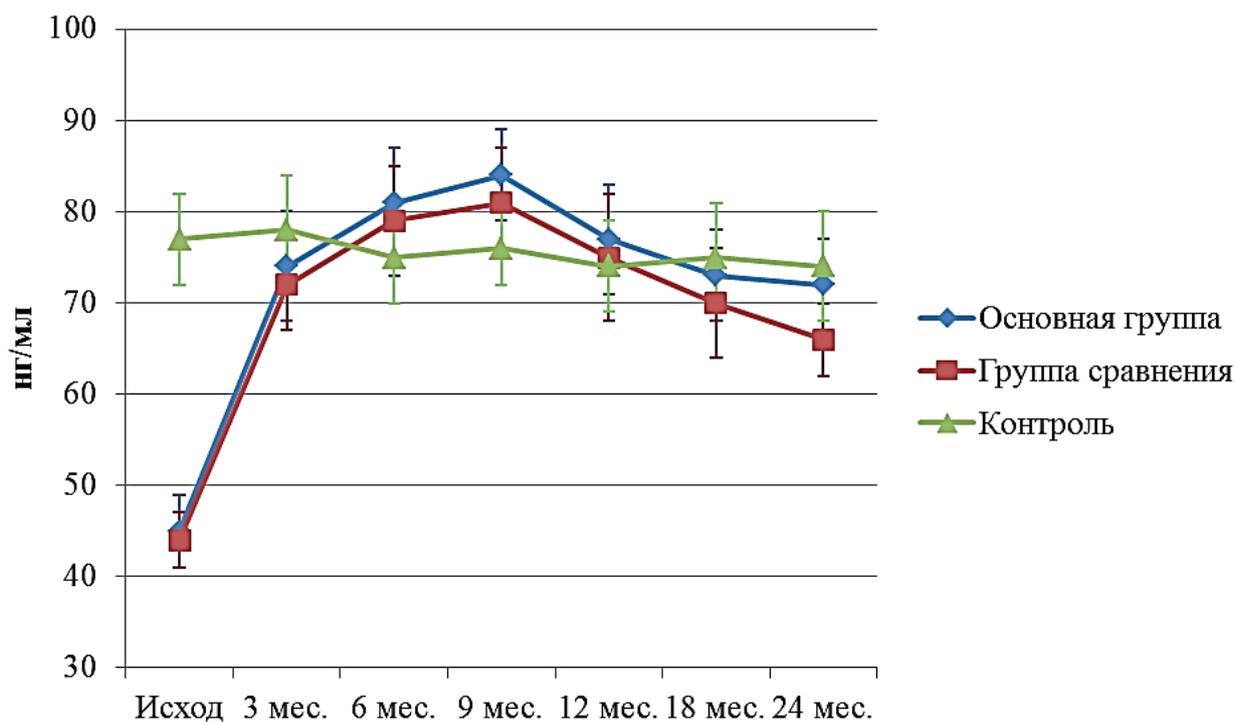


Рисунок 2 – Концентрация метаболита 25(OH)D в крови у детей

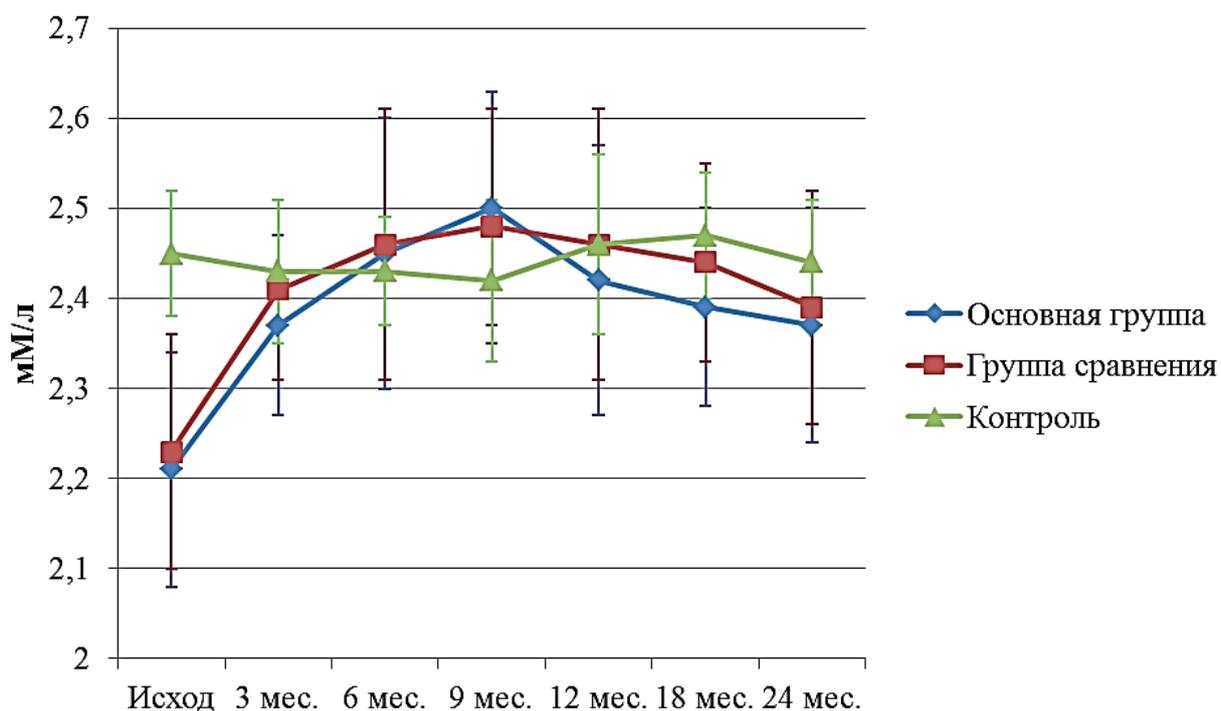


Рисунок 3 - Концентрация кальция в сыворотке крови у детей

Концентрация уровня кальция в крови соответствовала параметрам концентрации метаболита витамина D. Значимые различия с показателем контроля выравнивались уже через 3

месяца, в срок 6 и 9 месяцев регистрировалось увеличение над уровнем контрольной группы. Изученный показатель приходил в норму к концу первого года терапии у всех детей.

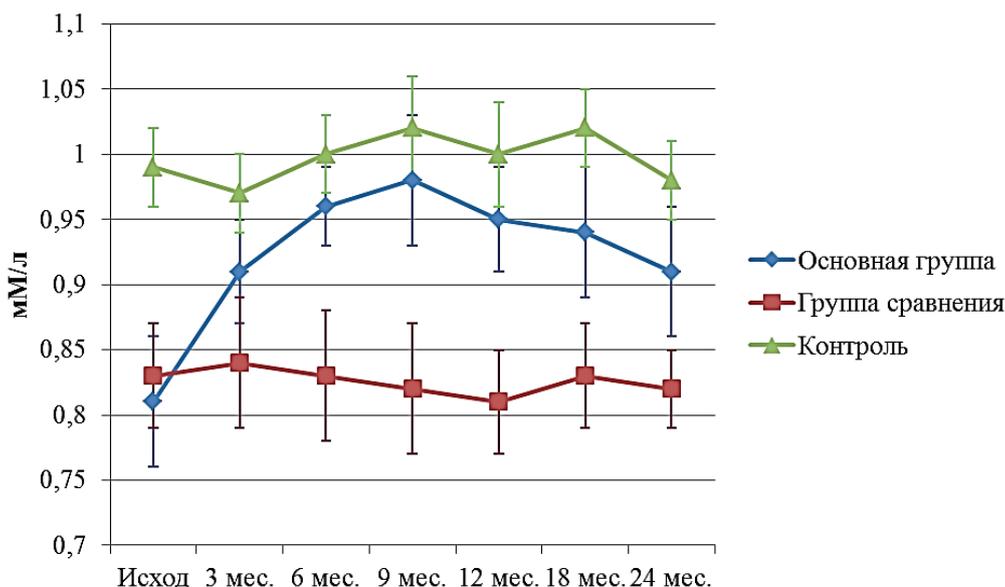


Рисунок 4 – Концентрация магния в сыворотке крови у детей

Анализ полученных данных показал, что содержание магния в крови детей основной группы превышало показатели обеих подгрупп детей с НДСТ на фоне остеопенического синдрома и не имело существенных вариативных изменений. После 3-х месячного курса терапии значи-

мые изменения уже не регистрировались при сравнении с контролем. Через 6 месяцев были выявлены значимые различия между группами детей с патологией (на 15,7%, $p=0,033$), сохранявшиеся весь период наблюдения.

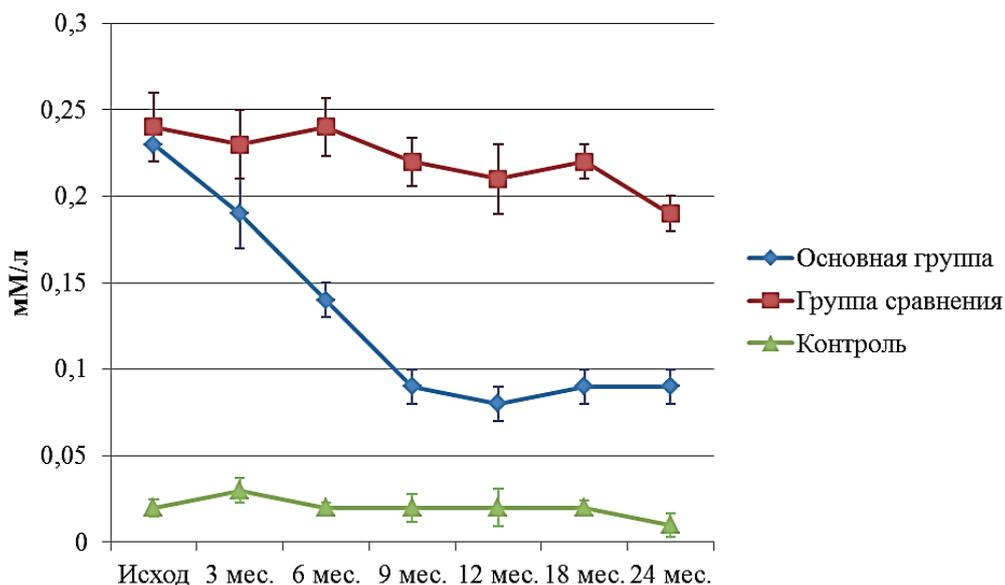


Рисунок 5 – Экскреция ГАГ с мочой у детей

Установлено, что экскреция гликозаминогликанов с мочой была снижена только у детей основной группы. Выявленные изменения обнаруживались после 6 месяцев и даже до 9 месяцев, вместе с тем, различия с исходным показателем в этот срок составили 60,9% ($p<0,001$), а с показателем группы сравнения – 59,1% ($p<0,001$). Повышение содержания указанного показателя над контролем определялось весь период наблюдения. Анализ представленных материалов позволил допустить, что патогене-

тические механизмы дисплазии соединительной ткани сохраняются в активном состоянии.

Заключение

Полученные результаты в ходе проведенной работы и данные многих исследователей, доказывают наибольшую встречаемость остеопенического синдрома у детей с НДСТ [15].

Предложен эффективный системный подход в лечении НДСТ, который объединял коррекцию нарушений минерального обмена

(кальция и магния одновременно), а также комплекс дополнительных методов воздействия.

Результативность предложенного комплекса терапии НДСТ была подтверждена увеличением содержания кальция в крови и его усвоением костной тканью. По мнению многих исследователей, выявленные изменения могут отражать улучшение условий формирования соединительной ткани [16,17] и, соответственно, способствовать уменьшению выраженности морфофункциональных нарушений в течение предстоящей жизни.

Таким образом, применение системного подхода в терапии пациентов с НДСТ на фоне снижения минеральной плотности костной ткани содействует нарастанию минеральной плотности кости у более 20% детей и полного восстановления минерального состава кости в течение 2-х лет. Системный подход в терапии способствует стабилизации патогенетических механизмов выраженности НДСТ, положительно влияет на состояние соединительной ткани и её нормального формирования в случае назначения соответствующего лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Anthony S., Munk R., Skakun W., Masini M. Multiple epiphyseal dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015; 23(3):164-72. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-13-00173>
2. Gunnarsson R, Hetlevik S.O., Lilleby V., Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30(1):95-111. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.03.002>
3. Pepe G., Giusti B., Sticchi E., Abbate R., Gensini G.F., Nistri S. Marfan syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet.* 2016; 9:9:55-65. <https://doi.org/10.2147/TACG.S96233>
4. Malfait F., De Paere A. The Ehlers-Danlos syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 802:129-43. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_9
5. Рубанова Н.А., Кокора Е.М., Короткова О.В. Распространенность дисплазии соединительной ткани в Ставропольском крае. *Мед. Вестн. Северного Кавказа.* 2013; 8(2) : 14-16.
6. Тышкевич О.С., Кравченко Е.Н. Дисплазия соединительной ткани - актуальная проблема современного акушерства. *Мать и дитя в Кузбассе.* 2014; (3): 4-8.
7. Дедова В.О., Доценко Н.Я., Боев С.С., Шехунова И.А., Герасименко Л.В. Распространенность дисплазии соединительной ткани. *Медицина и образование в Сибири.* 2011; (2): (http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478)
8. Stasi A.V. Micronutrient deficiencies in osteoporosis. *Minerva Med.* 2013; 104(4):455-70.

9. Пасиешвили Л.М., Андруша А.Б. Особенности костного обмена, метаболизма соединительной ткани и минеральной плотности костной ткани при отдельных формах недифференцированной дисплазии соединительной ткани. *Крымский терапевтический журнал.* 2012; (1):78-82.

10. Шупина М.И., Нечаева Г.И. Профилактика нарушений минеральной плотности кости у подростков с дисплазией соединительной ткани. *Лечащий врач.* 2014; (4):38.

11. Горбунова В.Н., Кадурина Т.Н., Белоног О.Л., Арсентьев В.Г., Шабалов Н.П. Наследственные нарушения соединительной ткани в детской ортопедической практике. Часть II. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* 2011; (4) : 112-121.

12. Нестеренко З.В. Классификационные концепции дисплазии соединительной ткани. *Здоровье ребенка.* 2010; 5 (26):131133.

13. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D., Bischoff-Ferrari H.A., Tworoger S.S., Willett W.C., Curhan G.C. Plasma 25-hydroxyvitamin D level and risk of incidents hypertension. *Hypertension.* 2007; 49:1063-1069.

14. Шварц Г.Я. Дефицит витамина D и его фармакологическая коррекция. *РМЖ.* 2009; (7):477-479.

15. Арсентьев В.Г., Асеев М.В., Баранов В.С., Волошина Е.А., Староверов Ю.И., Шабалов Н.П. Исследование минеральной плотности костной ткани у детей и подростков с дисплазиями соединительной ткани. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского.* 2010; 89 (5) :73-77.

16. Громова О.А., Торшин И.Ю. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *Русский медицинский журнал.* 2008; 16 (1):1-10.

17. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы: Российский сборник научных трудов с международным участием. Под ред. С.Ф. Гнусаева, Т.И. Кадуриной, Е.А. Николаевой. Москва - Тверь - Санкт Петербург. 2013; 482 с.

References

1. Anthony S., Munk R., Skakun W., Masini M. Multiple epiphyseal dysplasia. *J Am Acad Orthop Surg.* 2015; 23(3):164-72. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-D-13-00173>
2. Gunnarsson R, Hetlevik S.O., Lilleby V., Molberg Ø. Mixed connective tissue disease. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2016; 30(1):95-111. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2016.03.002>
3. Pepe G., Giusti B., Sticchi E., Abbate R., Gensini G.F., Nistri S. Marfan syndrome: current perspectives. *Appl Clin Genet.* 2016; 9:9:55-65. <https://doi.org/10.2147/TACG.S96233>

4. Malfait F., De Paepe A. The Ehlers-Danlos syndrome. *Adv Exp Med Biol.* 2014; 802:129-43. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7893-1_9

5. Rubanova N.A., Kokora E.M., Korotkova O.V. The prevalence of connective tissue dysplasia in the Stavropol Territory. *Honey. Vestn. North Caucasus.* 2013; 8 (2): 14-16. (In Russ.)

6. Tyshkevich O.S., Kravchenko E.N. Connective tissue dysplasia is an urgent problem of modern obstetrics. *Mother and child in Kuzbass.* 2014; 3: 4-8. (In Russ.)

7. Dedova V.O., Docenko N.Ya., Boev S.S., Shekhunova I.A., Gerasimenko L.V. Prevalence of connective tissue dysplasia. *Medicine and education in Siberia.* 2011; (2) (In Russ.) http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=478

8. Stasi A.V. Micronutrient deficiencies in osteoporosis. *Minerva Med.* 2013; 104(4):455-70.

9. Pasieshvili L.M., Andrusha A.B. Features of bone metabolism, connective tissue metabolism and bone mineral density in certain forms of non-differentiated connective tissue dysplasia. *Crimean therapeutic journal.* 2012; 1: 78-82. (In Russ.)

10. Shupina M.I., Nechaeva G.I. Prevention of bone mineral density disorders in adolescents with connective tissue dysplasia. *Therapist.* 2014; 4: 38. (In Russ.)

11. Gorbunova V.N., Kadurina T.N., Belonog O.L., Arsent'ev V.G., Shabalov N.P. Hereditary connective tissue disorders in pediatric orthopedic practice. Part II. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiologists and Reanimatology.* 2011; 4: 112-121. (In Russ.)

12. Nesterenko Z.V. Classification concepts of connective tissue dysplasia. *Child health.* 2010; 5 (26): 131-133. (In Russ.)

13. Forman J.P., Giovannucci E., Holmes M.D., Bischoff-Ferrari H.A., Tworoger S.S., Willett W.C., Curhan G.C. Plasma 25-hydroxyvitamin D level and risk of incidents hypertension. *Hypertension.* 2007; 49:1063-1069.

14. Shvarc G.YA. Vitamin D deficiency and its pharmacological correction. *Breast cancer.* 2009; 7: 477-479. (In Russ.)

15. Arsent'ev V.G., Aseev M.V., Baranov V.S., Voloshina E.A., Staroverov YU.I., Shabalov N.P. Study of bone mineral density in children and adolescents with connective tissue dysplasia. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky.* 2010; 89 (5): 73-77. (In Russ.)

16. Gromova O.A., Torshin I.YU. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of magnesium action. *Russian medical journal.* 2008; 16 (1): 1-10. (In Russ.)

17. Pediatric aspects of connective tissue dysplasia. Achievements and Prospects: Russian Collection of Scientific Papers with International Participation. Ed. S.F. Gnusaeva, T.I. Kadurinoj, E.A. Nikolaevoj. Moscow - Tver - St. Petersburg, 2013; 482 s. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Ахметжанова Динара Оралгазыевна, доктор PhD, заведующий кафедрой детской хирургии и ортопедии, педиатрии имени Тусуповой Д.М., Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей» 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103
Тел. +7 (222) 531-395
E-mail: dina.0483@mail.ru

Информация об авторах

Иванова Райфа Латыфовна, профессор кафедры ревматологии и неинфекционных болезней, доктор мед. наук, профессор, Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Семей» 071400, Республика Казахстан, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103
Тел. +7 (222) 52-22-51
E-mail: irl-08-36@mail.ru

Authors' information

Akhmetzhanova Dinara Oralgazyevna, PhD, Head of the Department of Pediatric Surgery and Orthopedics, Pediatrics named after D.M. Tusupovoy, Non-profit Joint Stock Company «Semey Medical University» 071400, Republic of Kazakhstan, Semey, st. Abai Kunanbaev, 103
Tel. +7(222) 531-395, E-mail: dina.0483@mail.ru

Ivanova Raifa Latyfovna, Professor of the Department of Rheumatology and Non-communicable Diseases, Dr. med. Sciences, Professor, Non-profit Joint Stock Company «Semey Medical University» 071400, Republic of Kazakhstan, Semey, st. Abai Kunanbaev, 103
Tel. +7 (222) 52-22-51
E-mail: irl-08-36@mail.ru

Поступила в редакцию 22.09.2021

Принята к публикации 16.10.2021

Для цитирования: Ахметжанова Д.О., Иванова Р.Л. Системный подход в лечении недифференцированной дисплазии соединительной ткани на фоне снижения минеральной плотности костной ткани у детей. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 46-53.

Citation: Akhmetzhanova D.O., Ivanova R.L. Complex treatment of children with a combination of undifferentiated connective tissue dysplasia and a decrease in bone mineral density. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 46-53. (In Russ.)

УДК 616.24-002-078-071

DOI 10.31684/25418475-2021-4-54

ПРЕСЕПСИН У БОЛЬНЫХ ПНЕВМОНИЕЙ, ОСЛОЖНИВШЕЙ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19 (ВЫЗВАННУЮ ВИРУСОМ SARS-COV-2)

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Краевая клиническая больница, г. Барнаул

Титова Е.А.¹, Эйрих А.Р.², Титова З.А.¹, Жгут О.Г.², Петрова Д.В.², Петаева Е.М.², Грядунова А.С.¹,
Реуцкая Е.М.²

Цель. Изучение маркера воспаления пресеписина для улучшения диагностики пневмонии.

Материалы и методы. Обследовано 102 больных. Среди них были 48 (47,1%) больных с коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной пневмонией, пневмогенным сепсисом и 54 (52,9%) больных пневмонией, пневмогенным сепсисом без COVID-19.

Возраст всех больных - от 17 до 88 лет. Уровень пресеписина определяли количественно на иммунохемилюминесцентном анализаторе Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония).

Результаты. Уровень пресеписина у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной тяжелой пневмонией и нетяжелой пневмонией ($681,7 \pm 85,72$ нг/мл, $n=28$ и $367,1 \pm 44,49$ нг/мл, $n=19$) был выше, чем у больных тяжелой и нетяжелой пневмониями без COVID-19 ($398,9 \pm 46,86$ нг/мл, $n=28$ и $189,7 \pm 31,62$ нг/мл, $n=14$).

Заключение. Эти данные свидетельствуют о более тяжелом течении пневмонии у больных COVID-19.

Ключевые слова: пресеписин, пневмония, сепсис, коронавирусная инфекция (COVID-19).

PRESEPSIN IN PATIENTS WITH PNEUMONIA COMPLICATED BY COVID-19 CORONAVIRUS INFECTION (CAUSED BY SARS-COV-2 VIRUS)

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Regional Clinical Hospital, Barnaul

E.A. Titova¹, A.R. Eyrikh², Z.A. Titova¹, O.G. Zhgut², D.V. Petrova², E.M. Petaeva², A.S. Gryadunova¹, E.M. Reutskaya²

This study aimed to evaluate the marker of inflammation presepsin (PSP) to improve the diagnosis of pneumonia. Materials and methods. One hundred and two patients aged 17 to 88 years were examined. About of 48 (47.1%) patients had coronavirus infection (COVID-19), complicated by pneumonia and pneumogenic sepsis, 54 (52.9%) patients were with pneumonia and pneumogenic sepsis without COVID-19. These patients have been investigated for the level of presepsin. The level of presepsin was quantified on immunochemiluminescent analyzer (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Japan) in ng/ml.

Results. Presepsin level was higher in patients with COVID-19, complicated by severe and nonsevere pneumonia (681.7 ± 85.72 ng/ml, $n=28$ and 367.1 ± 44.49 ng/ml, $n=19$) than in the group with severe and nonsevere pneumonia without COVID-19 (398.9 ± 46.86 ng/ml, $n=28$ and 189.7 ± 31.62 ng/ml, $n=14$).

Conclusions. These data indicate that COVID-19 patients show more severe pneumonia.

Keywords: presepsin, pneumonia, sepsis, coronavirus disease 2019 (COVID-19).

Биологический маркер пресеписин (ПСП) используется как эффективный показатель диагностики бактериальной и грибковой инфекции при пневмонии и сепсисе [1,2,3].

Ключевую роль в образовании ПСП играет активация макрофагов/моноцитов, на поверхности которых расположен мембранный рецепторный белок mCD14. Этот белок-рецептор распознает сигнал о наличии индуцирующих бактерий и включает систему неспецифическо-

го иммунитета и связанный с ней воспалительный процесс с образованием sCD-14-ST (ПСП).

Коронавирусная инфекция (COVID 19), вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2, потребовала для своевременной диагностики осложнений (бактериальной пневмонии, сепсиса) современных маркеров инфекционных агентов [4].

Целью нашего исследования явилось изучение ПСП для повышения эффективности диа-

гностики пневмонии. Для этого уровень ПСП определяли: 1) у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной пневмонией, пневмогенным сепсисом и 2) у больных пневмонией, пневмогенным сепсисом, не связанных с COVID-19.

Материалы и методы

Обследовано 102 больных. Среди них были 48 (47,1%) больных с коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной пневмонией, пневмогенным сепсисом и 54 (52,9%) пациента с пневмонией, пневмогенным сепсисом без COVID-19. Пациенты находились на лечении в инфекционном госпитале КГБУЗ «Краевая клиническая больница» в 2020 г., в пульмонологическом отделении, отделении реанимации и интенсивной терапии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» в период с 2014 по 2020 год. Возраст всех больных - от 17 до 88 лет, средний возраст - $59,3 \pm 1,32$ года ($\bar{X} \pm m$). Средний возраст больных новой коронавирусной инфекцией составил $62,5 \pm 1,85$ года и был выше, чем средний возраст больных без COVID-19 ($56,5 \pm 1,80$ лет), $p < 0,05$. Среди всех больных мужчин было 55 (53,9%), женщин – 47 (46,1%).

Все больные были разделены на 5 групп. Первую группу составили больные новой коронавирусной инфекцией и нетяжелой пневмонией (n=19, 18,6%), вторую группу – больные новой коронавирусной инфекцией и тяжелой пневмонией (n = 28, 27,5%). Среди больных COVID-19 был 1 (0,9%) больной с пневмогенным сепсисом. Третью группу составили больные нетяжелой пневмонией без COVID-19 (n = 14,

13,7%). Четвертую группу - пациенты тяжелой пневмонией без COVID-19 (n = 28, 27,5%). Пятую группу составили больные пневмогенным сепсисом без COVID-19 (n = 12, 11,8%). Пациенты, получающие хронический гемодиализ или гемодиализ по неотложным показаниям, в исследование не включались.

Уровень ПСП определяли количественно на иммунохемилюминесцентном анализаторе Pathfast (Mitsubishi Chemical Medience Corporation, Япония). Результаты измерения представлены в пикограммах на миллилитр, пг/мл. ПСП определяли при поступлении. Ведение больных осуществлялось в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и стандартами [4,5]. Диагностика сепсиса и септического шока проводилась согласно критериям Сообщества реанимационной медицины/Европейского общества медицины критических состояний (2016) с дополнениями [6].

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ Statistica V. 10.0. Для определения статистически значимых различий вычислялись критерий Колмогорова-Смирнова, точный критерий Фишера, U-критерий Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Уровень ПСП у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной пневмонией, пневмогенным сепсисом и у больных пневмонией, пневмогенным сепсисом представлен в таблице 1.

Таблица 1

ПСП у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной пневмонией, сепсисом и у больных пневмонией, сепсисом

| Показатель | Больные COVID-19, осложненной пневмонией, пневмогенным сепсисом(1) | Больные пневмонией, пневмогенным сепсисом (2) | p |
|---------------------|--|---|------------|
| | $\bar{X} \pm m$ | $\bar{X} \pm m$ | 1-2 |
| ПСП при поступлении | $570,9 \pm 59,39$ n=48 | $533,0 \pm 86,05$ n=54 | $p < 0,05$ |

Примечание: ПСП – пресеппин.

Для определения статистически значимых различий вычислялся критерий Колмогорова-Смирнова.

Уровень ПСП у больных COVID-19, осложненной пневмонией, сепсисом был выше, чем у больных пневмонией, пневмогенным сепсисом.

Уровень ПСП у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной тяжелой

пневмонией, и у больных тяжелой пневмонией представлен в таблице 2.

Уровень ПСП у больных COVID-19, осложненной тяжелой пневмонией был выше, чем у больных тяжелой пневмонией.

Уровень ПСП у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной нетяжелой пневмонией, и у больных нетяжелой пневмонией представлен в таблице 3.

Таблица 2

ПСП у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной тяжелой пневмонией, и у больных тяжелой пневмонией

| Показатель | Больные COVID-19, осложненной тяжелой пневмонией (1) | Больные тяжелой пневмонией (2) | Р |
|---------------------|--|--------------------------------|-----------|
| | $\bar{X} \pm m$ | $\bar{X} \pm m$ | 1-2 |
| ПСП при поступлении | 681,7±85,72 n=28 | 398,9±46,86 n=28 | p < 0,025 |

Таблица 3

ПСП у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной нетяжелой пневмонией, и у больных нетяжелой пневмонией

| Показатель | Больные COVID-19, осложненной нетяжелой пневмонией (1) | Больные нетяжелой пневмонией (2) | Р |
|---------------------|--|----------------------------------|----------|
| | $\bar{X} \pm m$ | $\bar{X} \pm m$ | 1-2 |
| ПСП при поступлении | 367,1±44,49 n=19 | 189,7±31,62 n=14 | p < 0,01 |

Уровень ПСП у больных COVID-19, осложненной нетяжелой пневмонией был выше, чем у больных нетяжелой пневмонией.

Уровень ПСП у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной тяже-

лой пневмонией и пневмогенным сепсисом, и у больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом представлен в таблице 4.

Таблица 4

ПСП у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом, и у больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом

| Показатель | Больные COVID-19, осложненной тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом (1) | Больные тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом (2) | Р |
|---------------------|--|--|---------|
| | $\bar{X} \pm m$ | $\bar{X} \pm m$ | 1-2 |
| ПСП при поступлении | 704,4±85,79 n=29 | 653,2±111,99 n=40 | p > 0,1 |

Уровни ПСП у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной тяжелой пневмонией и сепсисом, и у больных тяжелой пневмонией и пневмогенным сепсисом не различались.

Данные сравнения количества больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной пневмогенным сепсисом, с больными пневмогенным сепсисом, представлены в таблице 5.

Таблица 5

Количество больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной пневмогенным сепсисом, и больных пневмогенным сепсисом

| | Больные COVID-19, осложненной пневмогенным сепсисом, абс. (%) (1) | Больные пневмогенным сепсисом, абс. (%) (2) | Р |
|--------------------------------|---|---|--------|
| | | | 1-2 |
| | 1(2,1) | 12(22,2) | 0,0019 |
| Всего больных группы, абс. (%) | 48 (100) | 54(100) | |

Примечание: Для определения статистически значимых различий вычислялся точный критерий Фишера.

В группе больных COVID-19 число больных пневмогенным сепсисом было меньше, чем в группе больных без новой коронавирусной инфекции.

Данные сравнения количества больных коронавирусной инфекцией (COVID-19) с летальным исходом и числа больных пневмонией, сепсисом без COVID-19 с летальным исходом, представлены в таблице 6.

Таблица 6

Количество больных коронавирусной инфекцией (COVID-19) с летальным исходом и больных пневмонией, сепсисом с летальным исходом

| | Больные COVID-19 с летальным исходом, абс. (%) (1) | Больные пневмонией, пневмогенным сепсисом с летальным исходом абс. (%) (2) | P 1-2 |
|--------------------------------|--|--|-------|
| | 4 (8,3) | 5 (9,3) | 0,575 |
| Всего больных группы, абс. (%) | 48 (100) | 54 (100) | |

Группы больных COVID-19 и больных пневмонией, пневмогенным сепсисом по числу летальных исходов статистически значимо не различались.

Уровень ПСП у больных новой коронавирусной инфекцией с летальным исходом составил $939,3 \pm 185,32$ пг/мл (n=4), что было выше, чем у выживших больных с COVID-19 ($537,9 \pm 60,70$ пг/мл, n= 44, p=0,038).

ПСП у больных COVID-19 общей группы (больные нетяжелой, тяжелой пневмониями и 1 больной сепсисом), у больных нетяжелой и тяжелой пневмониями был выше, чем у больных общей группы (больные пневмонией, пневмогенным сепсисом), при нетяжелой, тяжелой пневмониях без COVID-19. ПСП у больных COVID-19, осложненной тяжелой пневмонией и сепсисом, и у больных тяжелой пневмонией и сепсисом не различались.

У больных COVID-19 пневмогенный сепсис выявлен реже, чем у больных пневмонией без новой коронавирусной инфекции. По числу летальных исходов больные с COVID-19 и с пневмониями, пневмогенным сепсисом без новой коронавирусной инфекции не различались. У умерших больных COVID-19 пресеппин был выше, чем у выживших. Следовательно, повышенный уровень пресеппина отражает неблагоприятный прогноз (развитие сепсиса, летальный исход) при COVID-19.

Нами получены данные о более высоком уровне ПСП у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной тяжелой пневмонией ($681,7 \pm 85,72$ пг/мл, n=28), и нетяжелой пневмонией ($367,1 \pm 44,49$ пг/мл, n=19), в сравнении с больными тяжелой и нетяжелой пневмониями без COVID-19 ($398,9 \pm 46,86$, n=28 и $189,7 \pm 31,62$, n=14). Это свидетельствует о более тяжелом течении пневмонии и высоком риске развития сепсиса у больных новой коронавирусной инфекцией.

ПСП у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной тяжелой пневмони-

ей и сепсисом (n=1), и у больных тяжелой пневмонией и сепсисом не различались, что также указывает на более тяжелое течение пневмонии при COVID-19 и риске развития сепсиса.

В рекомендациях по ведению пациентов при подозрении на сепсис были предложены следующие значения ПСП (пг/мл): <200 – очень низкий риск развития сепсиса; 200-300 – низкий риск развития сепсиса; 300-500 – умеренный риск развития сепсиса; 500-1000 – сепсис; ≥ 1000 – тяжелый сепсис, септический шок [2].

Данные других исследований указывают на прогностическую значимость ПСП. К. Klouche и соавт. показали, что ПСП является прогностическим для смертности у септических больных.

В нашем исследовании у больных COVID-19 пневмогенный сепсис выявлен реже, чем у больных без новой коронавирусной инфекции.

По числу летальных исходов больные с COVID-19 и больные с пневмониями, пневмогенным сепсисом без новой коронавирусной инфекции не различались. У умерших больных COVID-19 пресеппин был выше ($939,3 \pm 185,32$ пг/мл), чем у выживших ($537,9 \pm 60,70$ пг/мл). Это может свидетельствовать о прогностической ценности пресеппина в определении возможного летального исхода у больных COVID-19. Начально повышенный уровень пресеппина отражает риск развития сепсиса и возможный неблагоприятный исход у больных COVID-19. Требуется дальнейшее исследование пресеппина у больных COVID-19.

Заключение

1. Уровень пресеппина у больных коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной тяжелой пневмонией, составил $681,7 \pm 85,72$ пг/мл, пресеппин у больных COVID-19, осложненной нетяжелой пневмонией составил $367,1 \pm 44,49$ пг/мл, что выше, чем у больных тяжелой и нетяжелой пневмониями без COVID-19 ($398,9 \pm 46,86$ пг/мл и $189,7 \pm 31,62$ пг/мл).

2. У больных COVID-19 пневмогенный сепсис выявлен реже, чем у больных пневмонией без новой коронавирусной инфекции.

3. По количеству летальных исходов больные с COVID-19 и больные с пневмониями, пневмогенным сепсисом без новой коронавирусной инфекции не различались. У умерших больных COVID-19 пресепсин был выше, чем у выживших.

4. Пресепсин может рассматриваться как прогностический показатель развития сепсиса и летального исхода у больных COVID-19, осложненной пневмонией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Чучалин А.Г. Биологические маркеры при респираторных заболеваниях. Терапевтический архив. 2014;3:4-13.

2. Вельков В.В. Использование биомаркера «Пресепсин» для ранней и высокоспецифической диагностики сепсиса. Клинические рекомендации. М.; 2014. Доступно по: http://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/e5e/kochetov-ag.-klin-rek.-kld.-presepsin_-dek-2014.pdf Ссылка активна на 09.07.2021.

3. Klouche K, Cristol JP, Devin J, Gilles V, Kuster N, Larcher R, Amigues L, Corne P, Jonquet O, Dupuy AM. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2016; 6:59. <https://doi:10.1186/s13613-0160-6>.

4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 9» (утв. Министерством здравоохранения РФ 26 октября 2020 г.).

5. Внебольничная пневмония. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения РФ. 2018.

6. Интенсивная терапия. Национальное руководство. Краткое издание под ред. Б. Р. Гельфанда, И. Б. Заболотских. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР – Медиа. 2019: 928с. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448328.html>

References

1. Chuchalin A.G. Biological markers in respiratory diseases. *Therapeutic Archives.* 2014;3:4-13. (In Russ.)

2. Velkov V.V. Use of presepsin biomarker for early and highly specific diagnosis of sepsis. *Clinical guidelines.* M. 2014. Available at: http://www.fedlab.ru/upload/medialibrary/e5e/kochetov-ag.-klin-rek.-kld.-presepsin_-dek-2014.pdf Link active as of 09.07.2021. (In Russ.)

3. Klouche K, Cristol JP, Devin J, Gilles V, Kuster N, Larcher R, Amigues L, Corne P, Jonquet O,

Dupuy AM. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community-acquired pneumonia in ICU patients. *Ann Intensive Care.* 2016; 6:59. <https://doi:10.1186/s13613-0160-6>.

4. Interim guidelines “Prevention, diagnosis, and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) Version 9” (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation on October 26, 2020). (In Russ.)

5. Community-acquired pneumonia. *Clinical guidelines.* Ministry of Health of the Russian Federation. 2018. (In Russ.)

6. Intensive care. *National guidance. Short edition/edited by B.R. Gelfand, I.B. Zabolotskikh.* 2nd ed. revised and updated. M.: GEOTAR-Media. 2019: 928p. <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970448328.html>. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Титова Елена Александровна, д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

Тел.: (3852) 566822

E-mail: tea6419@yandex.ru

Информация об авторах

Эйрих Андрей Рудольфович, зав. лабораторией экспресс-диагностики КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул

656024, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

Тел.: (3852) 689989

E-mail: areyrih@mail.ru

Титова Зоя Александровна. к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Барнаул

656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

Тел.: (3852) 566822

E-mail: zoy.t22@yandex.ru

Жгут Ольга Георгиевна, к.м.н., зав. отделением нефрологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул

656024, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1

Тел.: (3852) 689872

E-mail: zhgut_olga@mail.ru

Петрова Дина Владимировна, к.м.н., зав. отделением пульмонологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул
656024, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1
Тел.: (3852) 689684
E-mail: dinapetrova05@mail.ru

Петаева Елена Митрофановна, и.о. зав. отделением пульмонологии КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул
656024, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1
Тел.: (3852) 689684
E-mail: hospital@hospital.e4u.ru

Грядунова Алина Сергеевна, ординатор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
Тел.: (3852) 566822
E-mail: tea6419@yandex.ru

Реуцкая Елена Михайловна, заместитель главного врача по медицинской части КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул
656024, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1
Тел.: (3852) 689812
E-mail: hospital@hospital.e4u.ru

Contact information

Author responsible for correspondence: Titova Elena Aleksandrovna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Therapy and General Practice with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University of the Ministry of Health Care of Russia, Barnaul.
656038, Altai Krai, Barnaul, 40 Lenin Ave.
Tel.: (3852) 566822
E-mail: tea6419@yandex.ru

Authors' information

Eirikh Andrey Rudolfovich, Head of Express Diagnostic Laboratory of Regional Clinical Hospital, Barnaul
656024, Altai Krai, Barnaul, Lyapidevskogo St., 1
Tel.: (3852) 689989
E-mail: areyrih@mail.ru

Titova Zoya Aleksandrovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Critical Care Medicine and Clinical Pharmacology with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical

University, Ministry of Health Care of Russia, Barnaul
656038, Altai Krai, Barnaul, 40 Lenin Ave.
Tel.: (3852) 566822
E-mail: zoy.t22@yandex.ru

Zhgut Olga Georgievna. Candidate of Medical Sciences, Head of Nephrology Department, Regional Clinical Hospital, Barnaul
656024, Altai Kray, Barnaul, Lyapidevskogo St., 1
Tel.: (3852) 689872
E-mail: zhgut_olga@mail.ru

Petrova Dina Vladimirovna, Candidate of Medical Sciences, Head of the Pulmonology Department, Regional Clinical Hospital, Barnaul.
656024, Altai Kray, Barnaul, Lyapidevskogo St., 1
Tel.: (3852) 689684
E-mail: dinapetrova05@mail.ru

Petayeva Elena Mitrofanovna, Acting Head of Pulmonology Department, Regional Clinical Hospital, Barnaul
656024, Altai Kray, Barnaul, Lyapidevskogo St., 1
Tel.: (3852) 689684
E-mail: hospital@hospital.e4u.ru

Gryadunova Alina Sergeevna, Resident of the Department of Therapy and General Practice with a Course of Additional Professional Education, Altai State Medical University, Ministry of Health Care of Russia
656038, Altai Krai, Barnaul, 40 Lenin Ave.
Tel.: (3852) 566822
E-mail: tea6419@yandex.ru

Reutskaya Elena Mikhailovna, Deputy Chief Physician in the Medical Department, Regional Clinical Hospital, Barnaul
656024, Altai Krai, Barnaul, Lyapidevskogo St., 1
Tel.: (3852) 689812
E-mail: hospital@hospital.e4u.ru

Поступила в редакцию 01.09.2021

Принята к публикации 14.10.2021

Для цитирования: Титова Е.А., Эйрих А.Р., Титова З.А., Жгут О.Г., Петрова Д.В., Петаева Е.М., Грядунова А.С., Реуцкая Е.М. Пресепсин у больных пневмонией, осложнившейся коронавирусную инфекцию COVID-19 (вызванную вирусом SARS-CoV-2). *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 54-59.

Citation: Titova E.A., Eyrikh A.R., Titova Z.A., Zhgut O.G., Petrova D.V., Petaeva E.M., Gryadunova A.S., Reutskaya E.M.. Presepsin in patients with pneumonia complicated by COVID-19 coronavirus infection (caused by SARS-CoV-2 virus). *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 54-59. (In Russ.)

ХИРУРГИЧЕСКИЕ СБЕРЕГАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ТЯЖЕЛОГО ПСЕВДОМЕМБРАНОЗНОГО КОЛИТА ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Краевая клиническая больница, г. Барнаул

Жариков А.Н.¹, Лубянский В.Г.¹, Алиев А.Р.¹, Власов К.Е.², Шульженко А.Н.², Ильин П.И.²

Резюме: Псевдомембранозный колит в последнее время становится одним из распространенных осложнений антибактериальной терапии, проводимой у больных с тяжелыми гнойно-септическими заболеваниями, в том числе по поводу бактериальных осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19. Фульминантное течение антибиотикоассоциированного колита сопровождается токсической дилатацией ободочной кишки, ее перфорацией, перитонитом и сепсисом. Приоритетной операцией является субтотальная колектомия с наложением илеостомы. Однако, такое хирургическое вмешательство у тяжелых, ослабленных больных отличается повышенной травматичностью, и, как следствие, высокой послеоперационной летальностью, достигающей 80%. В клиническом наблюдении представлен случай лечения больной с тяжелым, рецидивирующим псевдомембранозным колитом после перенесенной коронавирусной инфекции, в хирургическом лечении которого был использован минимальный объем хирургического вмешательства. Такой подход позволил эффективно купировать явления псевдомембранозного колита и сохранить ободочную кишку, выключив ее из пассажа путем илеостомии с проведением внутрикисечного лаважа отключенных отделов ванкомицином через дренаж, заведенный в ретроградном направлении через дополнительно наложенную сигмостому.

Ключевые слова: псевдомембранозный колит, колектомия, илеостомия, сигмостомия.

SURGICAL SAVING TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF SEVERE PSEUDOMEMBRANOUS COLITIS AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Regional Clinical Hospital, Barnaul

A.N. Zharikov¹, V.G. Lubyansky¹, A.R. Aliev¹, K.E. Vlasov², A.N. Shulzhenko², P.I. Ilyin²

Abstract: Pseudomembranous colitis has recently become one of the common complications of antibiotic therapy in patients with severe purulent-septic diseases, including bacterial complications of the new coronavirus infection COVID-19. The fulminant course of antibiotic-associated colitis is accompanied by toxic dilatation of the colon, its perforation, peritonitis and sepsis. The priority operation is subtotal colectomy with the imposition of an ileostomy. However, such a surgical intervention in severe, debilitated patients are characterized by increased traumatism, and, as a consequence, high postoperative mortality, reaching 80%. In a clinical case, a case of treating a patient with severe, recurrent pseudomembranous colitis after suffering a coronavirus infection is presented, in whose surgical treatment a minimum volume of surgical intervention was used. This approach made it possible to effectively stop the phenomena of pseudomembranous colitis and preserve the colon by turning it off from the passage by ileostomy with conducting intraintestinal lavage of the disconnected sections with vancomycin through a drainage inserted in the retrograde direction through an additional superimposed sigmoidostomy.

Keywords: pseudomembranous colitis, colectomy, ileostomy, sigmoidostomy

Актуальность. За последнее десятилетие заболеваемость псевдомембранозным колитом (ПМК) на фоне *Clostridium difficile* значительно увеличилась. В настоящее время ПМК рассматривается как острое, тяжелое заболевание толстой кишки, возникающее как осложнение антибактериальной терапии у 10 – 20% стационарных больных и достигающее

7 – 10 случаев на 100000 человек [1, 2]. В публикации Lewandowski K. с соавт. (2020) во время пандемии COVID-19 отмечается увеличение заболеваемости ПМК с 2,6% до 10,9% по сравнению с периодом до пандемии вследствие использования антибиотиков широкого спектра у больных, имеющих факторы риска (возраст, сопутствующая патология, иммунодефицит,

онкология и т.д.) [3]. Поскольку диарея является одним из симптомов, как ПМК, так и COVID-19, то некоторое время она может восприниматься как проявление новой коронавирусной инфекции. В целом, клиническая картина болезни варьирует от бессимптомного течения до молниеносных форм с развитием тяжелых осложнений (токсическая дилатация, перфорация кишки), в 1-3% случаев, требующих экстренного оперативного вмешательства. В этих ситуациях летальность приближается к 100%. Отечественные рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации рекомендуют для консервативного лечения инфекции *C. Difficile*, как метронидазол по 500 мг × 3 раза в сутки в течение 10 дней, так и ванкомицин (при отсутствии клинического эффекта через 5–7 дней) в дозе 125 мг × 4 раза в сутки в течение 10 дней [4]. Трансплантация фекальной микробиоты может быть использована при неэффективном лечении стандартными схемами антибиотикотерапии, как минимум двух рецидивов ПМК (т. е. трех эпизодов инфекции *C. difficile*) [5]. Применительно к хирургии осложнений ПМК в настоящий момент субтотальная колэктомия с сохранением прямой кишки является операцией выбора и представляет собой основное рекомендуемое оперативное пособие [6]. Но, и эта тяжелая операция сопровождается летальностью, достигающей 80%. Потенциальной альтернативой тотальной абдоминальной колэктомии для лечения псевдомембранозного колита, вызванного *Clostridium difficile*, является органосохраняющая операция – илеостомия с лаважом ванкомицином ободочной кишки через отводящую петлю. Такой малоинвазивный хирургический вариант может улучшить выживаемость пациентов по сравнению с тотальной абдоминальной колэктомией за счет снижения травматичности операции [7, 8], и представляет собой альтернативу, особенно для ослабленных и возрастных пациентов [9, 10].

Описание клинического наблюдения

Больная Х., 63 года поступила в отделение гнойной хирургии краевой клинической больницы 19.10.21г. с жалобами на боли и вздутие живота, слабость, отсутствие мочи. Согласно анамнезу заболевания, с 17.08.21г. по 31.08.21г. находилась в инфекционном госпитале одного из городов края с диагнозом: Новая коронавирусная инфекция, вызванная COVID-19, ПЦР идентифицированная. Внебольничная вирусная полисегментарная пневмония (КТ-1 (SpO₂ 97-98%). Спустя 20 дней после выписки появилась общая слабость, частый жидкий стул, сухость во рту, плохой аппетит. Амбулаторно получала бифидум бактерин, панкреатин, дюспаталин, метронидазол. Состояние не улучшалось. Была госпитализирована в инфекционное отделение

по месту жительства с диагнозом: Энтероколит, где находилась с 24.09.21г. по 05.10.21г. Проводилась инфузионная терапия, антибактериальная терапия (метронидазол и ванкомицин), назначены сорбенты. Особой положительной динамики не отмечалось. После выписки через 3 дня состояние вновь ухудшилось, усилились боли в животе, появились отеки, снизилось количество мочи. Госпитализирована в терапевтическое отделение центральной районной больницы. Проведено обследование: УЗИ органов брюшной полости от 14.10.21г. – увеличение, диффузные изменения (гепатоз) печени, конкременты желчного пузыря, синусная киста правой почки, жидкость в брюшной полости, плевральной полости справа. Утолщение толстой кишки. ФГДС от 15.10.21г. – атрофия слизистой желудка и ДПК. Сигмоскопия от 15.10.21г. – псевдомембранозный колит. С 15.10.21г. отмечена анурия. 19.10.21г. переведена в краевую больницу с диагнозом: Псевдомембранозный антибиотикоассоциированный колит, рецидивирующее течение, тяжелой степени, тотальное поражение толстого кишечника. Токсический мегаколон. Сепсис. ОПН. Анурия от 15.10.21. Полиорганная недостаточность. Гипертоническая болезнь 2ст, 1 ст, риск 3. Сахарный диабет, 2 тип. 19.10.21г. выполнено дренирование плевральной полости справа в 7-м межреберье, получено до 1500 мл прозрачной жидкости. УЗИ брюшной полости от 19.10.21г. – гепатомегалия, диффузные изменения структуры по типу гепатоза. Конкременты желчного пузыря. Диффузно-неоднородные изменения структуры синусов и паренхимы почек. Ультразвуковые признаки колита. Двусторонний гидроторакс в большом количестве, на фоне которого компрессионные ателектазы в нижних отделах легких. Больная осмотрена гастроэнтерологом: ванкомицин 125-250 мг×4р внутрь, ванкомицин 500 мг на 50 мл физ. раствора в прямую кишку 4раза в день. Колоноскопия от 19.10.21г – наличие желто-белых бляшковидных «мембран» из фибрина, мягких, но плотно спаянных со слизистой оболочкой. Изменения характерны для эрозивно-язвенного колита (антибиотикоассоциированный) (рис.1а).

Осмотрена пульмонологом: двусторонний рецидивирующий гидроторакс, преимущественно справа (в т.ч. справа по типу плащевидного), асцит в рамках тяжелой белково-энергетической недостаточности на фоне антибиотикоассоциированного колита, тяжелой степени. Сепсис. ОДН-1. 19.10.21г. – Нв - 151 г/л, лейкоциты 29,4×10⁹, п/я нейтрофилы - 5, с/я нейтрофилы - 80, мочевины 33,8 ммоль/л, креатинин - 333 мкмоль/л, общий белок - 49 г/л, лактат - 4,6 ммоль/л. 21.10.21г. Нв - 164 г/л, лейкоциты 33,8×10⁹, тромбоциты 281×10¹², п/я нейтрофилы - 6. с/я нейтрофилы - 85, общий белок - 37

г/л, мочевины - 28,6 ммоль\л, креатинин – 212 мкмоль/л, лактат - 5,1ммоль/л. 20.10.2021г. – лапаротомия, в брюшной полости до 500 мл асцитической прозрачной жидкости, петли тонкой кишки не расширены, не изменены, слепая кишка расширена до 6 см, ободочная кишка инфильтрирована, отечна, гаустрация сглажена (рис. 1б). В целях предотвращения пассажа по ободочной кишке и ее лаважа предпринята

экстренная операция (рис.2а). Через контрапертуру в правой подвздошной области выведена петлевая илеостома. Через сформированное стомическое окно в левой подвздошной области выведена петля сигмовидной кишки. Сигмостома вскрыта, через нее просвет кишки проведен зонд в ретроградном направлении для введения препаратов (ванкомицин) в послеоперационном периоде (рис. 2 а, б).

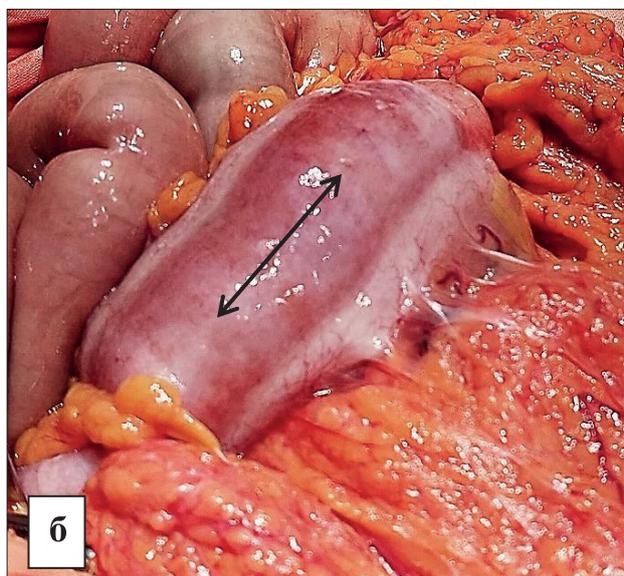
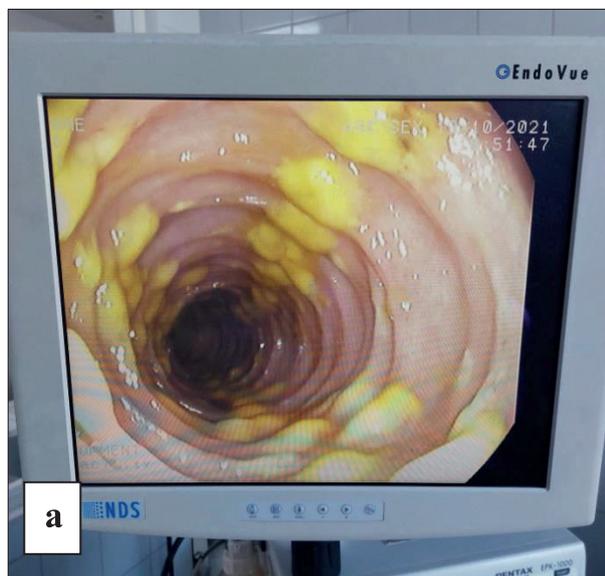


Рисунок 1 - а - видеокolonоскопия: в нисходящей ободочной кишке имеются желтого цвета мембраны. Заключение – псевдомембранозный колит, тотальное поражение; б - интраоперационное фото: а – инфильтрация ободочной кишки со сглаженностью гаустрации (показано стрелкой)

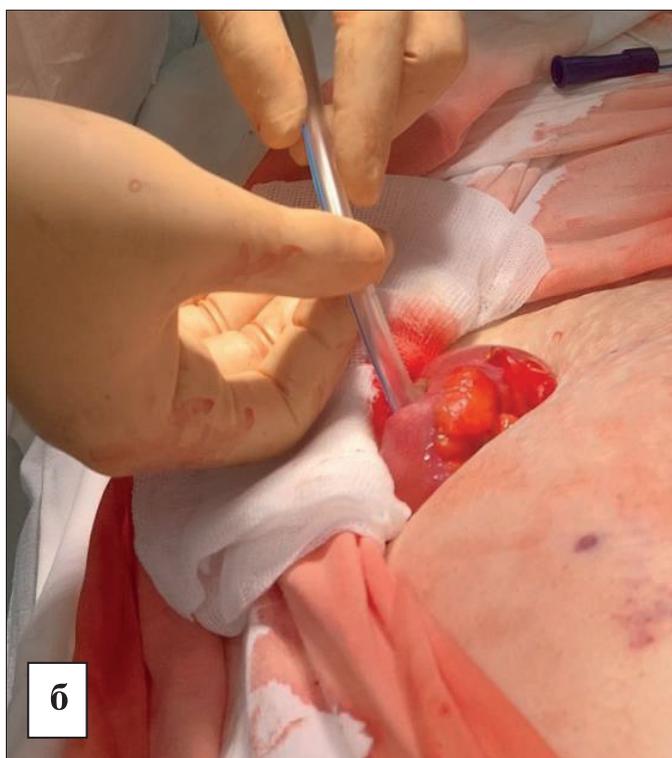
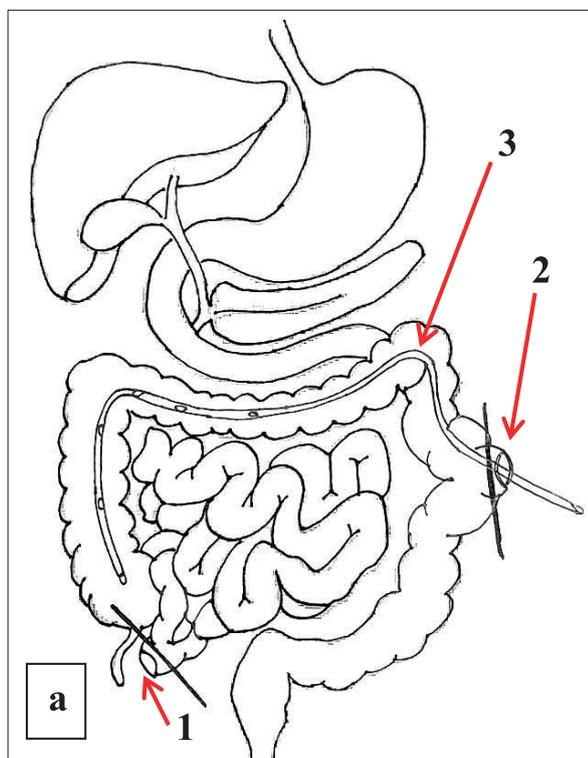


Рисунок 2 - а – схема операции: 1 – илеостома, 2 – сигмостома, 3 – дренаж, заведённый ретроградно в просвет ободочной кишки; б – интраоперационное фото: установка ретроградного катетера через сигмостому для лаважа отключенной ободочной кишки раствором ванкомицина.

В послеоперационном периоде проводилась интенсивная терапия в отделении реанимации. Через зонд в отключенную ободочную кишку вводился ванкомицин 500 мг х4р в день на 100 физиологического раствора капельно. Посте-

пенно состояние стабилизировалось. Восстановился пассаж по илеостоме. Был адаптирован калоприемник (рис. 3). Сформировалась петлевая сигмостома.

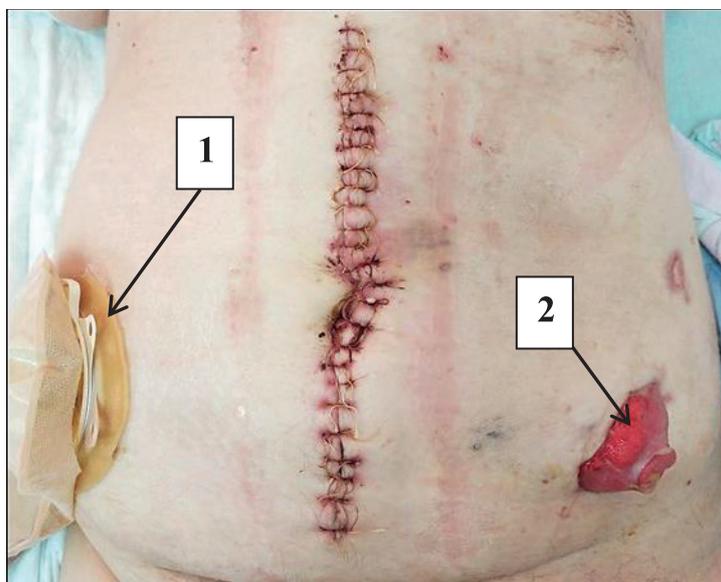


Рисунок 3 - Вид передней брюшной стенки у больной спустя 14 суток после оперативного лечения: 1 – илеостома с калоприемником, 2 – сигмостома

Рентген-контроль органов грудной клетки от 04.11.21г. – двусторонний гидроторакс (минимальное количество). 11.11.21г. произведена ректосигмоскопия до сигмостомы: видимая слизистая бледно-розовая, рыхловатая, умеренно отечная, сосудистый рисунок местами нечеткий, складки полулунной формы, эластичные. Заключение: катаральный проктосигмоидит. Анализ крови от 02.11.21г.: Нв - 125 г/л, лейкоциты $6,6 \times 10^9$, общий белок - 56,9 г/л, креатинин - 75,6 мкмоль/л, мочевина - 8,4 ммоль/л. Постепенно состояние улучшилось. Восстановился аппетит. Пассаж кишечного содержимого через илеостому полный. Сигмостома к моменту выписки уменьшилась значительно, с небольшим слизистым отделяемым. Выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по реконструктивно-восстановительно операции (закрытие илеостомы, сигмостомы) через 4-6 месяцев.

Результаты и обсуждение

Уровень смертности при фульминантном течении псевдомембранозного колита варьирует от 35% до 80%. Исторически хирургическое вмешательство использовалось редко из-за традиционно демонстрируемых плохих результатов. В настоящее время установлено, что при молниеносном течении ПМК с развитием токсической дилатации толстой кишки, кишечной непроходимости или перфорации толстой кишки можно спасти больного, выполнив тотальную или субтотальную колэктомию с терминальной

илеостомией. Однако, летальность от экстренной операции при осложненном ПМК составляет от 19 до 71%, в зависимости от состояния больного. Независимыми факторами риска летальности у пациентов, перенесших колэктомию по поводу осложнений ПМК, являются: развитие шока (необходимость вазопрессоров), повышение уровня сывороточного лактата (≥ 5 $\mu\text{м}$), развитие полиорганной недостаточности и необходимость искусственной вентиляции легких [11]. Для снижения летальности после такой расширенной операции в качестве альтернативы предлагается минимально инвазивное хирургическое лечение с сохранением толстой кишки. Этот метод основан в основном на создании илеостомии [12]. Эффективность объясняется меньшей хирургической агрессией, отключением ободочной кишки от фекального болюса, интракишечным введением ванкомицина. По данным Neal MD с соавторами (2011), летальность при таком подходе снижалась с 50% до 19% [13]. Однако, ограниченное число наблюдений применения илеостомии требует дальнейшего изучения данного подхода в лечении тяжелых форм клостридиального антибиотик-ассоциированного колита, связанного с *Cl.difficile* [14].

Заключение

Проблема ПМК по-прежнему остается актуальной в связи большим количеством больных, в лечении которых используется антимикробная терапия, в том числе применяемая в совре-

менных условиях при осложнениях, связанных с новой коронавирусной инфекцией COVID 19. Тяжелое течение псевдомембранозного колита чаще всего заканчивается констатацией неадекватности проводимой консервативной терапии, а хирургическое лечение выполнением субтотального удаления ободочной кишки, которое сопровождается значительным уровнем летальности. В отличие от радикального удаления толстой кишки, органосохраняющая операция, направленная на отключение толстой кишки путем наложения илеостомы и толстокишечный лаваж в послеоперационном периоде раствором ванкомицина, протекает легче и способствует купированию явлений ПМК.

Особенность представленного клинического наблюдения состоит в том, что у пациентки в исходе лечения новой коронавирусной инфекции возник тяжелый, рецидивирующий псевдомембранозный колит с развитием токсической дилатации ободочной кишки на фоне ее тотального поражения, сопровождающийся явлениями сепсиса и полиорганной недостаточностью (с доминированием острого почечного повреждения), двусторонним гидротораксом, тяжелой белково-энергетической недостаточностью. Рациональный органосберегающий подход у ослабленной пациентки позволил минимизировать объем хирургического вмешательства - выключить из пассажа ободочную кишку, управлять терапией ПМК с помощью внутрикишечного введения ванкомицина через сигмостому, купировать сепсис и органную дисфункцию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи. Клинические рекомендации. М.; 2017. 51с. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2018-0-3-7-23>.
2. Шляпников С.А., Насер Н.Р., Батыршин И.М. и др. Антибиотик-ассоциированный колит – новая проблема в хирургии. Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2020; 2(15): 138-143. <https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024>.
3. Lewandowski K., Rosołowski M., Kaniewska M., Kucha P., Meler A., Wierzba W., Ryzewska G. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? Pol Arch Intern Med. 2021; 131(2): 121-127. doi:10.20452/pamw.15715.
4. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маев И.В. и др. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной бо-

лезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2016; 5(26): 56-65.

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65>.

5. Kleger A., Schnell J., Essig A. et al. Fecal transplant in refractory Clostridium difficile colitis. Dtsch Arztebl Int. 2013; 110(7): 108-115. doi:10.3238/arztebl.2013.0108.

6. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). Clin Infect Dis. 2018; 66(7): 1-48. doi:10.1093/cid/cix1085

7. Brown C.J., Boutros M., Morris A., Divino C.M. CAGS and ACS evidence based reviews in surgery. Is a diverting loop ileostomy and colonic lavage an alternative to colectomy for the treatment of severe Clostridium difficile-associated disease? Can J Surg. 2014; 57: 214-6. doi:10.1503/cjs.005014

8. Pevrah D., Chiu A.S., Jean R.A., Pei K.Y. Comparison of outcomes between total abdominal and partial colectomy for the management of severe, complicated Clostridium difficile infection. J Am Coll Surg. 2019; 228: 925-930. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2018.11.015.

9. Ferrada P., Callcut R., Zielinski M.D., Bruns B., Yeh D.D., Zakrisson T.L. et al. Loop ileostomy versus total colectomy as surgical treatment for Clostridium difficile-associated disease: An Eastern Association for the Surgery of Trauma multicenter trial. J Trauma Acute Care Surg. 2017; 83(1): 36-40. doi:10.1097/TA.0000000000001498.

10. Olivas A.D., Umanskiy K., Zuckerbraun B., Alverdy J.C. Avoiding colectomy during surgical management of fulminant Clostridium difficile colitis. Surg Infect. 2010; 11: 299-305. doi:10.1089/sur.2010.026.

11. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. Clinical microbiology and infection. 2014; 20: 1-26. doi:10.1111/1469-0691.12418

12. Черненькая Т.В. Псевдомембранозный колит: диагностика, лечение и профилактика (обзор литературы). Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2016; 1: 33-39.

13. Neal M.D., Alverdy J.C., Hall D.E., Simmons R.L., Zuckerbraun B.S. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated Clostridium difficile associated disease. Ann Surg. 2011; 254(3): 423-427. doi:10.1097/SLA.0b013e31822ade48.

14. Juo Y-Y., Sanaiha Y., Jabaji Z., Benharash P. Trends in Diverting Loop Ileostomy vs Total

Abdominal Colectomy as Surgical Management for Clostridium difficile Colitis. *JAMA Surg.* 2019; 154(10): 899-906. doi:10.1001/jamasurg.2019.2141

References

1. Shelygin Yu A, Aleshkin VA, Sukhina MA, et al. Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike Clostridium difficile-assotsirovannoi diarei. *Klinicheskie rekomendatsii.* Moscow; 2017. 51p.
2. Lewandowski K., Rosołowski M., Kaniewska M., Kucha P., Meler A., Wierzba W., Rydzewska G. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med.* 2021; 131(2): 121-127. doi:10.20452/pamw.15715.
3. Shlyapnikov S.A., Naser N.R, Batyrshin I.M., Borodina M.A., Sklizkov D.S., Ostroumova Yu.S., Ryazanova E.P. The antibiotic-associated colitis a new problem in surgery/ *Bulletin of Pirogov national medical surgical center.* 2020; 2(15): 138-143.
<https://doi.org/10.25881/BPNMSC.2020.62.96.024>.
4. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Mayev I.V., Lapina T.L., Poluektova Y.A., Shifrin O.S., Tertychny A.S., Trukhmanov A.S., Sheptulin A.A., Baranskaya Y.K., Lyashenko O.S., Ivashkin K.V. Diagnostics and treatment of Clostridium difficile-associated disease: Guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016; 26(5): 56-65.
<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65>.
5. Kleger A., Schnell J., Essig A. et al. Fecal transplant in refractory Clostridium difficile colitis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110(7): 108-115. doi:10.3238/arztebl.2013.0108.
6. McDonald L.C., Gerding D.N., Johnson S. et al. Clinical Practice Guidelines for Clostridium difficile Infection in Adults and Children: 2017 Update by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). *Clin Infect Dis.* 2018; 66(7): 1-48. doi:10.1093/cid/cix1085
7. Brown C.J., Boutros M., Morris A., Divino C.M. CAGS and ACS evidence based reviews in surgery. Is a diverting loop ileostomy and colonic lavage an alternative to colectomy for the treatment of severe Clostridium difficile-associated disease? *Can J Surg.* 2014; 57: 214-6. doi:10.1503/cjs.005014
8. Peparah D., Chiu A.S., Jean R.A., Pei K.Y. Comparison of outcomes between total abdominal and partial colectomy for the management of severe, complicated Clostridium difficile infection. *J Am Coll Surg.* 2019; 228: 925-930. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2018.11.015.
9. Ferrada P., Callcut R., Zielinski M.D., Bruns B., Yeh D.D., Zakrison T.L. et al. Loop ileostomy

versus total colectomy as surgical treatment for Clostridium difficile-associated disease: An Eastern Association for the Surgery of Trauma multicenter trial. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017; 83(1): 36-40. doi:10.1097/TA.0000000000001498.

10. Olivas A.D., Umanskiy K., Zuckerbraun B., Alverdy J.C. Avoiding colectomy during surgical management of fulminant Clostridium difficile colitis. *Surg Infect.* 2010; 11: 299-305. doi:10.1089/sur.2010.026.
11. Debast S.B., Bauer M.P., Kuijper E.J. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: update of the treatment guidance document for Clostridium difficile infection. *Clinical microbiology and infection.* 2014; 20: 1-26. doi:10.1111/1469-0691.12418
12. Chyornenkaya T.V. Pseudomembranous colitis: diagnosis, treatment and prevention. *Russian Sklifosovsky Journal «Emergency Medical Care».* 2016; (1): 33-39.
13. Neal M.D., Alverdy J.C., Hall D.E., Simmons R.L., Zuckerbraun B.S. Diverting loop ileostomy and colonic lavage: an alternative to total abdominal colectomy for the treatment of severe, complicated Clostridium difficile associated disease. *Ann Surg.* 2011; 254(3): 423-427. doi:10.1097/SLA.0b013e31822ade48.
14. Juo Y-Y., Sanaiha Y., Jabaji Z., Benharash P. Trends in Diverting Loop Ileostomy vs Total Abdominal Colectomy as Surgical Management for Clostridium difficile Colitis. *JAMA Surg.* 2019; 154(10): 899-906. doi:10.1001/jamasurg.2019.2141

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Жариков Андрей Николаевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Барнаул. 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
E-mail: zhar67@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

Информация об авторах

Лубянский Владимир Григорьевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Барнаул. 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
E-mail: lvg51@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Алиев Александр Руштиевиич, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Барнаул. 656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
E-mail: alievar10@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Власов Константин Евгеньевич, заведующий отделением гнойной хирургии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Барнаул.
656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
E-mail: zhar67@mail.ru
Тел: 8(3853) 689-913

Шульженко Александр Николаевич, врач-хирург отделения гнойной хирургии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Барнаул.
656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
E-mail: zhar67@mail.ru
Тел: 8(3853) 689-913

Ильин Петр Ильич, врач-хирург отделения гнойной хирургии КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Барнаул.
656024, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1.
E-mail: zhar67@mail.ru
Тел: 8(3853) 689-913

Contact information

Author responsible for correspondence: Zharikov Andrey Nikolayevich, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University, Ministry of Health Care of the Russian Federation, Barnaul.
656024, Barnaul, ul. Lyapidevskogo, 1.
E-mail: zhar67@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

Authors' information

Lubyansky Vladimir Grigorievich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University, Ministry of Health Care of the Russian Federation, Barnaul.
656024, Barnaul, ul. Lyapidevskogo, 1.
E-mail: lvg51@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0984-5283>

Aliev Alexander Rushtievitch, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department

of Hospital Surgery, Altai State Medical University, Ministry of Health Care of the Russian Federation, Barnaul.
656024, Barnaul, ul. Lyapidevskogo, 1.
E-mail: alievar10@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Vlasov Konstantin Evgenievich, Head of the Department of Purulent Surgery of Regional Clinical Hospital, Barnaul.
656024, Barnaul, ul. Lyapidevskogo, 1.
E-mail: zhar67@mail.ru
Tel: 8(3853) 689-913

Shulzhenko Alexander Nikolayevich, Surgeon of the Department of Purulent Surgery of Regional Clinical Hospital, Barnaul.
656024, Barnaul, ul. Lyapidevskogo, 1.
E-mail: zhar67@mail.ru
Tel: 8(3853) 689-913

Ilyin Pyotr Ilyich, Surgeon of the Department of Purulent Surgery, Regional Clinical Hospital, Barnaul.
656024, Barnaul, ul. Lyapidevskogo, 1.
E-mail: zhar67@mail.ru
Tel: 8(3853) 689-913

Поступила в редакцию 22.10.2021

Принята к публикации 18.11.2021

Для цитирования: Жариков А.Н., Лубянский В.Г., Алиев А.Р., Власов К.Е., Шульженко А.Н., Ильин П.И. Хирургические сберегающие технологии в лечении тяжелого псевдомембранозного колита после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 60-66.

Citation: Zharikov A.N., Lubyansky V.G., Aliev A.R., Vlasov K.E., Shulzhenko A.N., Ilyin P.I. Surgical saving technologies in the treatment of severe pseudomembranous colitis after a new coronavirus infection COVID-19. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 60-66. (In Russ.)

УДК 616.12-009.861-089-073.75

DOI 10.31684/25418475-2021-4-67

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ВИЗУАЛИЗИРУЮЩИХ МЕТОДОВ РЕНТГЕНЭНДОВАСКУЛЯРНОЙ ХИРУРГИИ У ПАЦИЕНТОВ С ИБС

¹Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул

²Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Сукманова И.А.^{1,2}, Гордеева Д.С.², Пинаева А.С.¹, Губаренко Е.Ю.¹

Рентгенэндоваскулярная хирургия – одна из основополагающих стратегий в лечении острого коронарного синдрома. Однако до настоящего времени одной из нерешенных проблем остается верификация ишемии миокарда, уточнение показаний к отбору пациентов на проведение эндоваскулярного вмешательства. В обзоре представлены основные интервенционные эндоваскулярные методы диагностики ишемии миокарда. Проанализирован опыт их практического применения в диагностике ишемической болезни сердца, а также влияние на стратификацию риска сердечно-сосудистых осложнений и принятие решения о дальнейшей тактике ведения пациента в зависимости от клинической ситуации.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, фракционный резерв кровотока, коронарные артерии.

POSSIBILITIES OF USING IMAGING METHODS OF ENDOVASCULAR SURGERY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE

¹Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul

²Altai State Medical University, Barnaul

I.A. Sukmanova^{1,2}, D.S. Gordeeva², A.S. Pinaeva¹, E.Yu. Gubarenko¹

Endovascular surgery is one of the main strategies for treating acute coronary syndrome.

One of the unsolved problems today is the verification of myocardial ischemia, clarification of indications for selecting patients for endovascular intervention. The review presents the main interventional endovascular methods for diagnosing myocardial ischemia.

We analyzed the experience of the practical application of these methods in the diagnosis of coronary heart disease, their influence on the stratification of the risk of cardiovascular complications and decision-making on the further tactics of patient management, depending on the clinical situation.

Key words: ischemic heart disease, acute coronary syndrome, fractional flow reserve, coronary arteries.

Список сокращений:

ВСУЗИ - внутрисосудистое ультразвуковое исследование, ИБС - ишемическая болезнь сердца, КА - коронарные артерии, КРК - коронарный резерв кровотока, КТ - компьютерная томография, МРК - моментальный резерв кровотока, ОКС - острый коронарный синдром, ОКТ - оптическая когерентная томография, ФРК - фракционный резерв кровотока, ЧКВ - чрескожное коронарное вмешательство, ЭКГ - электрокардиография, QFR - quantitative flow ratio (количественный коэффициент потока)

Актуальность

За последние десятилетия во всем мире неуклонно растет число больных с атеросклеротическим поражением коронарных артерий, прогрессирование которого приводит к развитию острой ишемии миокарда и фатальным осложнениям [1]. На сегодняшний день, рентгенэндоваскулярная хирургия стала основополагающей

стратегией в лечении острого коронарного синдрома (ОКС) и в РФ [2, 3]. Согласно федеральному проекту «Борьба с сердечно-сосудистыми заболеваниями», с целью снижения смертности от инфаркта миокарда количество рентген-эндоваскулярных вмешательств в лечебных целях должно увеличиться до 332,30 тыс. ед. к 2024 году. Кроме того, в последние годы появилась тенденция к расширению границ применения миниинвазивных методов реваскуляризации у пациентов со сложными типами поражения, такие как стенозы ствола левой коронарной артерии, бифуркационные стенозы [4]. Однако ввиду технических сложностей стентирования анатомически труднодоступных участков коронарных артерий, в рутинной практике зачастую наблюдается субоптимальный клинический результат, высокая частота рестенозов, развитие осложнений в виде пристеночного тромбоза, миграции стентов, полной диспозиции и необходимости проведения повторных хирургических вмешательств.

ческих вмешательств [5, 6]. Одной из нерешенных проблем остается верификация ишемии миокарда, уточнение показаний к отбору пациентов на проведение эндоваскулярного вмешательства для достижения и повышения клинического эффекта данного метода лечения [7, 8]. Все вышеперечисленное подтверждает необходимость более широкого внедрения в практическую кардиологию и совершенствование различных интервенционных эндоваскулярных методов диагностики.

Метод измерения миокардиального фракционного резерва кровотока и его модификации

В настоящее время, измерение индекса фракционного резерва кровотока (ФРК), основанного на анализе внутривенечного кровотока, является «золотым стандартом» верификации ишемии миокарда [9, 10]. Индекс ФРК – это отношение наибольшей скорости кровотока в пораженной артерии дистальнее стеноза к наибольшей скорости кровотока в этой

артерии проксимальнее стеноза (рис. 1). Определять ФРК можно не только измеряя скорости кровотока, но и оценивая разницу давления в коронарных артериях (КА) за стенозом и в аорте, так как при искусственно созданной гиперемии (усиление коронарной перфузии) скорость кровотока в КА становится прямо пропорциональной давлению [8, 11, 12]. Метод был разработан N. Pijls и B. De Bruyne в 90-х годах XX века [13]. В настоящее время определение ФРК – стандарт для функциональной оценки тяжести пограничного стенозирования коронарных артерий (50-70%) у пациентов с хроническим коронарным синдромом при отсутствии признаков ишемии при неинвазивном тестировании, или у больных с многосудистым поражением коронарных артерий. Оценка ФРК у данной группы пациентов позволяет стратифицировать риск сердечно-сосудистых осложнений и влияет на принятие решения о дальнейшей тактике ведения: хирургической или консервативной [9].

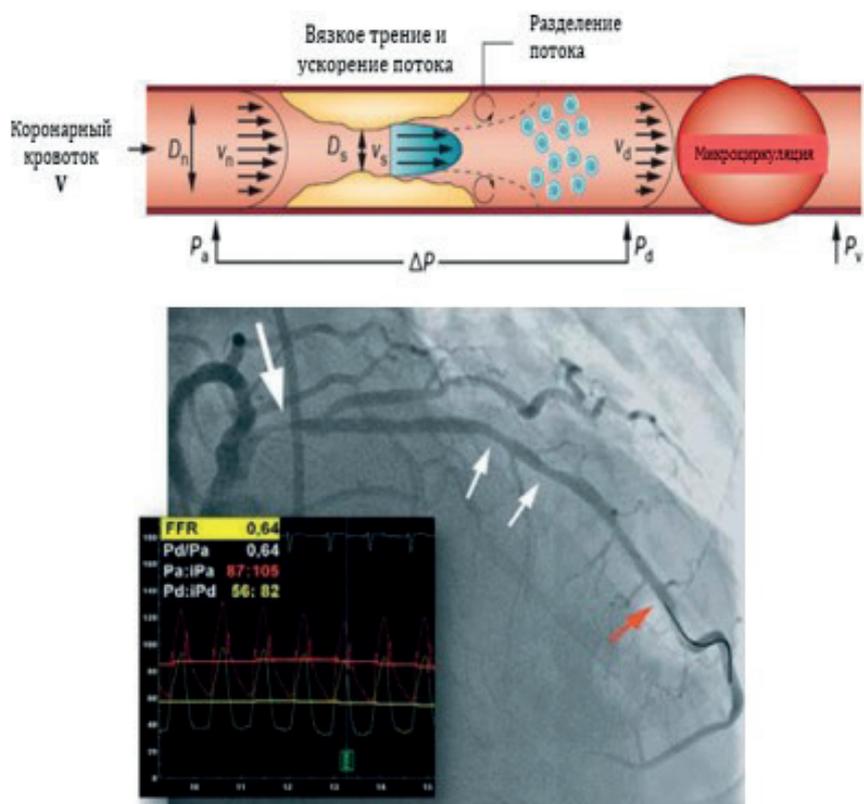


Рисунок 1 - Гемодинамические особенности измерения фракционного резерва кровотока. Ангиографическая визуализация анализа ФРК [47]

Примечание: Pa – проксимальное аортальное давление; Pd – коронарное давление (дистальнее стеноза); ΔP - это разница между Pd и Pa; Pv – венозное давление; Vd – скорость кровотока дистальнее стеноза; Vn – проксимальная скорость кровотока; Vs – скорость кровотока стенозированным участке; Dn – нормальный диаметр; Ds – диаметр стеноза. Стеноз артерии высокой степени тяжести (большая белая стрелка), за которым следуют 2 стеноза средней степени тяжести в средней трети артерии (маленькие белые стрелки). Значение ФРК, определяемое путем сравнения давления в аорте (красная линия) и среднего давления в коронарной артерии дистальнее стеноза (желтая линия), составляет 0,64, что указывает на соответствующую ишемию. Красная стрелка показывает расположение датчика давления.

В клинических рекомендациях Минздрава РФ 2020 г. по ведению пациентов с ОКС без подъема сегмента ST впервые появляется упоминание о ФРК и рекомендации по измерению ФРК для уточнения функциональной значимости стеноза КА [2]. Длительное время считалось, что измерение ФРК перед проведением эндоваскулярной реваскуляризации у больных с ОКС приводит к худшему клиническому исходу [14, 15]. Однако многочисленные исследования опровергли эту гипотезу [16, 17]. Так, в исследовании DANAMI-3-PRIMULTI у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST и многосудистым поражением коронарного русла после чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), выполненного на инфарктсвязанной артерии, полная реваскуляризация, проводимая под контролем ФРК перед выпиской, значительно снижала риск будущих событий по сравнению с группой пациентов, у которых не проводилось повторного инвазивного вмешательства после первичного ЧКВ (13% против 22%) [16]. Таким образом, применение данного метода возможно при любых

клинических проявлениях ишемической болезни сердца (ИБС).

Методика измерения проводится с помощью интракоронарного ФРК-проводника с гибким кончиком и датчиком давления. Такие измерения осуществляются в течение всего сердечного цикла, предварительно создав миокардиальную гиперемия внутрикоронарным введением вазодилаторов [18]. В странах Европейского Союза, США с этой целью широко используется аденозин, в то время как в Российской Федерации папаверин [2, 4]. Однако стоит помнить, что применение данных групп препаратов сопряжено с риском возникновения нежелательных осложнений (в том числе вероятность развития жизнеугрожающих аритмий). В связи с этим, в последние годы стали появляться менее инвазивные методы оценки ФРК без использования вазодилаторов. Среди них особый интерес представляет определение количественного коэффициента потока (quantitative flow ratio – QFR), о котором говорит многоцентровое рандомизированное исследование FAVOR III [19].

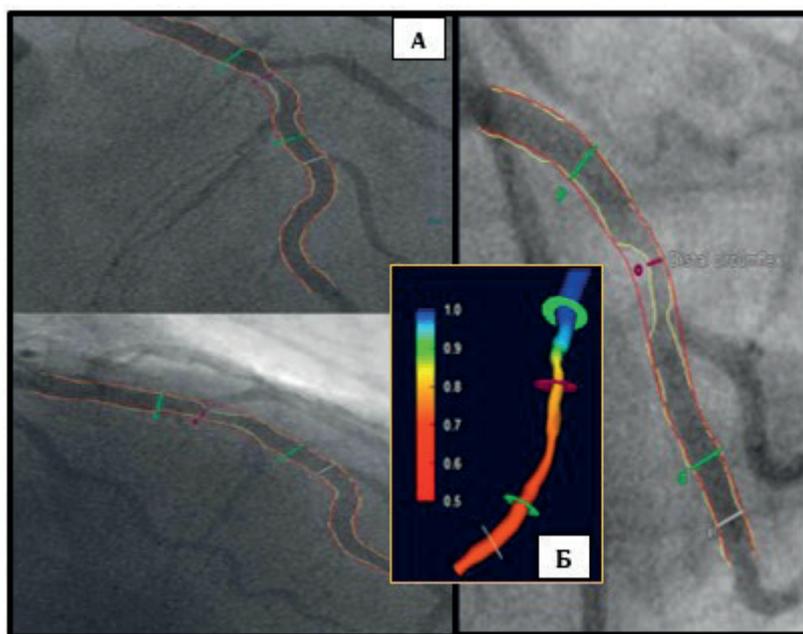


Рисунок 2 - Анализ количественного коэффициента потока (расхода) (quantitative flow ratio – QFR): 3D-реконструкция сосудов по данным коронароангиографии и оценка гидродинамики () (программа Medis Suite XA/QAn-gio XA 3D/QFR software (Medis, Leiden, the Netherlands). Проводят вычисление QFR по контурам сосуда, его просвета в двух стандартных ангиографических проекциях (А), скорости контрастного потока (имитация скорости гиперемизированного потока) (Б) [48]

QFR позволяет в режиме онлайн оценивать ФРК без использования проводника с датчиком давления и фармакологических агентов для индуцирования гиперемии (что достигается в результате трехмерной реконструкции коронарной артерии и гидродинамики на основе ангиограммы) (рис. 2). Однако данный метод до настоящего времени не введен в рутинную практику специалистов, ввиду продолжающихся

исследований [20]. Таким образом, несмотря на продолжающийся поиск менее инвазивных методов оценки ФРК, на сегодняшний день его классический вариант остается преобладающим в рентгенэндоваскулярной практике.

До 2014 года индекс ФРК интерпретировался следующим образом: значение до 0,75 соответствовало гемодинамически значимому стенозу КА, значение 0,8 и выше функционально незна-

чимому стенозу, промежуток 0,75-0,8 «серой зоны» – наиболее трудной для достоверной верификации ишемии миокарда и принятия решения о проведении эндоваскулярного вмешательства [21]. Однако в 2014г. ESC/EACTS

в рекомендациях по реваскуляризации миокарда повысили порог гемодинамически значимого стеноза до 0,8 [12]. Таким образом, исчезли трудности интерпретации «серой зоны».

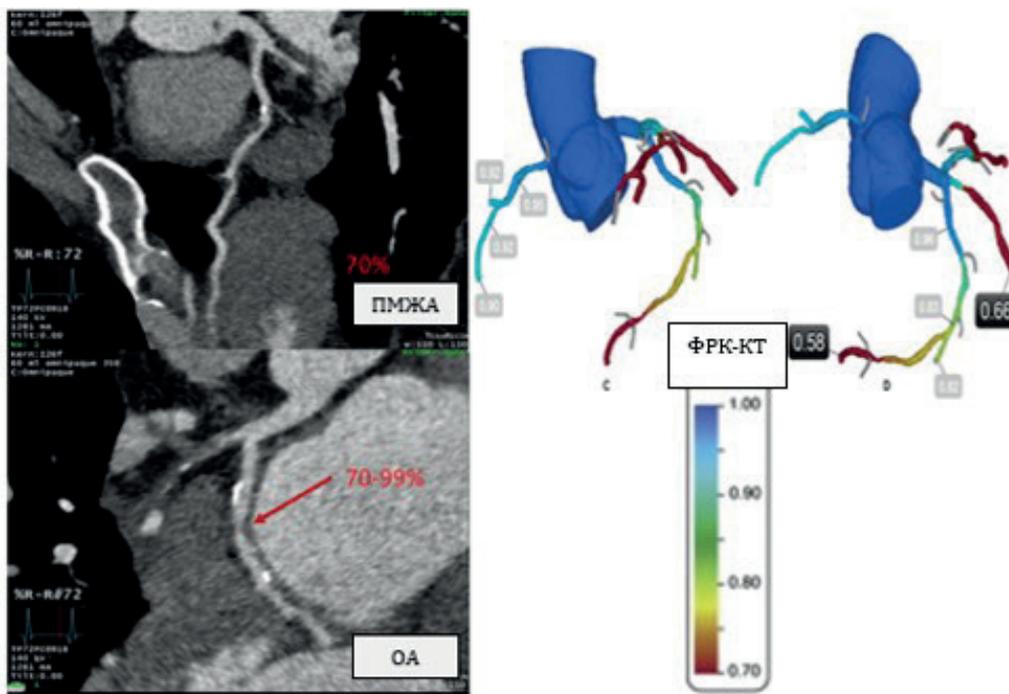


Рисунок 3 - Измерение ФРК при проведении коронарной компьютерной томографической (ФРК-КТ). Показаны гемодинамически значимые поражения, более 70 %, (стрелка) передней межжелудочковой артерии (ПМЖА) и огибающей артерии (ОА) [49]

Помимо инвазивного определения ФРК, проводимого во время коронароангиографии, широкий интерес представляет неинвазивная оценка ФРК коронарного русла при помощи компьютерной томографии (КТ-ФРК). (рис. 3). Нерандомизированные исследования SYNTAX II, PLATFORM подтвердили, что КТ-ФРК является таким же эффективным методом оценки ишемии, как и инвазивное измерение ФРК [22]. Исследования SYNTAX II и SYNTAX III Revolution подтверждают, что неинвазивная визуализация позволила достичь высокого стандартного уровня точности в оценке анатомии пораженной коронарной артерии и ее физиологической значимости с помощью КТ-ФРК у больных с многососудистыми поражениями. Также установлена достоверная корреляция между значениями КТ-ФРК и классического измерения ФРК: оба метода диагностики равнозначны при определении дальнейшей тактики ведения пациента [23].

Таким образом, метод измерения ФРК может применяться в широком диапазоне клинических ситуаций и позволяет объективно установить наличие ишемии миокарда (в том числе у пациентов с пограничными стенозами, наличием многососудистого поражения), принять решение о проведении интервенционного

лечения, что в результате уменьшает количество повторных реваскуляризаций, смертность, а также положительно влияет на экономическую составляющую.

Метод определения коронарного резерва кровотока

Концепция резерва коронарного кровотока была впервые введена Gould и др. в 1974 году, и стала основой для изучения и внедрения в клиническую практику остальных инвазивных методов диагностики ишемии миокарда. Изначально метод использовался в попытке определить патофизиологические механизмы болевых синдромов в груди у пациентов с нормальными эпикардиальными коронарными артериями (пациенты с синдромом X, микрососудистой стенокардией и дилатационной кардиомиопатией). Благодаря этому методу были изучены механизмы ауторегуляции в коронарном русле [24].

Индекс коронарного резерва кровотока (КРК) отражает отношение максимальной скорости кровотока в коронарном русле во время интракоронарной вазодилатации к скорости коронарного кровотока в покое. [25]. В качестве вазодилатирующих препаратов, вызывающих уменьшение периферического сопротивления

и гиперемии, применяются, в большинстве случаев, дипиридабол или аденозин. Одновременно, при наличии выраженного стеноза КА, после начала гиперемии значительного увеличения скорости венечного кровотока не происходит, так как перфузия уже компенсаторно увеличена, и резерв для его интенсификации отсутствует. Инвазивное измерение коронарного кровотока проводится с помощью внутрисосудистого доплеровского датчика [13]. В последние годы КРК стали измерять при проведении контрастной эхокардиографии миокарда, позитронно-эмиссионной томографии [7, 26]. Нормальным значением КРК является диапазон более 2,5-3,0, при гемодинамически значимом стенозе КА наблюдается снижение КРК менее 2,0 [25]. Анализируя индекс КРК можно оценить, как наличие, так и тяжесть ишемической болезни сердца. Однако данный метод имеет ряд ограничений: скорость кровотока переменна, взаимосвязана с уровнем системного артериального давления, индекс КРК зависит от состояния микроциркуляторного русла и не отражает характеристики тока крови в магистральных эпикардиальных артериях [4, 13]. В связи с этим, метод не получил широко-

го применения и чаще используется в экспериментальных исследованиях.

Метод определения моментального резерва кровотока

Моментальный резерв кровотока (МРК) – относительно новый метод оценки функциональной значимости стенозов, который не требует введения вазодилататоров [27]. Механизмы методов измерения МРК и ФРК во многом схожи. В результате того, что при определении МРК вазодилатирующие препараты не используются, значительно повышается безопасность метода для пациента [11]. Оценка МРК осуществляется при помощи ФРК-проводника и также анализируется отношение давления в аорте и давления дистальнее стеноза КА, однако если измерения ФРК проводятся во время всего сердечного цикла с использованием вазодилататоров, то при МРК давление измеряется в отдельном промежутке диастолы с наиболее стабильным и минимальным сопротивлением (безволновой период) и в отсутствии гиперемии. Так, при полученном значении МРК $\leq 0,89$ стеноз является гемодинамически значимым (рис. 4) [28].

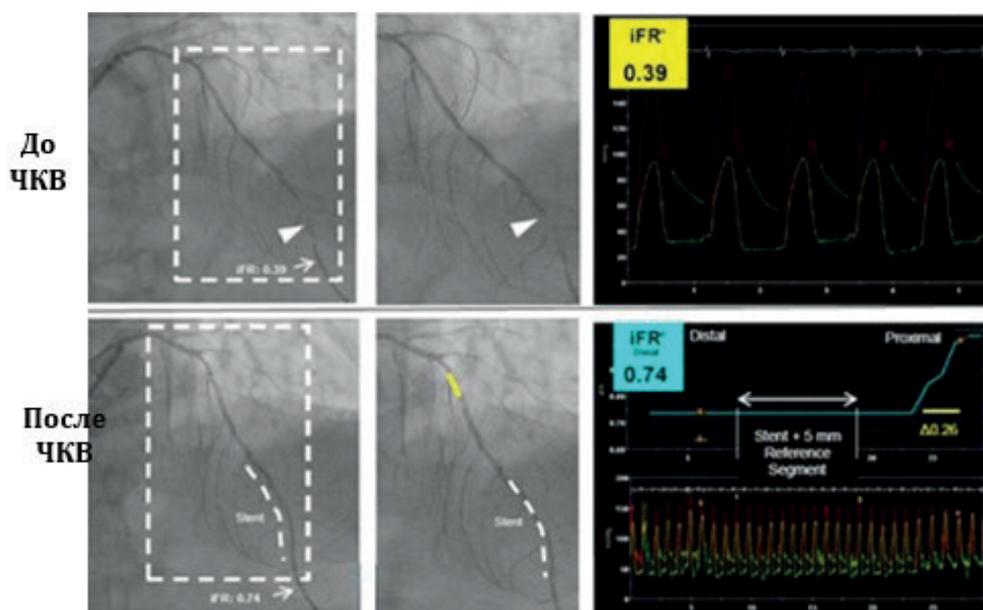


Рисунок 4 - Определение моментального резерва кровотока (iFR) у больного с выраженным стенозом передней межжелудочковой артерии [50]

В настоящее время использование метода измерения МРК в качестве диагностики значимой ишемии миокарда остается дискуссионным, а результаты, выводы различных исследований по изучению данного метода на практике не соответствуют друг другу. Так, в исследованиях CLARIFY, ADVISE была выявлена прямая корреляция между эффективностью ФРК и МРК, а также высокая специфичность и чувствительность метода МРК (91%, 85% соответственно) [8]. В то же время, в исследованиях других авторов

были представлены прямо противоположные результаты [29]. Данные RESOLVE и других исследований, суммируя результаты вышеописанных исследований, говорят о наличии средней корреляции между значениями ФРК и МРК; измерения МРК в реальном времени имеют хорошую прогностическую ценность по сравнению с ФРК, но умеренную диагностическую точность (82%) [30]. Исследования метода МРК продолжаются.

«Гибридный» протокол МРК/ФРК

С целью повышения специфичности и чувствительности диагностики ишемии миокарда был разработан протокол инвазивной оценки функциональной значимости стенозов КА: «гибридный» протокол МРК/ФРК [26]. Согласно этому протоколу, гемодинамически значимым является стеноз при значении МРК $\leq 0,85$, незначимым – при значении МРК $\geq 0,94$. В случае получения значений в диапазоне от 0,86 до 0,93, так называемая «серая зона», рекомендовано вторым этапом определять ФРК. Клиническое применение данного протокола было проанализировано в ряде исследований [28]. Так, в наиболее крупном исследовании ADVISE II (включены 598 больных ИБС с 46690 пограничными стенозами КА), авторами было установлено, что между данными МРК и ФРК имеется умеренная корреляция ($r=0,81$; $p<0,001$) [29]. Чувствительность и специфичность применения МРК, как самостоятельного метода с пороговым значением 0,89 составили 73,0% и 87,8%, соответственно, а при использовании МРК в рамках «гибридного» протокола – 90,7% и 96,2% соответственно [4].

Интересные результаты представлены в работе Faria D. et al. (включен 591 пациент), где оценивалось влияние возраста больных на данные ФРК и МРК. Оказалось, что значения ФРК увеличиваются с возрастом пациента ($r=0,08$, 95 % ДИ: от 0,01 до 0,15, $p=0,015$), в связи с тем, что с возрастом пациента гиперемическая реакция на вазодилататор (аденозин) уменьшается, в то время как значения МРК остаются постоянными во всем возрастном диапазоне ($r=-0,03$, 95% ДИ: от -0,11 до 0,04, $p=0,411$) [26,31]. На сегодняшний день, в рекомендациях ESC 2019 по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома, пациентам с минимальными симптомами или без симптомов, принимающим медикаментозную терапию, рекомендуется проведение коронароангиографии с инвазивным физиологическим исследованием (ФРК/МРК), с последующим решением о реваскуляризации миокарда (уровень доказательности IA) [32,33].

Методы интракоронарной визуализации: внутрисосудистое ультразвуковое исследование и оптическая когерентная томография

С внедрением в клиническую практику коронарной ангиографии появлялись новые методы внутрикоронарной визуализации. На сегодняшний день в клинической практике используются 2 таких метода: внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) и оптическая когерентная томография (ОКТ). Основным преимуществом внутрисосудистых методов визуализации является возможность

идентифицировать основные компоненты атеросклеротической бляшки и оценить степень ее неоваскуляризации [34].

Интраваскулярные ультразвуковые катетеры начали применяться при исследовании КА в конце 1980-х. В 1987 г. J. Mallery с соавт., в 1988 Р. Yock с соавт. и N. Pandian с соавт. при исследовании стенки сосуда получили поперечные изображения артерий. Ультразвуковой катетер оснащен датчиком, излучающим ультразвуковые волны перпендикулярные оси сосуда. При вращении датчика визуализируется вся окружность сосуда (360°) (рис.5) [35]. В последующие годы метод совершенствовался и видоизменялся, и на сегодняшний день изображения, получаемые при ВСУЗИ (ВСУЗИ с виртуальной гистологией) сопоставимы с гистологическими [36].

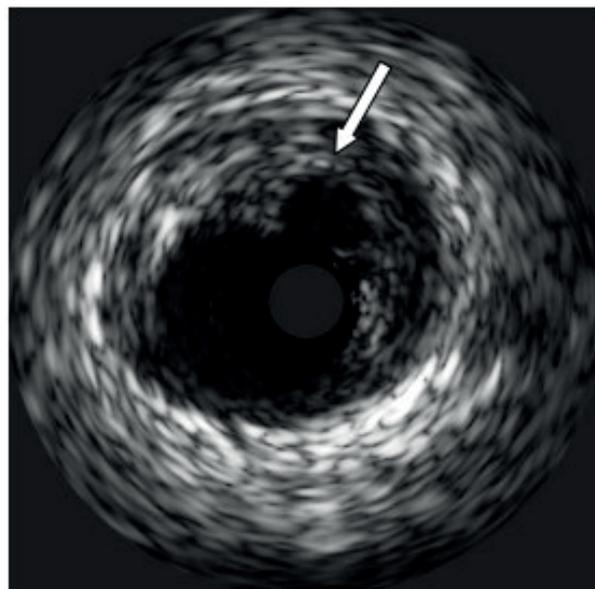


Рисунок 5 - Внутрисосудистое ультразвуковое исследование у больного с нестабильной бляшкой. Место разрыва атеросклеротической бляшки указано стрелкой.

Многочисленными исследованиями доказана эффективность использования ВСУЗИ для оптимизации позиционирования стентов, выявления уязвимых бляшек (исследование PROSPECT II), определения качественных характеристик атеросклеротических бляшек (включая оценку распространенности и эксцентричности бляшки, ее состав и объем, обнаружение разрывов, изъязвлений, внутренних кровотоков, тромботических масс, интрамуральных гематом, спонтанных диссекций КА, наличие кальциноза, состояние периваскулярных структур) [6, 37]. ВСУЗИ позволяет спрогнозировать возможные кардиоваскулярные осложнения опираясь на качественные характеристики атеросклеротической бляшки. Проведение ВСУЗИ безопасно, осложнения возникают менее чем в 0,5% случаев. Немаловажным является

специфичность метода ВСУЗИ в определении остаточного объема бляшки после проведения коронарного стентирования [22]. Доказана более высокая точность визуализации при проведении ВСУЗИ, по сравнению с ангиографией. В отличие от коронароангиографии, ВСУЗИ не зависит от проекции визуализации. Количественные измерения томографических изображений ВСУЗИ, которые проводятся в конце систолы (когда размеры артерии больше и более точны, а движение катетера минимально), позволяют более точно определить площадь просвета КА, длину поражения, по сравнению с ангиографией [38]. Дискутабельным остается вопрос об использовании ВСУЗИ как метода-контроля при ЧКВ для оптимизации постановки стента. Большинство исследований показывает, что ВСУЗИ-контроль при ЧКВ хотя и способствует снижению рестенозов и повторных реваскуляризаций, но не приводит к достоверной разнице по смертности и частоте развития инфаркта миокарда [22, 35, 39].

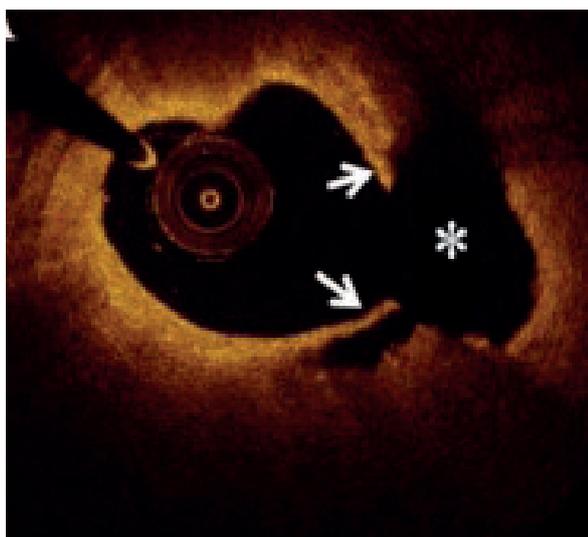


Рисунок 6 - Морфология атеросклеротической бляшки при остром коронарном синдроме по данным оптической когерентной томографии (ОКТ). Разрыв бляшки: разрыв фиброзной капсулы (стрелки) и образование полости внутри бляшки (звездочка) [7]

Оптическая когерентная томография – метод светооптической визуализации сосудистой стенки со сверхвысокой разрешающей способностью. Механизм метода основан на измерении времени задержки отраженного оптического излучения инфракрасного диапазона от тканей (рис.6) [40]. Было подтверждено, что изображения, получаемые при ОКТ, сопоставимы с данными гистологии соответствующей ткани. По сравнению с ВСУЗИ, ОКТ отличается большей осевой разрешающей способностью (10-20 (15) мкм и 150 мкм, соответственно), но меньшая глубина проникновения сигнала (2,5 мм для ОКТ против 10-12 мм для ВСУЗИ). Таким

образом, ОКТ не способна определить объем бляшки относительно сосуда (который является одним из важных предикторов неблагоприятного прогноза) [7]. Однако исследования, в которых проводилось сравнение ВСУЗИ с виртуальной гистологией и ОКТ показали, что ВСУЗИ имеет более низкую прогностическую ценность в выявлении нестабильных бляшек по сравнению с ОКТ (46% и 59% соответственно) [18, 38]. Современные системы ОКТ (frequency domain OCT-FD-OCT), такие как Plumien III trial, оснащены дополнительными функциями, такими как 3D реконструкция сканированного сосуда, измерение ФРК для оценки функциональной значимости стеноза [41]. На сегодняшний день известны 2 крупных рандомизированных исследования, в которых сравнивалось ЧКВ с ОКТ-контролем и ЧКВ с ангиографией: DOCTORS trial5 и PLUMIEN III. Результаты исследования PLUMIEN III не показали превосходства проведения ЧКВ под контролем ОКТ по сравнению с ЧКВ под контролем ангиографии. Не было обнаружено различий минимальной площади стента после ЧКВ при сравнении этих двух групп ($p=0,12$). Также, при проведении ОКТ значительно больше было использовано контрастного вещества, чем при ВСУЗИ ($p=0,004$) и ангиографии ($p=0,001$), что создает потенциальные проблемы безопасности применения данного метода [42]. Кроме того, доля пациентов с 6-месячным MACE (major adverse cardiovascular events - основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события) была достоверно выше в группе ЧКВ с ОКТ-контролем, чем в группе ЧКВ с ангиографией. Таким образом, ЧКВ с визуализацией (ОКТ, ВСУЗИ) может быть полезно в отдельных сложных случаях [18]. Данные рандомизированного исследования DOCTORS trial5 говорят о том, что у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST ЧКВ под контролем ОКТ ассоциируется с более высоким ФРК после процедуры, повышая качество реваскуляризации, чем ЧКВ под контролем только ангиографии ($0,94\pm 0,04$ против $0,92\pm 0,05$, $P=0,005$). ОКТ не увеличивала риск возникновения перипроцедурных осложнений, развития инфаркта миокарда 4а типа (33 % в группе ОКТ против 40 % в группе, контролируемой ангиографией, $P=0,28$) или острого почечного повреждения [43].

В рекомендациях Российского кардиологического общества по стабильной ИБС (2020г.) сообщается, что ВСУЗИ/ ОКТ рекомендуется при хроническом коронарном синдроме у пациентов с поражением ствола левой КА при отсутствии возможности получения данных нагрузочного стресс-тестирования и/или определения функциональной значимости с помощью измерения ФРК, МРК и для оптимизации результатов стентирования ствола левой КА

(класс доказательности IIА (В) [44]. Также обнаружена слабая коррелятивная связь между минимальным поперечным сечением сосуда (при использовании ВСУЗИ) и показателем ФРК. В связи с этим использование ВСУЗИ для

оценки гемодинамической значимости стеноза не следует рассматривать [22, 42]. Существуют и недостатки в использовании ВСУЗИ и ОКТ (табл. 1).

Таблица 1

Недостатки методов интракоронарной визуализации

| ВСУЗИ | ОКТ |
|---|---|
| - недоступность всех структурных компонентов АСБ - инвазивность - стоимость - низкая доступность - сложность выполнения | - низкая верификация устьевых поражений - введение контрастного вещества - инвазивность - низкая доступность |

Таким образом, обе методики интраваскулярной визуализации (ВСУЗИ и ОКТ) признаются равноценными, использование этих методов возможно при наличии поражения ствола левой КА, хронической тотальной окклюзии, пролонгированных стенозах, ОКС, для уточнения неоднозначных данных коронароангиографии, в выявлении причин осложнений ЧКВ (недораскрытие стента, мальпозиция, краевые поражения, гематомы, диссекции, тромбозы, участки стенки артерии с липидной инфильтрацией), при исследовании новых устройств, стентов [12, 38].

Внутрисердечная электрокардиография из венечного синуса

Для большинства инвазивных методов диагностики ишемии миокарда характерно по-

лучение информации в отдельный момент времени. В 2018 году в Пироговском Центре академиком РАН Ю.Л. Шевченко предложен модифицированный способ инвазивной электрокардиографии (ЭКГ) с позиционированием электрода в коронарном синусе для контроля интраоперационной ишемии в эндоваскулярной хирургии [8]. Впервые же способ проведения интракоронарной ЭКГ для мониторинга миокардиальной ишемии был открыт Friedman P. et al. в 1986 г. Внутрисердечная ЭКГ из венечного синуса – рутинный метод интраоперационной верификации ишемии миокарда при помощи внутрисердечной, инвазивной электрокардиографии с использованием станции для электрофизиологического исследования (ЭФИ) путем катетеризации венечного синуса (рис. 7).

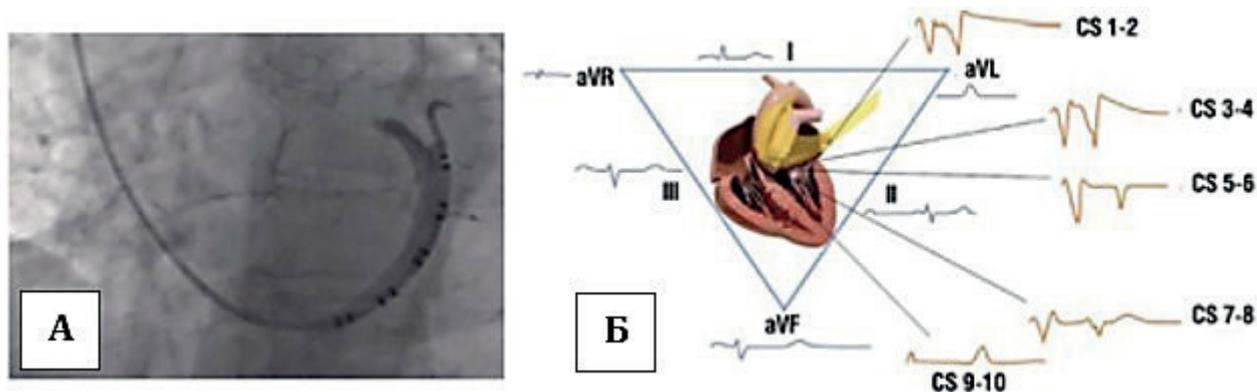


Рисунок 7 - Внутрисердечная электрокардиография из венечного синуса. Электрод в коронарном синусе (А). Электрокардиографические изображения, получаемых со стандартных, усиленных и эндоваскулярных отведений (CS) [8]

станция для электрофизиологического исследования и применение интракардиальных отведений позволяют с высокой точностью получать и анализировать данные ЭКГ. Данный метод позволяет определить степень и локализацию ишемии во всех сегментах коронарных артерий. Появляется возможность проводить непрерывный мониторинг ишемии на всех этапах эндоваскулярного вмешательства в коро-

нарном русле, а также оценить кровоснабжение миокарда после имплантации стента. Данный метод становится перспективным для изучения физиологии миокарда [45].

Заключение

На сегодняшний день актуальной и дискуссионной остается проблема оценки состояния коронарного русла при различных клиниче-

ских состояниях. За последние годы привнесён значительный вклад в развитие интервенционных рентгенэндоваскулярных методов, позволяющих не только диагностировать ИБС, но и стратифицировать риск сердечно-сосудистых осложнений, принять решение в пользу инвазивного вмешательства или продолжения оптимальной медикаментозной терапии [44]. Среди вышеописанных методов, определение ФРК у больных с ИБС в выявлении функционально значимых стенозов, на данный момент, становится «золотым стандартом» и основополагающим методом в принятии решения по реваскуляризации миокарда, а также контроля эффективности интервенционного вмешательства на КА [46]. Помимо этого, использование «гибридных протоколов» значительно повышает специфичность и чувствительность эндоваскулярных методов в отношении оценки функциональной значимости стенозов. Особый интерес представляет более подробное изучение и применение в клинической практике неинвазивного метода верификации ишемии миокарда КТ-ФРК ввиду его меньшей инвазивности и большей экономической доступности. Немаловажными являются и такие методы интраваскулярной визуализации, как ВСУЗИ/ОКТ, позволяющие определить стабильность атеросклеротической бляшки, а также повысить качество результата стентирования, своевременно диагностировать интра- и постоперационные осложнения [12]. Таким образом, вышеописанные методы являются актуальными и перспективными для применения в рутинной клинической практике специалистов ввиду их высокой диагностической точности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Жмуров Д.В., Парфентева М.А., Семенова Ю.В. Ишемическая болезнь сердца. *Colloquium-journal*. 2020;29(81): 32-37. DOI:10.24412/2520-2480-2020-2981-32-37
2. Барбараш О. Л., Дуляков Д. В., Затеищikov Д. А. et al. Острый коронарный синдром без подъема сегмента st электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2021;4:149-202. ISSN 2618-7620
3. Даренский Д.И., Грамович В.В., Жарова Е.А. et al. Диагностическая ценность измерения моментального резерва кровотока по сравнению с неинвазивными методами выявления ишемии миокарда при оценке функциональной значимости пограничных стенозов коронарных артерий. *Терапевтический архив*. 2017;89(4):15-21. doi: 10.17116/terarkh201789415-21
4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.
5. Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Шибанова И.А. et al. Фундаментальные и прикладные аспекты кальцификации коронарных артерий. Российский кардиологический журнал. 2020;S3:40-49. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4005>
6. Шария М.А., Шабанова М.С., Веселова Т.Н. et al. Сопоставление результатов компьютерной томографии и внутрисосудистого ультразвукового исследования в оценке параметров атеросклеротических бляшек коронарных артерий. *Медицинская визуализация*. 2018; 22 (4): 7–19. DOI: 10.24835/1607-0763-2018-4-7-19
7. Мустафина И.А., Загидуллин Н.Ш., Ишметов В.Ш. et al. Оптическая когерентная томография в диагностике ишемической болезни сердца. *Креативная хирургия и онкология*. 2017;1:54-57. doi:10.24060/2076-3093-2017-7-1-54-57
8. Шевченко Ю.Л., Свешников А.В., Марчак Д.И. et al. Электрокардиография из венечного синуса при внутрисердечных вмешательствах. *Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова*. 2019;14(4):4-11. DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.21.69.001
9. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
10. Megaly M., Khalil C., Saad M. et al. Outcomes With Deferred Versus Performed Revascularization of Coronary Lesions With Gray-Zone Fractional Flow Reserve Values. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(12). – e008315. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008315>
11. Даренский Д. И., Грамович В. В., Жарова Е. А. et al. Сравнение методов моментального и фракционного резервов кровотока с неинвазивными методами выявления ишемии миокарда при оценке пограничных коронарных стенозов у больных с хронической формой ишемической болезни сердца. *Кардиология*. 2017;57(8):11–19. doi: 10.18087/cardio.2017.8.10012
12. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394
13. Papaioannou TG, Kalantzis C, Katsianos E. et al. Personalized Assessment of the Coronary Atherosclerotic Arteries by Intravascular Ultrasound Imaging: Hunting the Vulnerable Plaque. *J Pers Med*. 2019;9(1):8. Published 2019 Jan 24. doi:10.3390/jpm9010008
14. Даренский Д.И., Грамович В.В., Жарова Е.А. Использование неинвазивных методов диагностики при определении функциональной значимости стенозов коронарных артерий

пограничной степени тяжести у больных с хронической ишемической болезнью сердца. Евразийский кардиологический журнал. 2016; 30-40. ISSN 2305-0748

15. Muroya T, Kawano H, Hata S, et al. Relationship between resting full-cycle ratio and fractional flow reserve in assessments of coronary stenosis severity. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2020;96(4):E432-E438. doi:10.1002/ccd.28835

16. Engstrom T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2015;386(9994):665-671. doi:10.1016/s0140-6736(15)60648-1

17. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J.* 2015;36(2):100-111. doi:10.1093/eurheartj/ehu338

18. Shah R. Optical coherence tomography-guided PCI. *Lancet.* 2017;389(10079):1607. doi:10.1016/S0140-6736(17)31017-6

19. Xu B, Tu S, Song L, et al. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial [published online ahead of print, 2021 Nov 3]. *Lancet.* 2021;S0140-6736(21)02248-0. doi:10.1016/S0140-6736(21)02248-0

20. Byrne RA, McGovern L. Angiography-derived quantitative flow ratio guidance of coronary intervention: measure twice, cut once [published online ahead of print, 2021 Nov 3]. *Lancet.* 2021;S0140-6736(21)02397-7. doi:10.1016/S0140-6736(21)02397-7

21. Mintz GS, Guagliumi G. Intravascular imaging in coronary artery disease [published correction appears in *Lancet.* 2017 Sep 9;390(10099):1026]. *Lancet.* 2017;390(10096):793-809. doi:10.1016/S0140-6736(17)31957-8

22. Modolo R, Collet C, Onuma Y, Serruys PW. SYNTAX II and SYNTAX III trials: what is the take home message for surgeons?. *Ann Cardiothorac Surg.* 2018;7(4):470-482. doi:10.21037/acs.2018.07.02

23. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J.* 2015;36(47):3359-3367. doi:10.1093/eurheartj/ehv444

24. Суджаева О.А. Возможности метаболической терапии при микроваскулярной стенокардии с учетом новой парадигмы развития ИБС. *Медицинские новости.* 2016; 3(258):14-20.

25. Chiastra C, Iannaccone F, Grundeken MJ, et al. Coronary fractional flow reserve measurements of a stenosed side branch: a computational study investigating the influence of the bifurcation angle. *Biomed Eng Online.* 2016;15(1):91. Published 2016 Aug 5. doi:10.1186/s12938-016-0211-0

26. Casanova-Sandoval J, Fernández-Rodríguez D, Otaegui I, et al. Usefulness of the Hybrid RFR-FFR Approach: Results of a Prospective and Multicenter Analysis of Diagnostic Agreement between RFR and FFR-The RECOPA (REsting Full-Cycle Ratio Comparison versus Fractional Flow Reserve (A Prospective Validation)) Study. *J Interv Cardiol.* 2021;2021:5522707. Published 2021 Mar 31. doi:10.1155/2021/5522707

27. Даренский Д.И., Грамович В.В., Жарова Е.А. et al. Диагностическая ценность измерения моментального резерва кровотока по сравнению с неинвазивными методами выявления ишемии миокарда при оценке функциональной значимости пограничных стенозов коронарных артерий. *Терапевтический архив.* 2017;89(4):15-21. doi: 10.17116/terarkh201789415-21

28. Shuttleworth K, Smith K, Watt J, Smith JAL, Leslie SJ. Hybrid Instantaneous Wave-Free Ratio-Fractional Flow Reserve versus Fractional Flow Reserve in the Real World. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:35. Published 2017 May 30. doi:10.3389/fcvm.2017.00035

29. Escaned J, Echavarría-Pinto M, Garcia-Garcia HM, et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(6):824-833. doi:10.1016/j.jcin.2015.01.029

30. Pontone G, Patel MR, Hlatky MA, et al. Rationale and design of the Prospective Longitudinal Trial of FFRCT: Outcome and Resource Impacts study. *Am Heart J.* 2015;170(3):438-46.e44. doi:10.1016/j.ahj.2015.06.002

31. Faria DC, Lee JM, van der Hoef T, et al. Age and functional relevance of coronary stenosis: a post hoc analysis of the ADVISE II trial. *EuroIntervention.* 2021;17(9):757-764. doi:10.4244/EIJ-D-20-01163

32. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [published correction appears in *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4242]. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425

33. Svanerud J, Ahn JM, Jeremias A, et al. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention.* 2018;14(7):806-814. doi:10.4244/EIJ-D-18-00342

34. Гаврилова Н.Е., Жаткина М.В., Метельская В.А. et al. Методы оценки и возможности

инструментальной диагностики субклинического атеросклероза коронарных артерий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18(6):136-141. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-6-136-141

35. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: The NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: NextSteps). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1145–1155.

36. Christensen-Jeffries K, Couture O, Dayton PA, et al. Super-resolution Ultrasound Imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2020;46(4):865-891. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2019.11.013

37. Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. *Lancet*. 2021;397(10278):985-995. doi:10.1016/S0140-6736(21)00249-X

38. Jinying Z., Shiqin Y., Peng Z. et al. Impact of residual thrombus burden on ventricular deformation after acute myocardial infarction: A sub-analysis from an intravascular optical coherence tomography study. *EClinicalMedicine*. 2021;39. 101058. 10.1016/j.eclinm.2021.101058.

39. Reddy S, Kumar S, Kashyap JR, et al. Coronary artery size in North Indian population - Intravascular ultrasound-based study. *Indian Heart J*. 2019;71(5):412-417. doi:10.1016/j.ihj.2019.10.005

40. Мустафина И.А., Загидуллин Н.Ш., Павлов В.Н et al. «Оптическая когерентная томография в диагностике структуры коронарной бляшки» *Клиническая медицина*, vol. 95, no. 8, 2017, pp. 687-692. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-8-687-692>

41. Allahwala UK, Cockburn JA, Shaw E et al. Clinical utility of optical coherence tomography (OCT) in the optimisation of Absorb bioresorbable vascular scaffold deployment during percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2015;10(10):1154-1159. doi:10.4244/EIJV10I10A190

42. Ali ZA, Maehara A, Génereux P, et al. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10060):2618-2628. doi:10.1016/S0140-6736(16)31922-5

43. Meneveau N, Souteyrand G, Motreff P, et al. Optical Coherence Tomography to Optimize Results of Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Results of the Multicenter, Randomized DOCTORS Study (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting). *Circulation*. 2016;134(13):906-917. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024393

44. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4076. doi:10.15829/1560-4071-2020-4076

45. Shevchenko Yu.L., Ermakov D.Yu. Comparative analysis and estimation of sensitivity of standard ECG and ECG from the coronary sinus to induced myocardial ischemia. *Bulletin of Pirogov national medical & surgical center*. 2021;1(16):4-10. DOI: 10.25881/BPNMSC.2021.30.29.001

46. Яхонтов Д.А., Сукманова И.А., Пинаева А.С. et al. Современные возможности диагностики ишемии миокарда. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;1(21): 27–38.

47. Stegehuis, V.E., Wijntjens, G.W., Piek, J.J. et al. Fractional Flow Reserve or Coronary Flow Reserve for the Assessment of Myocardial Perfusion. *Current Cardiology Reports*. 2018;20:77. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1017-4>

48. Zaleska M., Koltowski L., Maksym J. et al. Quantitative flow ratio and fractional flow reserve mismatch – clinical and biochemical predictors of measurement discrepancy. *Advances in Interventional Cardiology*. 2019;15(3): 301-307. DOI:10.5114/aic.2019.87883

49. Mathew R.C., Gottbrecht M., Salerno M. Computed Tomography Fractional Flow Reserve to Guide Coronary Angiography and Intervention. *Interv Cardiol Clin*. 2018;7(3):345-354. doi:10.1016/j.iccl.2018.03.008

50. Petraco R., Park J.J., Sen S. Hybrid iFR-FFR decision-making strategy: implications for enhancing universal adoption of physiology-guided coronary revascularization. *Eurointervention*. 2013; 8(10):1157-1165.

References

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

2. Barbarash O.L., Duplyakov D.V., Zateishchikov D.A. et al. Acute coronary syndrome without lifting the ST segment of the electrocardiogram. Clinical recommendations 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;4:149-202 (In Russ.) ISSN 2618-7620

3. Darensky DI, Gramovich VV, Zharova EA, et al. The diagnostic value of measuring the momentary blood flow reserve versus non-invasive methods to detect myocardial ischemia in assessing the functional significance of borderline coronary artery stenoses. *Ter Arkh*. 2017;89(4):15-21. (In Russ.) doi:10.17116/terarkh201789415-21

4. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(36):2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391.

5. Barbarash O.L., Kashtalov V.V., Shibanova I.A., Kokov A.N. Fundamental and practical aspects of coronary artery calcification. *Russian*

Journal of Cardiology. 2020;25(3S):4005. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4005>

6. Shariya M.A., Shabanova M.S., Veselova T.N., Merkulova I.N., Mironov V.M., Gaman S.A., Ternovoy S.K. Comparison of computed tomography with intravascular ultrasound in evaluation of coronary plaques parameters. *Medical Visualization*. 2018;(4):7-19. (In Russ.) <https://doi.org/10.24835/1607-0763-2018-4-7-19>

7. Mustafina I.A., Zagidullin N.Sh., Ishmetov V.Sh. et al. Optical coherence tomography opportunities in detection of coronary plaque morphology. *Creative Surgery and Oncology*. 2017;7:54-57. (In Russ.) doi:10.24060/2076-3093-2017-7-1-54-57.

8. Shevchenko Yu.L., Sveshnikov A.V., Marchak D.I. et al. Electrocardiography from the coronary sinus during intracardiac interventions. *Bulletin of Pirogov national medical & surgical center*.2019;14(4):4-11. (In Russ.) DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.21.69.001

9. Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation *Eur Heart J*. 2021;42(14):1289-1367. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575

10. Megaly M., Khalil C., Saad M. et al. Outcomes With Deferred Versus Performed Revascularization of Coronary Lesions With Gray-Zone Fractional Flow Reserve Values. *Circ Cardiovasc Interv*. 2019;12(12). – e008315. <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008315>

11. Darenskiy D. I., Gramovich V. V., Zharova E. A. et al. Comparison of Diagnostic Values of Instantaneous Wave-Free Ratio and Fractional Flow Reserve With Noninvasive Methods for Evaluating Myocardial Ischemia in Assessment of the Functional Significance of Intermediate Coronary Stenoses in Patients With Chronic Ischemic Heart Disease. *Kardiologiya*. 2017;57(8):11–19. (In Russ.) doi: 10.18087/cardio.2017.8.10012

12. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization *Eur Heart J*. 2019;40(2):87-165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394

13. Papaioannou TG, Kalantzis C, Katsianos E. et al. Personalized Assessment of the Coronary Atherosclerotic Arteries by Intravascular Ultrasound Imaging: Hunting the Vulnerable Plaque. *J Pers Med*. 2019;9(1):8. Published 2019 Jan 24. doi:10.3390/jpm9010008

14. Darenskiy D.I., Gramovich V.V., Zharova E.A. Using non-invasive methods for evaluating myocardial ischemia in assessment of the functional significance of intermediate coronary artery stenoses in patients with chronic ischemic heart disease. *Eurasian heart journal*. 2016;(3):30-40. (In Russ.) ISSN 2305-0748

15. Muroya T, Kawano H, Hata S, et al. Relationship between resting full-cycle ratio and

fractional flow reserve in assessments of coronary stenosis severity. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(4):E432-E438. doi:10.1002/ccd.28835

16. Engstrom T, Kelbæk H, Helqvist S, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3—PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665-671. doi:10.1016/s0140-6736(15)60648-1

17. Layland J, Oldroyd KG, Curzen N, et al. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial. *Eur Heart J*. 2015;36(2):100-111. doi:10.1093/eurheartj/ehu338

18. Shah R. Optical coherence tomography-guided PCI. *Lancet*. 2017;389(10079):1607. doi:10.1016/S0140-6736(17)31017-6

19. Xu B, Tu S, Song L, et al. Angiographic quantitative flow ratio-guided coronary intervention (FAVOR III China): a multicentre, randomised, sham-controlled trial [published online ahead of print, 2021 Nov 3]. *Lancet*. 2021;S0140-6736(21)02248-0. doi:10.1016/S0140-6736(21)02248-0

20. Byrne RA, McGovern L. Angiography-derived quantitative flow ratio guidance of coronary intervention: measure twice, cut once [published online ahead of print, 2021 Nov 3]. *Lancet*. 2021;S0140-6736(21)02397-7. doi:10.1016/S0140-6736(21)02397-7

21. Mintz GS, Guagliumi G. Intravascular imaging in coronary artery disease [published correction appears in *Lancet*. 2017 Sep 9;390(10099):1026]. *Lancet*. 2017;390(10096):793-809. doi:10.1016/S0140-6736(17)31957-8

22. Modolo R, Collet C, Onuma Y, Serruys PW. SYNTAX II and SYNTAX III trials: what is the take home message for surgeons? *Ann Cardiothorac Surg*. 2018;7(4):470-482. doi:10.21037/acs.2018.07.02

23. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, et al. Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J*. 2015;36(47):3359-3367. doi:10.1093/eurheartj/ehv444

24. Sudzhaeva O.A. Possibilities of metabolic therapy in microvascular angina pectoris, taking into account the new paradigm of the development of ischemic heart disease. *Medical News*. 2016;3(258):14-20 (In Russ.)

25. Chiastra C, Iannaccone F, Grundeken MJ, et al. Coronary fractional flow reserve measurements of a stenosed side branch: a computational study investigating the influence of the bifurcation angle.

Biomed Eng Online. 2016;15(1):91. Published 2016 Aug 5. doi:10.1186/s12938-016-0211-0

26. Casanova-Sandoval J., Fernández-Rodríguez D, Otaegui I, et al. Usefulness of the Hybrid RFR-FFR Approach: Results of a Prospective and Multicenter Analysis of Diagnostic Agreement between RFR and FFR-The RECOFA (REsting Full-Cycle Ratio Comparison versus Fractional Flow Reserve (A Prospective Validation)) Study. *J Interv Cardiol.* 2021. Published 2021 Mar 31. doi:10.1155/2021/5522707

27. Darensky D.I., Gramovich V.V., Zharova E.A. et al. The diagnostic value of measuring the momentary blood flow reserve versus non-invasive methods to detect myocardial ischemia in assessing the functional significance of borderline coronary artery stenoses. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;89(4):15-21. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201789415-21

28. Shuttleworth K, Smith K, Watt J, Smith JAL, Leslie SJ. Hybrid Instantaneous Wave-Free Ratio-Fractional Flow Reserve versus Fractional Flow Reserve in the Real World. *Front Cardiovasc Med.* 2017;4:35. Published 2017 May 30. doi:10.3389/fcvm.2017.00035

29. Escaned J, Echavarría-Pinto M, Garcia-Garcia HM, et al. Prospective Assessment of the Diagnostic Accuracy of Instantaneous Wave-Free Ratio to Assess Coronary Stenosis Relevance: Results of ADVISE II International, Multicenter Study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC Cardiovasc Interv.* 2015;8(6):824-833. doi:10.1016/j.jcin.2015.01.029

30. Pontone G, Patel MR, Hlatky MA, et al. Rationale and design of the Prospective Longitudinal Trial of FFRCT: Outcome and Resource Impacts study. *Am Heart J.* 2015;170(3):438-46.e44. doi:10.1016/j.ahj.2015.06.002

31. Faria DC, Lee JM, van der Hoef T, et al. Age and functional relevance of coronary stenosis: a post hoc analysis of the ADVISE II trial. *EuroIntervention.* 2021;17(9):757-764. doi:10.4244/EIJ-D-20-01163

32. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes [published correction appears in *Eur Heart J.* 2020 Nov 21;41(44):4242]. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425

33. Svanerud J, Ahn JM, Jeremias A, et al. Validation of a novel non-hyperaemic index of coronary artery stenosis severity: the Resting Full-cycle Ratio (VALIDATE RFR) study. *EuroIntervention.* 2018;14(7):806-814. doi:10.4244/EIJ-D-18-00342

34. Gavrilova N.E., Zhatkina M.V., Metelskaya V.A. et al. Assessment methods and possibilities of instrumental diagnosis of subclinical atherosclerosis of coronary arteries. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2019;18(6):136-141. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-6-136-141>

35. Norgaard BL, Leipsic J, Gaur S et al. Diagnostic performance of noninvasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomography angiography in suspected coronary artery disease: The NXT trial (Analysis of Coronary Blood Flow Using CT Angiography: NextSteps). *J Am Coll Cardiol* 2014;63:1145–1155.

36. Christensen-Jeffries K, Couture O, Dayton PA, et al. Super-resolution Ultrasound Imaging. *Ultrasound Med Biol.* 2020;46(4):865-891. doi:10.1016/j.ultrasmedbio.2019.11.013

37. Erlinge D, Maehara A, Ben-Yehuda O, et al. Identification of vulnerable plaques and patients by intracoronary near-infrared spectroscopy and ultrasound (PROSPECT II): a prospective natural history study. *Lancet.* 2021;397(10278):985-995. doi:10.1016/S0140-6736(21)00249-X

38. Jinying Z., Shiqin Y., Peng Z. et al. Impact of residual thrombus burden on ventricular deformation after acute myocardial infarction: A sub-analysis from an intravascular optical coherence tomography study. *EClinicalMedicine.* 2021. 39. 101058. 10.1016/j.eclinm.2021.101058.

39. Reddy S, Kumar S, Kashyap JR, et al. Coronary artery size in North Indian population - Intravascular ultrasound-based study. *Indian Heart J.* 2019;71(5):412-417. doi:10.1016/j.ihj.2019.10.005

40. Mustafina I.A., Zagidullin N.Sh., Palvov V.N. et al. The use of optical coherent tomography for diagnostics of the coronary plaque structure. *Klin. Med.* 2017;95(8):687–692. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0023-2149-2017-95-8-687-692>

41. Allahwala UK, Cockburn JA, Shaw E et al. Clinical utility of optical coherence tomography (OCT) in the optimisation of Absorb bioresorbable vascular scaffold deployment during percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention.* 2015;10(10):1154-1159. doi:10.4244/EIJV10I10A190

42. Ali ZA, Maehara A, Généreux P, et al. Optical coherence tomography compared with intravascular ultrasound and with angiography to guide coronary stent implantation (ILUMIEN III: OPTIMIZE PCI): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;388(10060):2618-2628. doi:10.1016/S0140-6736(16)31922-5

43. Meneveau N, Souteyrand G, Motreff P, et al. Optical Coherence Tomography to Optimize Results of Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome: Results of the Multicenter, Randomized DOCTORS Study (Does Optical Coherence Tomography Optimize Results of Stenting). *Circulation.* 2016;134(13):906-917. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024393

44. Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(11):4076. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-4076

45. Shevchenko Yu.L., Ermakov D.Yu. Comparative analysis and estimation of sensitivity of standard ECG and ECG from the coronary sinus

to induced myocardial ischemia. *Bulletin of Pirogov national medical & surgical center*. 2021;1(16):4-10. DOI: 10.25881/BPNMSC.2021.30.29.001

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

47. Stegehuis, V.E., Wijntjens, G.W., Piek, J.J. et al. Fractional Flow Reserve or Coronary Flow Reserve for the Assessment of Myocardial Perfusion. *Current Cardiology Reports*. 2018;20:77. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1017-4>

48. Zaleska M., Koltowski L., Maksym J. et al. Quantitative flow ratio and fractional flow reserve mismatch – clinical and biochemical predictors of measurement discrepancy. *Advances in Interventional Cardiology*. 2019;15(3):301-307. DOI:10.5114/aic.2019.87883

49. Mathew R.C., Gottbrecht M., Salerno M. Computed Tomography Fractional Flow Reserve to Guide Coronary Angiography and Intervention. *Interv Cardiol Clin*. 2018;7(3):345-354. doi:10.1016/j.iccl.2018.03.008

50. Petraco R., Park J.J., Sen S. Hybrid iFFR decision-making strategy: implications for enhancing universal adoption of physiology-guided coronary revascularization. *Eurointervention*. 2013;8(10):1157-1165.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Пинаева Алина Сергеевна, врач-кардиолог кардиологического отделения острого коронарного синдрома, Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул.

ORCID: 0000-0003-1686-0171

Тел.: +7-999-475-4011, +7 (3852) 50-89-33

E-mail: ya.alykoval@yandex.ru

Информация об авторах

Сукманова Ирина Александровна, д.м.н., зав. кардиологического отделения острого коронарного синдрома, Алтайский краевой кардиологический диспансер; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Барнаул.

ORCID: 0000-0001-8328-4050

Тел.: +7-999-475-4011, +7 (3852) 50-89-33

E-mail: ya.alykoval@yandex.ru

Гордеева Дарья Сергеевна, ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Барнаул.

Тел.: +7-999-475-4011, +7 (3852) 50-89-33

E-mail: ya.alykoval@yandex.ru

Губаренко Евгений Юрьевич, врач отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения, Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул.

Тел.: +7-999-475-4011, +7 (3852) 50-89-33

E-mail: ya.alykoval@yandex.ru

Contact information

Author responsible for correspondence: Pinaeva Alina Sergeevna, Cardiologist of the Cardiology Department of Acute Coronary Syndrome, Altai Krai Cardiology Dispensary, Barnaul.

ORCID: 0000-0003-1686-0171

Tel.: +7-999-475-4011, +7 (3852) 50-89-33

E-mail: ya.alykoval@yandex.ru

Author's information

Sukmanova Irina Aleksandrovna, Doctor of Medical Sciences, Head of the Cardiology Department of Acute Coronary Syndrome, Altai Krai Cardiology Dispensary; Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Ministry of Health Care of Russia, Barnaul.

ORCID: 0000-0001-8328-4050

Tel.: +7-999-475-4011, +7 (3852) 50-89-33

E-mail: ya.alykoval@yandex.ru

Gordeeva Daria Sergeevna, Resident of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Ministry of Health Care of Russia, Barnaul.

Tel.: +7-999-475-4011, +7 (3852) 50-89-33

E-mail: ya.alykoval@yandex.ru

Gubarenko Evgeny Yurievich, Doctor, Department of Radiosurgical Methods of Diagnosis and Treatment, Altai Krai Cardiology Dispensary, Barnaul.

Tel.: +7-999-475-4011, +7 (3852) 50-89-33

E-mail: ya.alykoval@yandex.ru

Поступила в редакцию 14.10.2021

Принята к публикации 22.11.2021

Для цитирования: Сукманова И.А., Гордеева Д.С., Пинаева А.С., Губаренко Е.Ю. Возможности применения визуализирующих методов рентгенэндоваскулярной хирургии у пациентов с ИБС. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;4(24): 67-80.

Citation: Sukmanova I.A., Gordeeva D.S., Pinaeva A.S., Gubarenko E.Yu. Possibilities of using imaging methods of endovascular surgery in patients with coronary artery disease. *Bulletin of Medical Science*. 2021;4(24): 67-80. (In Russ.)

УДК 615.275:615.324

DOI 10.31684/25418475-2021-4-81

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕМОСТАТИЧЕСКИХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ ХИТОЗАНА

¹Национальный медицинский исследовательский центр гематологии МЗ РФ, г. Москва

²Национальный исследовательский Томский политехнический университет, г. Томск.

Лемперт А.Р.¹, Логвинова Ю.С.¹, Бычичко Д.Ю.¹, Неведрова О.Е.¹, Кабак В.А.¹, Миронов М.С.¹, Белозерская Г.Г.¹, Сивков А.А.², Шаненков И.И.², Голубев Е.М.¹, Широкова Т.И.¹

Нестабильность значений гемостатической активности медицинских изделий на основе хитозана и большие статистические ошибки при их сравнительной оценке побудили нас провести исследование зависимости гемостатической активности от темпа кровотечения при локальном применении монокомпонентных и комбинированных покрытий на основе хитозана. Были созданы и исследовали образцы покрытий на основе 1, 2 и 3 % растворов хитозана с молекулярной массой 300 и 500 кДа. Найдено, что при темпе кровотечения 1,25 г/мин и выше гемостатическая активность исследуемых покрытий резко снижалась. При добавлении в состав покрытий микро- и наночастиц оксидов железа гемостатическая активность не зависела от темпа кровотечения и оставалась стабильно высокой.

Ключевые слова: гемостатические средства локального действия, кровотечение, наночастицы, оксид железа, хитозан.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STUDY OF HEMOSTATIC COATINGS BASED ON CHITOSAN

¹National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow.

²National Research Tomsk Polytechnic University, Tomsk.

A.R. Lempert¹, Yu.S. Logvinova¹, D.Yu. Bychichko¹, O.E. Nevedrova¹, V.A. Kabak¹, M.S. Mironov¹, G.G. Belozerskaya¹, A.A. Sivkov², I.I. Shanenkov², E.M. Golubev¹, T.I. Shirokova¹.

The instability of hemostatic activity values of medical devices based on chitosan and large statistical errors in their comparative assessment motivated us to study the dependence of hemostatic activity on the rate of bleeding with local application of mono-component and combined coatings based on chitosan. We created and studied samples of coatings based on 1, 2, 3% chitosan solutions with molecular weights of 300 and 500 kDa. It was revealed that at a bleeding rate of 1.25 g/min and higher, the hemostatic activity of the investigated coatings dramatically decreased. When micro- and nanoparticles of iron oxides were added to the composition of the coatings, the hemostatic activity did not depend on the rate of bleeding and remained stably high.

Keywords: hemostatic agents of local action, bleeding, nanoparticles, iron oxide, chitosan.

Локальные гемостатические средства на основе природных и синтетических полимеров широко применяются в хирургии для надёжного интраоперационного гемостаза [1], в ходе вооружённых конфликтов и медицине катастроф [2]. Особый интерес для медицины представляет природный полимер хитозан, 2-амино-2-дезоксид-β-D-глюкан - продукт деацетилирования хитина. По своему составу хитозан приближается к целлюлозе, выступающей в качестве одного из основных природных полимеров, образующих волокна. Хитозан наравне с целлюлозой обладает как волокно-, так и плёнкообразующими характеристиками. Благодаря своей биосовместимости с тканевыми структурами человека, малой токсичности и способности к биодеградации данный полимер широко используется в регенеративной медицине [3], а в связи с его способностью усиливать гемокоагуляцию как за счёт активации тромбоцитов, так счёт гематглютинации хито-

зан используется получения локального гемостатического эффекта. При контакте с кровью хитозан способен образовывать плотный сгусток в связи с активацией тромбоцитов, генерацией тромбина, полимеризации фибрин-мономера и укреплением волокон фибрина активированным фактором XIII [4, 5]. В настоящее время на основе хитозана выпускаются локальные гемостатические препараты [6–8], проводятся исследования и разработки новых монокомпонентных и комбинированных гемостатических средств в форме бинта, порошка, плёнки или губки [5, 9]. На российском рынке в настоящее время применяются гемостатические покрытия локального действия на основе коллагена и хитозана.

Цель: провести анализ зависимости гемостатической активности от темпа кровотечения при локальном применении монокомпонентных и комбинированных покрытий на основе хитозана.

Материалы и методы

В работе использовали порошки кислото-растворимого хитозана двух молекулярных масс (ММ) - 300 и 500 кДа (ООО «БИОПРО-ГРЕСС», Россия). В качестве растворителя для приготовления 1 и 2 % раствора хитозана использовали 0,5 % раствор уксусной кислоты (УК), а для 3 % раствора – 1,0 % раствор УК (Ransteas Química SLU, Испания). В качестве активной добавки применяли порошковые составы нано- и микрочастиц (НЧ) оксидов железа, полученные в НИ Томском политехническом университете.

Рассмотрение гемостатической активности *in vivo* проводили на экспериментальных животных, кроликах породы «Шиншилла», по технологии, рекомендованной ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ для доклинической оценки гемостатического действия потенциальных лекарственных средств в нормативном документе «Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [10]. Подбор животных в обследуемые группы осуществляли произвольно с помощью метода случайных чисел. Вес животных колебался от 3,0 до 5,0 кг. Острые эксперименты на кроликах проводили под тиопенталовым наркозом. Время прекращения кровотечения определяли по секундомеру, а объём потерянной крови - на весах аналитического класса. Критерием оценки момента остановки кровотечения являлось практически полное отсутствие проникновения крови через поверхность фиксированного на ране марлевого тампона. В течение эксперимента животное находилось под глубоким наркозом. Завершение эксперимента достигалось внутривенным введением 3-х кратной дозы тиопентала натрия, что способствовало гуманной эвтаназии животного.

В качестве главного критерия эффективности образцов в виде губки в экспериментах *in vivo* было использование гемостатической активности (ГА), рассчитываемой как среднее арифметическое из двух показателей: ГА по времени

остановки кровотечения (ВОК) и ГА по объёму кровопотери. ГА по ВОК и объёму кровопотери для марлевого тампона (контроль) составляла 0 %. ГА по ВОК (ГА_т %) определяли по формуле:

$$ГА_t = \left(1 - \frac{t_2}{t_1}\right) \times 100 \% \text{ (формула 1),}$$

где t_2 – ВОК при наложении образца, с; t_1 – ВОК при наложении контроля, с.

ГА по объёму кровопотери (ГА_v %) определяли по формуле:

$$ГА_v = \left(1 - \frac{V_2}{V_1}\right) \times 100 \% \text{ (формула 2),}$$

где V_2 – объём кровопотери при наложении образца, мл; V_1 – объём кровопотери при наложении контроля, мл.

ГА определяли, как среднее арифметическое значение между ГА по ВОК и по объёму кровопотери по формуле:

$$ГА = \frac{ГА_t + ГА_v}{2} \text{ (формула 3).}$$

Темповую характеристику кровотечения (ТК) определяли по формуле:

$$ТК = \frac{m_2}{t_2} \text{ (формула 4),}$$

где t_2 – ВОК при наложении образца, с; m_2 – вес потерянной крови, г..

Анализ статистической значимости полученных результатов осуществляли по критерию Стьюдента для выборки с нормальным распределением данных и равными дисперсиями и критерия Мана-Уитни для других выборок. Проверка гипотезы о нормальном распределении осуществлялась при использовании критериев Колмогорова-Смирнова и Д'Агостино-Пирсона. Полученные результаты исследований представлялись в виде $M \pm SD$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение. Статистически значимыми признавались различия при $p < 0,05$.

Таблица 1

Зависимость гемостатической активности покрытий в форме губки на основе растворов хитозана от ММ хитозана

| Состав | ММ 300 кДа (1) | ММ 500 кДа (2) | P_{1-2} |
|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------|
| Хитозан 1 % в 0,5 % УК | 49,25±56,26 % n=10 | 63,16±34,89 % n=8 | 0,7107 |
| Хитозан 2 % в 0,5 % УК | 71,68±20,78 % n=6 | 56,76±19,69 % n=9 | 0,3430 |
| Хитозан 3 % в 1,0 % УК | 78,02±24,30 % n=8 | -14,36±96,99 % n=6 | 0,0221 |

Таблица 2

Зависимость гемостатической активности покрытий в форме губки на основе растворов хитозана от массовой доли хитозана

| Состав | Хитозан 1 % в 0,5 % УК | Хитозан 2 % в 0,5 % УК | Хитозан 3 % в 1,0 % УК |
|------------|---|--|---------------------------|
| ММ 300 кДа | 49,25±56,26 % n=10 P ₁₋₂ =0,8810 P ₁₋₃ =0,8735 | 71,68±20,78 % n=6 P ₂₋₃ =0,7608 | 78,02±24,30 % n=8 |
| ММ 500 кДа | 63,16±34,89 % n=8 P ₁₋₂ =0,1807 P ₁₋₃ =0,1364 | 56,76±19,69 % n=9 P ₂₋₃ =0,0649 | -14,36±96,99 % n=6 |

Результаты

Начальным этапом исследовательской работы явилось проведение исследования гемостатической активности покрытий в форме губки на основе 1 и 2 % растворов хитозана в 0,5 % ацетата и 3 % раствора хитозана в 1,0 % уксусной кислоты (УК). Полученные данные отражены в таблицах 1 и 2.

Приведённые данные исследования показали, что у губок на основе хитозана отсутствует значимая гемостатическая эффективность. Достоверное различие наблюдалось только между образцами покрытий на основе 3 % хитозана с ММ 300 и 500 кДа (p=0,0221). Большой разброс экспериментальных данных был связан с различным темпом кровотока в процессе острого эксперимента и недостаточной прочностью покрытий. Отметим также, что в ходе эксперимента наблюдалось подтекание крови из-под краев и центра покрытий, связанное со слабыми адгезивными свойствами губок.

Для более детального анализа была оценена связь гемостатической активности с темпом кровотока (рис. 1).

Анализ зависимости гемостатической активности от темпа кровотока показал, что губки на основе 1, 2 и 3 % растворов хитозана с молекулярной массой 300 и 500 кДа гемостатически эффективны при темпе кровотока от 0,25 до 1,25 г/мин. При увеличении темпа кровотока гемостатическая

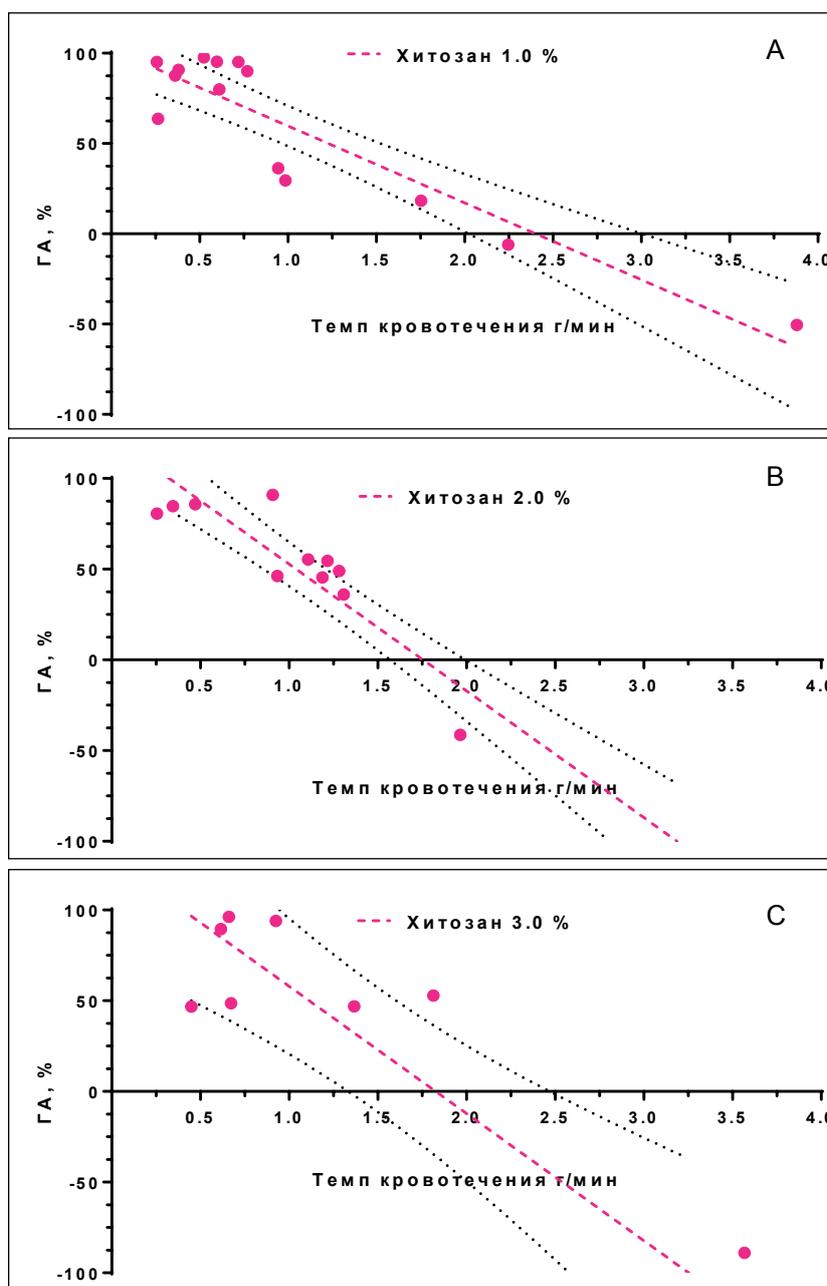


Рисунок 1 – Зависимость гемостатической активности губок с растворами хитозана от темпа кровотока. А: R²=0,8413 при p<0,0001 В: R²=0,9167 при p<0,0001 С: R²=0,8125 при p=0,0009.

активность покрытий резко снижалась вне зависимости от молекулярной массы, концентрации хитозана и УК в первичном растворе.

Для усиления гемостатической эффективности покрытий мы предложили ввести в состав

первичных 1 % растворов хитозана в 0,5 % УК порошки НЧ оксидов металлов в количествах 100 и 200 мг (рис. 2 и 3).

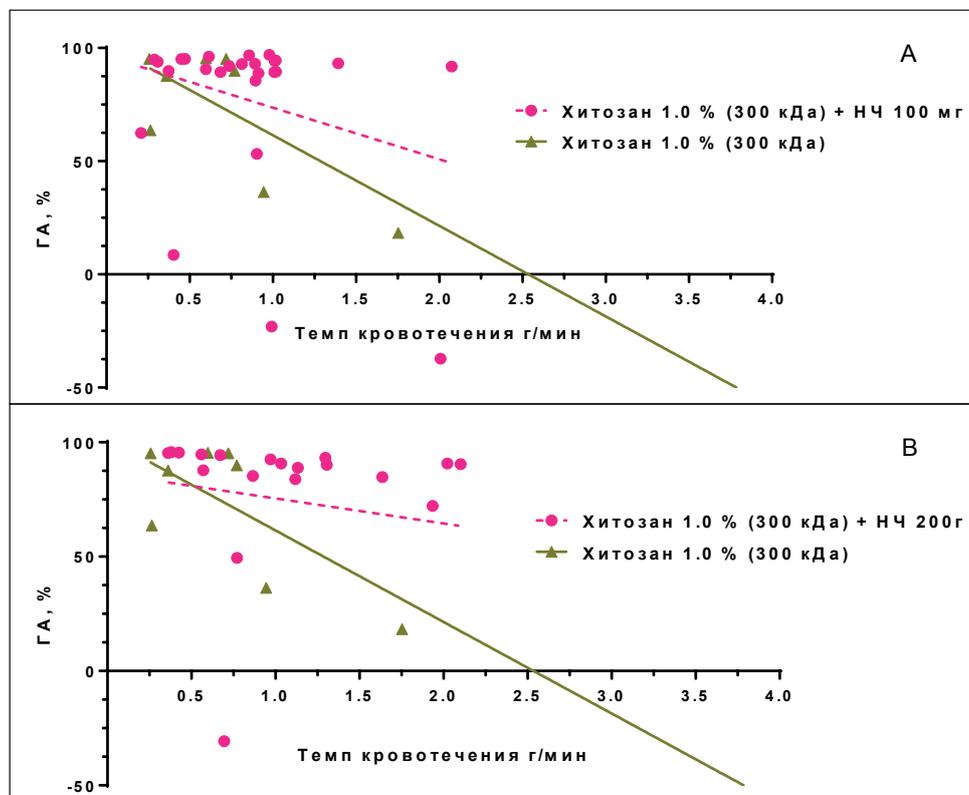


Рисунок 2 - Зависимость гемостатической активности губок на основе растворов хитозана (ММ 300 кДа) с добавлением в их структуру микро- и наночастиц оксидов железа от темпа кровотока. А: Хитозан 1 %: $R^2=0,0797$ при $p=0,1622$; Хитозан 1 % + НЧ: $R^2=0,8554$ при $p=0,0004$. В: Хитозан 1 %: $R^2=0,8554$ при $p=0,0004$; Хитозан 1 % + НЧ: $R^2=0,0218$ при $p=0,5346$.

В качестве контроля были взяты образцы на основе хитозана без добавления НЧ оксидов железа. Анализ зависимости гемостатической активности от темпа кровотока показал, что добавление наночастиц в образцы покрытий усиливало гемостатическую активность образцов как при низких значениях темпа кровотока, так и при высоких его значениях.

Заключение

Произведённые губки, предусматривающие использование 1, 2 и 3 % растворов хитозана показали высокую гемостатическую активность в условиях слабого темпа кровотока (до 1,25 г/мин). При дальнейшем увеличении темпа кровотока исследуемые покрытия смывались током крови, растворялись и распадались на раневой поверхности. При добавлении в состав покрытий микро- и наночастиц оксидов железа гемостатическая активность не зависела от темпа кровотока, и оставалась стабильно высокой.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Базаев С.Б., Крылов А.А. Локальные гемостатические средства в хирургической практике. Журнал им НВ Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2021;10(2):337-46. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-337-346>
2. Кадысева О.В., Быков В.Н., Стрелова О.Ю., Таранченко В.Ф., Гребенюк А.Н. Влияние физико-химических свойств местных гемостатических средств на основе хитозана на их гемостатическую эффективность в экспериментах in vitro и in vivo. Вестник ВГУ, серия химия биология фармация. 2020;(3):72-80.
3. Камская В.Е. Хитозан: структура, свойства и использование. Научное обозрение Биологические науки. 2016;(6):36-42.
4. Saporito F., Sandri G., Rossi S., Bonferoni M.C., Riva F., Malavasi L., et al. Freeze dried chitosan acetate dressings with glycosaminoglycans and tranexamic acid. *Carbohydr Polym.* 2018;184:408-417. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.12.066>.

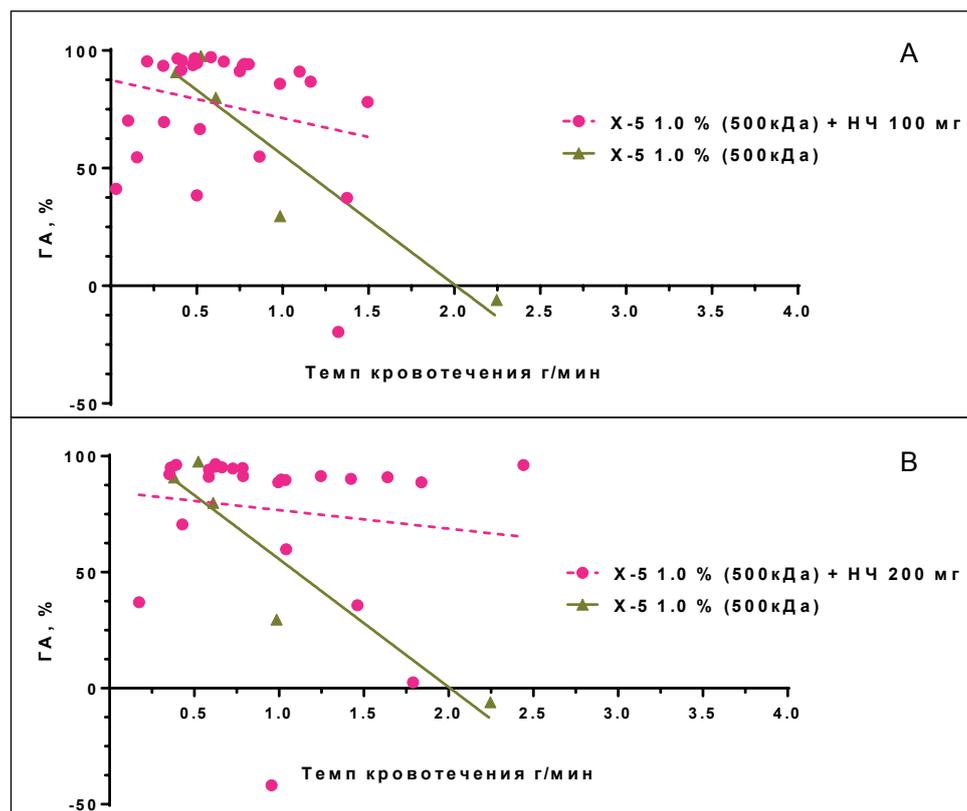


Рисунок 3 - Зависимость гемостатической активности губок на основе растворов хитозана (X-5, ММ 500 кДа) с добавлением в их структуру микро- и наночастиц оксидов железа от темпа кровотока. А: Хитозан 1 %: $R^2=0,8717$ при $p=0,0203$; Хитозан 1 % + НЧ: $R^2=0,0535$ при $p=0,2456$. В: Хитозан 1 %: $R^2=0,8717$ при $p=0,0203$; Хитозан 1 % + НЧ: $R^2= 0,0167$ при $p=0,5387$.

5. Белозерская Г.Г., Момот А.П., Пыхтева М.В., Кабак В.А., Неведрова О.Е., Бычичко Д.Ю., и др. Новые перспективы исследования гемостатических покрытий на основе хитозана *in vivo* и *in vitro*. *Клиническая физиология кровообращения*. 2020;17(1):58-69. <https://doi.org/10.24022/1814-6910-2020-17-1-58-69>

6. Khan M.A., Mujahid M. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. *Int J Biol Macromol*. 2019;124:138-147. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.045>

7. Zielińska D., Struszczyk M., Madej-Kielbik L., Chmal-Fudali E., Kucharska M., Wiśniewska-Wrona M., et al. Design of New-Generation Usable Forms of Topical Haemostatic Agents Containing Chitosan. *Molecules*. 2017;22(12):2240. <https://doi.org/10.3390/modules22122240>

8. Welch M., Barratt J., Peters A., Wright C. Systematic review of prehospital haemostatic dressings. *J R Army Med Corps*. 2019;166 (3): 194-200. <https://doi.org/10.1136/jramc-2018-001066>.

9. Seon G.M., Lee M.H., Kwon B.-J., Kim M.S., Koo M.-A., Seomun Y., et al. Recombinant batroxobin-coated nonwoven chitosan as hemostatic dressing for initial hemorrhage control. *Int J Biol Macromol*. 2018;113:757-763. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.017>

10. Миронов А.Н. (ред.) Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. Москва, 2012:944.

References

1. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Bazaev S.B., Krylov A.A. Lokal'nye gemostaticheskie sredstva v hirurgicheskoy praktike. *ZHurnal im NV Sklifosovskogo Neotlozhnaya medicinskaya pomoshch'*. 2021;10(2):337-46. (In Russ). <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-337-346>

2. Kadyseva O.V., Bykov V.N., Strelova O.Yu., Taranchenko V.F., Grebenyuk A.N. Vliyanie fiziko-himicheskikh svoystv mestnykh gemostaticheskikh sredstv na osnove hitozana na ih gemostaticheskuyu effektivnost' v eksperimentah *in vitro* i *in vivo*. *Vestnik VGU, seriya himiya biologiya farmaciya*. 2020;(3):72-80. (In Russ).

3. Kamskaya V.E. Hitozan: struktura, svoystva i ispol'zovanie. *Nauchnoe obozrenie Biologicheskije nauki*. 2016;(6):36-42. (In Russ).

4. Saporito F., Sandri G., Rossi S., Bonferoni M.C., Riva F., Malavasi L., et al. Freeze dried chitosan acetate dressings with glycosaminoglycans and tranexamic acid. *Carbohydr Polym*. 2018;184:408-417. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.12.066>.

5. Belozerskaya G.G., Mомot A.P., Pyhteeva M.V., Kabak V.A., Nevedrova O.E., Bychichko D.YU., i dr. Novye perspektivy issledovaniya

gemostaticeskikh pokrytij na osnove hitozana in vivo i in vitro. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2020;17(1):58-69. (In Russ). <https://doi.org/10.24022/1814-6910-2020-17-1-58-69>

6. Khan M.A., Mujahid M. A review on recent advances in chitosan based composite for hemostatic dressings. *Int J Biol Macromol*. 2019;124:138-147. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.11.045>

7. Zielińska D., Struszczyk M., Madej-Kiełbik L., Chmal-Fudali E., Kucharska M., Wiśniewska-Wrona M., et al. Design of New-Generation Usable Forms of Topical Haemostatic Agents Containing Chitosan. *Molecules*. 2017;22(12):2240. <https://doi.org/10.3390/modules22122240>

8. Welch M., Barratt J., Peters A., Wright C. Systematic review of prehospital haemostatic dressings. *J R Army Med Corps*. 2019;166 (3): 194-200. <https://doi.org/10.1136/jramc-2018-001066>.

9. Seon G.M., Lee M.H., Kwon B.-J., Kim M.S., Koo M.-A., Seomun Y., et al. Recombinant batroxobin-coated nonwoven chitosan as hemostatic dressing for initial hemorrhage control. *Int J Biol Macromol*. 2018;113:757-763. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.03.017>

10. Mironov A.N. (red.) *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennyh sredstv*. CH. 1. Moskva, 2012:944. (In Russ).

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Бычичко Дмитрий Юрьевич, врач-биохимик и младший научный сотрудник лаборатории патологии и фармакологии гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

Адрес места жительства: 141401, Московская область, г. Химки, ул. Германа Титова, д. 3, корп. 2, кв. 219.

E-mail: xardasmagister13@gmail.com,

Bychichko.D@blood.ru.

Тел.: +7 (916) 742-38-89. Тел. лаборатории: +7 (495) 614-76-11.

Информация об авторах

Лемперт Асаф Рудольфович, к.м.н., научный сотрудник лаборатории патологии и фармакологии гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4, E-mail: Lempert.A@blood.ru

Логвинова Юлия Сергеевна, к.м.н., старший научный сотрудник и врач-биохимик лаборатории патологии и фармакологии гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4. E-mail: Logvinova.Y@blood.ru

Неведрова Ольга Евгеньевна, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории патологии и фармакологии гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России

125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4 E-mail: Nevedrova.O@blood.ru

Кабак Валерий Алексеевич, менеджер лаборатории патологии и фармакологии гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4. E-mail: Kabak.V@blood.ru

Миронов Максим Сергеевич, лаборант-исследователь лаборатории патологии и фармакологии гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

E-mail: Mironov.M@blood.ru

Белозерская Галина Геннадьевна, д.м.н., заведующая лабораторией патологии и фармакологии гемостаза ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, 125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4.

E-mail: Belozerskaya.G@blood.ru

Сивков Александр Анатольевич, д.т.н., профессор отделения электроэнергетики и электротехники Инженерной школы энергетики ФГАОУ ВО «НИ Томский политехнический университет»

634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 30

E-mail: xardasmagister13@gmail.com

Шаненков Иван Игоревич, к.т.н., доцент отделения электроэнергетики и электротехники Инженерной школы энергетики ФГАОУ ВО «НИ Томский политехнический университет»

634050, г. Томск, пр. Ленина, д. 30

E-mail: xardasmagister13@gmail.com

Голубев Евгений Михайлович, заведующий опытно-производственным отделом глубокой переработки плазмы ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4. E-mail: Golubev.E@blood.ru

Широкова Татьяна Ивановна, заместитель заведующего опытно-производственного отдела глубокой переработки плазмы ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России.

125167, г. Москва, Новый Зыковский проезд, д. 4. E-mail: Shirokova.T@blood.ru

Contact information

Author responsible for correspondence: Bychichko Dmitry Yurievich, Biochemist and Junior Researcher, Laboratory of Pathology and Pharmacology of Hemostasis, National Medical

Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. 125167, Moscow, Novy Zykovsky pr. 4.
Address of residence: 141401, Moscow Region, Khimki, German Titov Street, 3, Bldg. 2, sq. 219.
E-mail: xardasmagister13@gmail.com, Bychichko.D@blood.ru.
Tel: +7 (916) 742-38-89. Tel. of laboratory: +7 (495) 614-76-11.

Author information

Lempert Asaf Rudolfovich, M.D., Research associate at the Laboratory of Pathology and Pharmacology of Hemostasis, National Medical Research Center for Hematology of the Russian Ministry of Health.
125167, Moscow, Novy Zykovsky pr. 4,
E-mail: Lempert.A@blood.ru

Logvinova Julia Sergeevna, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher and Biochemist, Laboratory of Pathology and Pharmacology of Hemostasis, National Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia
125167, Moscow, Novy Zykovsky proezd, 4.
E-mail: Logvinova.Y@blood.ru

Nevedrova Olga Evgenyevna, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Pathology and Pharmacology of Hemostasis, National Medical Research Center for Hematology of the Russian Ministry of Health.
125167, Moscow, Novy Zykovsky proezd, 4
E-mail: Nevedrova.O@blood.ru

Kabak Valery Alekseyevich, Manager of the Laboratory of Pathology and Pharmacology of Hemostasis, National Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia.
125167, Moscow, Novy Zykovsky proezd, 4.
E-mail: Kabak.V@blood.ru

Mironov Maxim Sergeevich, laboratory Researcher at the Laboratory of Pathology and Pharmacology of Hemostasis, National Research Institute of Hematology, Ministry of Health of Russia.
125167, Moscow, Novy Zykovsky proezd, 4.
E-mail: Mironov.M@blood.ru

Belozerskaya Galina Gennadyevna, Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Hemostasis Pathology and Pharmacology, National

Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia
125167, Moscow, Novy Zykovsky proezd, str. 4.
E-mail: Belozerskaya.G@blood.ru

Sivkov Alexander Anatolievich, Doctor of Science (Engineering), Professor, Department of Electric Power Engineering and Electrical Engineering, School of Power Engineering, National Research Tomsk Polytechnic University
634050, Tomsk, Lenin av. 30
E-mail: xardasmagister13@gmail.com

Shanenkov Ivan Igorevich, Candidate of Science (Engineering), Associate Professor, Department of Electric Power Engineering and Electrical Engineering, Power Engineering School, National Research Tomsk Polytechnic University
634050, Tomsk, Lenin av. 30
E-mail: xardasmagister13@gmail.com

Golubev Evgeny Mikhailovich, Head of Experimental-Production Department of Deep Plasma Processing, National Research Center of Hematology, Ministry of Health of Russia.
125167, Moscow, Novy Zykovsky proezd, 4.
E-mail: Golubev.E@blood.ru

Shirokova Tatiana Ivanovna, Deputy Head of the Experimental-Production Department for Deep Plasma Processing, National Research Institute of Hematology, Ministry of Health of Russia.
125167, Moscow, Novy Zykovsky proezd, 4.
E-mail: Shirokova.T@blood.ru

Поступила в редакцию 19.09.2021

Принята к публикации 10.10.2021

Для цитирования: Лемперт А.Р., Логвинова Ю.С., Бычичко Д.Ю., Неvedрова О.Е., Кабак В.А., Миронов М.С., Белозерская Г.Г., Сивков А.А., Шаненков И.И., Голубев Е.М., Широкова Т.И. Структурно-функциональное исследование гемостатических покрытий на основе хитозана. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 81-87.

Citation: Lempert A.R., Logvinova Yu.S., Bychichko D.Yu., Nevedrova O.E., Kabak V.A., Mironov M.S., Belozerskaya G.G., Sivkov A.A., Shanenkov I.I., Golubev E.M., Shirokova T.I. Structural and functional study of hemostatic coatings based on chitosan. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 81-87. (In Russ.)

УДК 616.151.511: 615.153.962.4

DOI 10.31684/25418475-2021-4-88

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ, СВЯЗАННЫЕ С ОПРЕДЕЛЕНИЕМ УРОВНЯ D-ДИМЕРА И СТАНДАРТИЗАЦИЕЙ ОЦЕНКИ ДАННОГО МАРКЕРА ПРИ ВНУТРИСОСУДИСТОМ СВЕРТЫВАНИИ КРОВИ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

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

³Алтайская краевая клиническая больница, г. Барнаул

Момот А.П.^{1,2}, Кудинова И.Ю.³, Трухина Д.А.³

Введение. Последние годы и, в особенности, пандемия, связанная с распространением новой вирусной инфекции SARS-CoV-2, продемонстрировали усиление профессионального интереса к маркерной роли D-димера в качестве показателя, отражающего интенсивность гемостатических и фибринолитических реакций в кровеносном русле. Между тем в мировом сообществе считается, что определение данного показателя до сих пор не стандартизировано, различные клиники получают мало сопоставимые между собой результаты, что связано, очевидно, с использованием различных моноклональных антител, специфичных к D-димеру в тест-системах соответствующего предназначения, отсутствием его международного стандарта и что главное, зависимости получаемых результатов исследования от степени лизиса стабилизированного фибрина (X-олигомеров) плазмином в кровотоке в тех или иных случаях.

Цель. Установить, на основе вызванного «терминального» фибринолиза «in vitro», реальный уровень D-димера (по содержанию фрагментов D-D-E) в плазме крови у больных с внутрисосудистым свертыванием крови и на этой основе обосновать новый подход к стандартизации количественного определения данного анализа в клинической практике.

Материалы и методы. Работа предусматривала исследование стабилизированной цитратом натрия плазмы крови 31 пациентки в возрасте от 22 до 34 лет с поздней (средней тяжести и тяжелой) преэклампсией при сроке беременности более 34 недель.

Фибринолиз «in vitro» стимулировали стрептокиназой (производства РУП «Белмедпрепараты»). Результаты устанавливались при исследовании плазмы крови до и после введения в нее активатора фибринолиза. Количественное определение D-димера осуществлялось с помощью набора реагентов «Auto Red D-dimer 700» (Helena Bioscience), предусматривающего использование моноклональных антител MA8D3. Исследования проводились на коагулометре «Systemex CA-1500» (Systemex Corporation).

Результаты. По итогам проведенных исследований установлено, что исходно уровень D-димера превышал верхний, предельный его уровень (более 500 нг/мл) у 14 пациенток из 31 (45,2%). После стимуляции в плазме фибринолиза их число увеличилось до 23 (74,2%), при этом кратность прироста данного маркера колебалась от 0,95 до 14,91, в среднем составив 3,67.

Заключение. Предложенный подход к количественному определению D-димера, предусматривающий пробоподготовку с использованием стрептокиназы, позволяет, на наш взгляд, достичь более полной оценки содержания неоантигенов, характерных для данного производного фибрина. Ведь, по большому счету, каждый из них – продукт протеолитического действия тромбина и активированного фактора XIII. Полученные данные позволяют определить новый вектор, направленный на стандартизацию такого рода исследований в клинической практике.

Ключевые слова: D-димер, внутрисосудистое свертывание крови, фибринолиз, анализ полученных данных

CHALLENGES RELATED TO THE MEASUREMENT OF D-DIMER LEVEL AND STANDARDIZATION OF THE EVALUATION OF THIS MARKER IN INTRAVASCULAR COAGULATION

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Altai Branch of the National Medical Research Center for Hematology, Barnaul

³Altai Regional Clinical Hospital, Barnaul

Momot A.P.^{1,2}, Kudinova I.Yu.³, Trukhina D.A.³

Introduction. Recent years and, in particular, the pandemic associated with the spread of a new viral infection SARS-CoV-2, have demonstrated increased professional interest in the marker role of D-dimer as an indicator

reflecting the intensity of hemostatic and fibrinolytic reactions in the bloodstream. However, it is believed by the global community that the evaluation of this indicator has not yet been standardized. Various clinics receive little comparable results that is obviously due to the use of various monoclonal antibodies specific to D-dimer in the test systems of the appropriate purpose, the absence of its international standard and, most importantly, the dependence of the findings on the degree of lysis of stabilized fibrin (X-oligomers) by plasmin in the bloodstream in certain cases.

Objective. On the basis of induced "terminal" fibrinolysis *in vitro*, to establish the real level of D-dimer (in terms of the content of D-D-E fragments) in blood plasma in patients with intravascular coagulation and on this basis to justify a new approach to standardizing the evaluation of this analyte in clinical practice.

Materials and Methods. The work involved the study of sodium citrate-stabilized blood plasma of 31 patients aged 22 to 34 years with late (moderate and severe) preeclampsia with a gestation period of more than 34 weeks. Fibrinolysis *in vitro* was stimulated by streptokinase (produced by RUE "Belmedpreparaty"). The results were identified by examining the blood plasma before and after injection of fibrinolysis activator. Quantitative measurement of D-dimer was conducted with a set of reagents "Auto Red D-dimer 700" (Helena Bioscience) involving the use of monoclonal antibodies MA8D3. The studies were conducted using a coagulometer "Sysmex CA-1500" (Sysmex Corporation).

Results. According to the results of the conducted studies, it was found that initially the amount of D-dimer was higher than its upper limit (more than 500 ng/ml) in 14 patients out of 31 (45.2%). After the stimulation of fibrinolysis in plasma, its number increased to 23 (74.2%), while the multiplicity of this marker growth ranged from 0.95 to 14.91, averaging 3.67.

Conclusion. The suggested approach to the quantitative measurement of D-dimer, which involves sample processing with the use of streptokinase allows, in our opinion, to achieve a more complete evaluation of the content of neoantigens specific to this fibrin derivative. The findings allow us to determine a new vector aimed at standardizing such research in clinical practice.

Keywords: D-dimer, intravascular coagulation, fibrinolysis, data analysis

У здоровых людей образование фибрина и последующий фибринолиз являются хорошо сбалансированным процессом, необходимым для сохранения целостности сосудов и их проходимости для крови. Этот физиологический кругооборот фибрина сопровождается низким уровнем продуктов его распада в плазме крови. Однако при различных патологических состояниях, таких как синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром), тромбоз глубоких вен и легочная эмболия, чрезмерное количество фибрина может приводить к образованию внутрисосудистых тромбов. Последующий за этим фибринолиз, как правило, приводит к значительному нарастанию продуктов распада стабилизированного фибрина (D-димера) в кровотоке [1-4].

«D-димер» – это общий термин, обозначающий целый спектр пептидных фрагментов, образующихся в результате плазмин-опосредованной деградации перекрестно-связанного фибрина. Первый этап образования D-димера включает в себя катализируемое тромбином превращение фибриногена в мономеры фибрина. Фибриноген человека представляет собой растворимый гликопротеин плазмы, состоящий из трех различных пар полипептидных цепей ($\text{A}\alpha$ -, $\text{B}\beta$ - и γ -), соединяющих два внешних D-домена с центральным E-доменом [5, 6]. Тромбин ферментативно расщепляет два кри-

стических сайта полимеризации, расположенных на E-домене, что приводит к образованию высоко взаимодействующих между собой фибрин-мономеров, а также фибринопептидов A и B [1]. Затем мономеры фибрина связываются друг с другом, образуя растворимую сеть [1]. При этом комплекс из растворимых фибрин-полимеров, тромбина и плазменного фактора XIII способствует образованию фактора XIIIa, который катализирует образование ковалентных поперечных связей фибрин-полимера посредством межмолекулярных связей, образующихся между остатками лизина и глутамина, что позволяет образовывать стабильные и нерастворимые сгустки [1, 4]. В дальнейшем фибринолиз приводит к деградации стабилизированных сгустков посредством активации плазмина [4] (рис. 1).

Плазмин активируется из плазминогена тканевым активатором плазминогена (t-PA) на поверхности фибрина и расщепляет фибрин на определенных сайтах [8]. Расщепление как фибриногена, так и фибрина плазмином уравновешивается рядом регуляторов данной ферментативной реакции (ингибитор активатора плазминогена 1 типа – PAI-1, активируемый тромбином ингибитор фибринолиза – TAFI, α_2 -антиплазмин и α_2 -макроглобулин), функции которых заключаются в ограничении фибринолиза в месте повреждения сосудов [3].

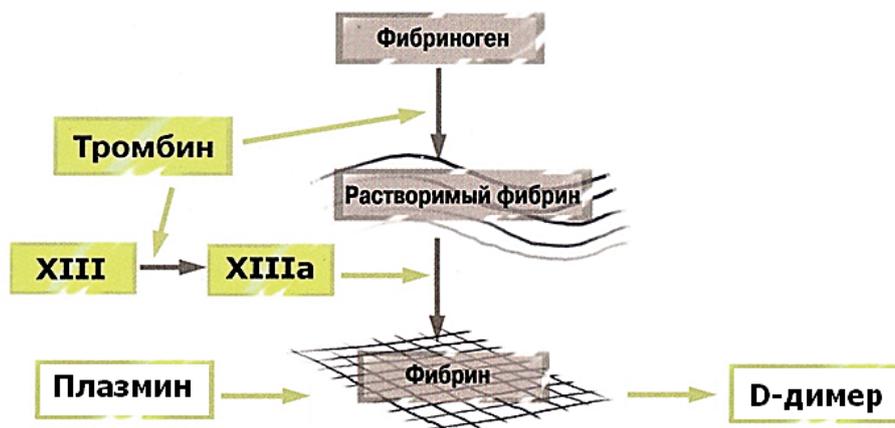


Рисунок 1 - Образование фибрина, роль тромбина и фактора XIII по *Lethagen S.* [7]

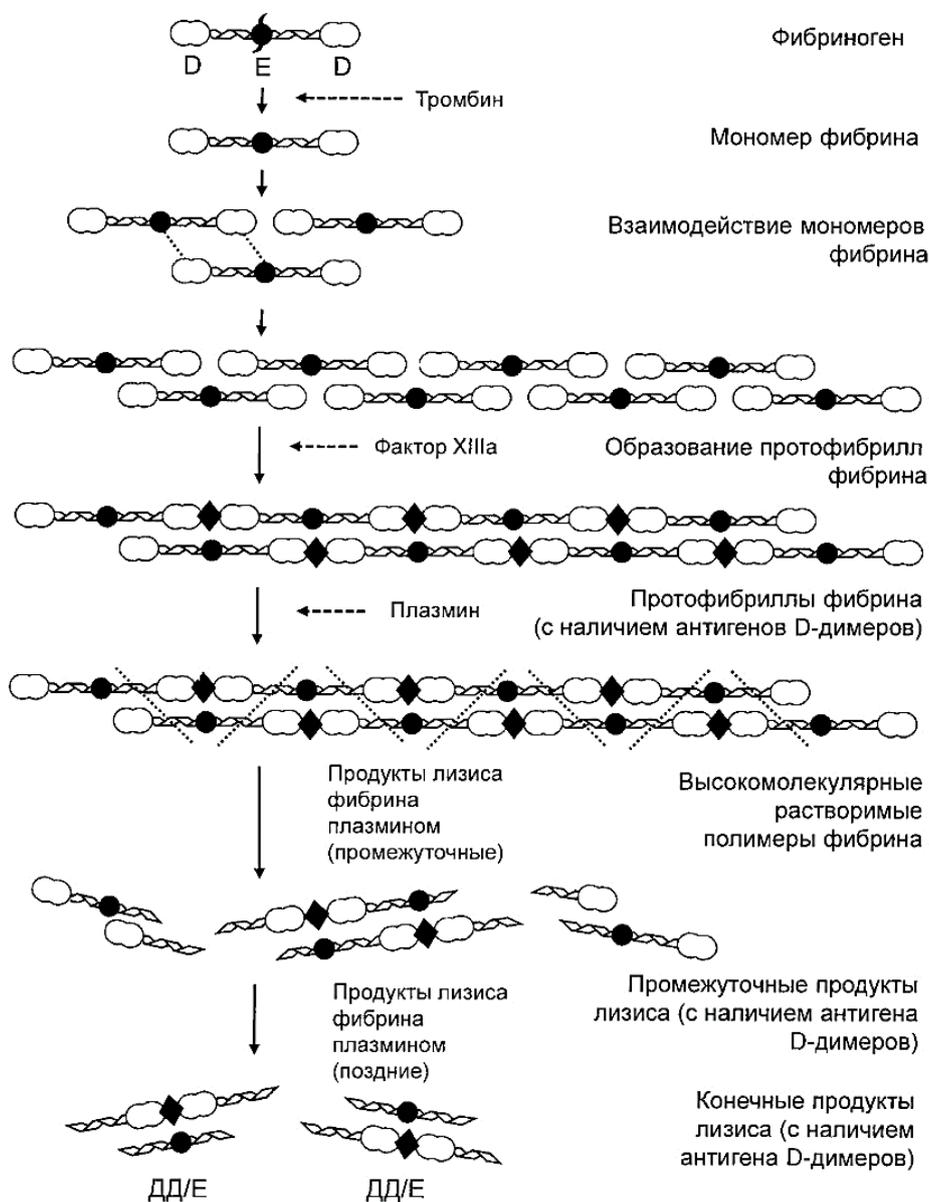


Рисунок 2 - Последовательность формирования производных фибриногена, обладающих неоантигенами D-димера по *Adam S. et al.* [1] с дополнениями. Обозначения: Д и Е – домены молекулы фибриногена.

Продуктами фибринолиза являются условно обозначаемые как продукты деградации фибрина (ПДФ), обладающие широким спектром молекулярной массы. На первых этапах фибринолиза ПДФ значительны по своей величине. Активированный фибринолиз приводит к образованию комплекса фрагмент D-димер/фрагмент E (DD/E), обладающего двумя ковалентно связанными D-доменами [4]. Вследствие различной степени плазмин-опосредованного протеолиза в образцах плазмы отмечается смесь комплексов фрагментов фибрина, содержащих один или несколько вариантов D-димера, молекулярные массы которых варьируются от 228 кДа (DD/E) до нескольких тысяч кДа (X-олигомеры) [9, 10] (рис. 2).

Термин «D-димер» первоначально использовался для описания конечных продуктов расщепления плазмином (устойчивых к дальнейшему расщеплению плазмином) поперечно-связанного с помощью фактора XIIIa фибринового ступка - фрагментов DD/E [1, 11]. Однако в общеврачебной практике антиген D-димера, который может быть обнаружен с помощью современных иммунологических анализов, далеко не обязательно является комплексом DD/E [1]. К 2005 году были разработаны более 30 диагностических тест-систем, использующих не менее 20 различных моноклональных антител к неоантигенным эпитопам, свойственных D-димеру, которые образуются при расщеплении фибрина плазмином [12]. Все они имеют различную чувствительность к конечным продуктам фибринолиза.

Разночтения в оценке полученных данных привели к тому, что результаты определения данного маркера стали определять, как в нг/мл (по очищенному фрагменту D-D-E, используемого в качестве калибратора), так и в фибриноген-эквивалентных единицах (Fibrinogen Equivalent Unit - FEU) для методов, использующих в качестве калибратора ПДФ от пациентов, образующихся под действием плазмينا, которые не совпадают между собой [13]. Безусловно, уровень определяемого D-димера может зависеть не только от факта образования ступка и его лизиса, но и от глубины деградации фибрина. И возможное решение проблемы межлабораторных разночтений может крыться в определенной пробоподготовке исследованных образцов, направленной на максимальное высвобождение из ПДФ конечных продуктов фибринолиза.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось установление, на основе вызванного «терминального» фибринолиза *in vitro*, реального уровня D-димера (по содержанию фрагментов D-D-E) в плазме крови у больных с внутрисосудистым свертыванием крови, а также обоснование нового вектора к стандартиза-

ции количественного определения данного анализа в клинической практике.

Материалы и методы

Проведено исследование стабилизированной цитратом натрия плазмы крови 31 пациентки в возрасте от 22 до 34 лет с поздней (средней тяжести и тяжелой) преэклампсией при сроке беременности более 34 недель. Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на проведение обследования.

Взятие венозной крови осуществлялось из локтевой вены в пробирки VACUETTE, рассчитанные на 9 мл крови (9NC Coagulation sodium citrate 3,2%). Стабилизированную цитратом натрия кровь центрифугировали при 3000 об/мин (1200 g) в течение 15 мин при комнатной температуре (+18...+25°C). Полученную бедную тромбоцитами плазму (БТП) использовали для проведения исследований в течение первых 2-х часов.

Реагенты и оборудование:

1. Трис-НСI буфер (0,05 М, рН 7,4);
2. Раствор стрептокиназы (производства РУП «Белмедпрепараты») в трис-НСI буфере (0,05 М, рН 7,4), 5000 МЕ/мл;
3. Набор реагентов для количественного определения D-димера (Auto Red D-dimer 700 / Helena Bioscience), с использованием моноклональных антител MA8D3;
4. Автоматический коагулометр Sysmex CA-1500 (Sysmex Corporation);
5. Водяная баня с поддерживаемой температурой +37°C;

Результаты устанавливались при исследовании плазмы крови до и после введения в нее активатора фибринолиза по следующей схеме:

Определение № 1 – в стеклянной пробирке смешивали 1000 мкл БТП и 10 мкл трис-НСI буфера, имеющих комнатную температуру. Смесь выдерживали на водяной бане при +37°C в течение 5 минут, после чего в ней определяли количество D-димера;

Определение № 2 выполняется аналогично № 1, однако трис-НСI буфер заменяли на эквивалентный объем раствора стрептокиназы которая, как известно, в составе комплекса «плазминоген-стрептокиназа», проявляет свою фибринолитическую активность через перевод других молекул плазминогена в активное состояние – плазмин [14].

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51). Проверка вариационных рядов на нормальность распределения проводилась с помощью теста Шапиро–Уилкоксона. Данные расчетов представлены в виде медианы (Me),

95% доверительного интервала (95% ДИ) и интерквартильного размаха [25-й и 75-й перцентили].

Результаты исследования

По итогам проведенных исследований установлено, что исходный уровень D-димера превышал верхний, предельный его уровень (более 500 нг/мл) у 14 пациенток из 31 (45,2%). После

стимуляции в плазме фибринолиза их число увеличилось до 23 (74,2%), при этом кратность прироста данного маркера колебалась от 0,95 до 14,91 (таблица). Результаты статистической обработки данных показали, что средняя величина кратности прироста уровня D-димера составила 3,67, медиана значений - 1,92, 95% ДИ - 1,19-2,99, а интерквартильный размах – 1,04-3,40.

Таблица

Результаты оценки содержания D-димера в плазме крови у больных с внутрисосудистым свертыванием крови в традиционном варианте и после стимуляции фибринолиза «in vitro» стрептокиназой

| Наблюдения № | Исходные данные, нг/мл (А) | Данные после инкубации плазмы крови со стрептокиназой, нг/мл (Б) | Кратность прироста значений (А/Б) |
|--------------|----------------------------|--|-----------------------------------|
| 1. | 154 | 147 | 0,95 |
| 2. | 527 | 519 | 0,98 |
| 3. | 312 | 312 | 1,00 |
| 4. | 308 | 308 | 1,00 |
| 5. | 2064 | 2101 | 1,01 |
| 6. | 511 | 531 | 1,04 |
| 7. | 569 | 615 | 1,08 |
| 8. | 388 | 423 | 1,09 |
| 9. | 160 | 178 | 1,10 |
| 10. | 550 | 623 | 1,13 |
| 11. | 473 | 588 | 1,24 |
| 12. | 1323 | 1814 | 1,37 |
| 13. | 1311 | 1843 | 1,40 |
| 14. | 1285 | 1955 | 1,52 |
| 15. | 773 | 1326 | 1,71 |
| 16. | 66 | 127 | 1,92 |
| 17. | 392 | 815 | 2,07 |
| 18. | 534 | 1155 | 2,16 |
| 19. | 166 | 380 | 2,28 |
| 20. | 473 | 1237 | 2,61 |
| 21. | 1151 | 3253 | 2,82 |
| 22. | 320 | 1031 | 3,22 |
| 23. | 1363 | 4620 | 3,38 |
| 24. | 114 | 388 | 3,40 |
| 25. | 657 | 3218 | 4,90 |
| 26. | 1282 | 6536 | 5,09 |
| 27. | 209 | 1532 | 7,33 |
| 28. | 288 | 3352 | 11,63 |
| 29. | 423 | 5784 | 13,67 |
| 30. | 488 | 7208 | 14,77 |
| 31. | 415 | 6188 | 14,91 |

В частности, в одном из наблюдений (№ 27) исходный уровень D-димера был равен 209 нг/мл, а после высвобождения соответствующих неоантигенов/эпитопов, свойственных D-димеру, в составе X-связанных растворимых олигомеров фибрина, его уровень увеличился до 1532 нг/мл (кратность прироста – 7,33), в другом (№ 31) - это соотношение составило 415/6188 нг/мл (кратность прироста 14,91). В этих случаях (№№ 11,17,20,22,28-31) при исходно «нормальном» значении D-димера обработка плазмы стрептокиназой выявила явное увеличение данного показателя. В то же время, например, в наблюдениях под № 1,3,4,8,9,16,19 и 24 результаты до и после стимуляции фибринолиза «*in vitro*» находились в пределах нормальных значений (до 500 нг/мл).

Заключение

Предложенный подход к количественному определению D-димера, предусматривающий пробоподготовку с использованием стрептокиназы, позволяет, на наш взгляд, достичь более полной оценки содержания неоантигенов, характерных для данного производного фибрина. Ведь, по большому счету, каждый из них – продукт протеолитического действия тромбина и активированного фактора XIII.

Полученные данные свидетельствуют о неоднозначности получаемых результатов при определении D-димера в классическом варианте исполнения метода с точки зрения определения нормы или патологии. Они, вероятно, могут объяснить причины ложно «нормальных» результатов этого показателя при явных клинических проявлениях различных видов внутрисосудистого свертывания крови и способствовать обоснованной антитромботической профилактики и терапии.

Представленные результаты позволяют определить новый вектор, направленный на крайне значимую стандартизацию такого рода исследований в клинической практике.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113:2878-2887. [https://doi:10.1182 / blood-2008-06-165845](https://doi:10.1182/blood-2008-06-165845)
2. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: good, bad, and ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(1):98-103. <https://doi:10.1111 / ijlh.12665>
3. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, et al. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Lab Med*. 2016;47:90-102. <https://doi:10.1093 / labmed / lmw001>

4. Thachil J, Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer testing: laboratory aspects and current issues. *Methods Mol Biol*. 2017;1646:91-104. https://doi:10.1007 / 978-1-4939-7196-1_7
5. Blomback B. Fibrinogen and fibrin-proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis. *Thromb Res*. 1996;83(1):1-75. [https://doi:10.1016/0049-3848\(96\)00111-9](https://doi:10.1016/0049-3848(96)00111-9)
6. Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, et al. Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. *Semin Thromb Hemost*. 2000;26(6):605-618. <https://doi:10.1055/s-2000-13216>
7. Летаген С. Гемостаз и геморрагические заболевания. / Пер. с англ. – Москва, 2004:82.
8. Medved L, Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin. *Thromb Haemost*. 2003;89(3):409-419.
9. Gaffney PJ, Lane DA, Kakkar VV, et al. Characterisation of a soluble D dimer-E complex in crosslinked fibrin digests. *Thromb Res*. 1975;7(1):89-99. [https://doi:10.1016/0049-3848\(75\)90127-9](https://doi:10.1016/0049-3848(75)90127-9)
10. Reber G, De Moerloose P. Standardization of D-dimer testing. In: Kitchen S, Olson JD, Preston FE, editors. *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis*. 2nd ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 2013:136-146.
11. Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempsford LJ, et al. Fibrin degradation product (FnDP) assays: analysis of standardization issues and target antigens in plasma. *Br J Haematol*. 1995;90(1):187-194. <https://doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb03399.x>
12. Reber G., de Moerloose P. Standardization of D-dimer testing. In: *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis*. Wiley-Blackwell Publishing, Sheffield, UK. 2009:99-109.
13. Jennings I, Woods TA, Kitchen DP, et al. Laboratory D-dimer measurement: improved agreement between methods through calibration. *Thromb Haemost*. 2007;98:1127-1135. <https://doi:10.1160/th07-05-0377>.
14. Torr S.R., Nachowiak D.A. Plasminogen steal and clot lysis. *American College Cardiology*. 1992;19(5):1085-1090. [https://doi:10.1016/0735-1097\(92\)90300-c](https://doi:10.1016/0735-1097(92)90300-c).

References

1. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113:2878-2887. <https://doi:10.1182 / blood-2008-06-165845>
2. Linkins LA, Takach Lapner S. Review of D-dimer testing: good, bad, and ugly. *Int J Lab Hematol*. 2017;39(1):98-103. <https://doi:10.1111 / ijlh.12665>
3. Riley RS, Gilbert AR, Dalton JB, et al. Widely used types and clinical applications of D-dimer assay. *Lab Med*. 2016;47:90-102. <https://doi:10.1093 / labmed / lmw001>
4. Thachil J, Lippi G, Favaloro EJ. D-dimer testing: laboratory aspects and current issues.

Methods Mol Biol. 2017;1646:91-104. [https://doi:10.1007/978-1-4939-7196-1_7](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-7196-1_7)

5. Blomback B. Fibrinogen and fibrin-proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis. *Thromb Res.* 1996;83(1):1-75. [https://doi:10.1016/0049-3848\(96\)00111-9](https://doi.org/10.1016/0049-3848(96)00111-9)

6. Sidelmann JJ, Gram J, Jespersen J, et al. Fibrin clot formation and lysis: basic mechanisms. *Semin Thromb Hemost.* 2000;26(6):605-618. [https://doi:10.1055/s-2000-13216](https://doi.org/10.1055/s-2000-13216)

7. Letagen S. Gemostaz i gemorragicheskie zabolevaniya. / Per. s angl. – Moskva, 2004:82. (In Russ.)

8. Medved L, Nieuwenhuizen W. Molecular mechanisms of initiation of fibrinolysis by fibrin. *Thromb Haemost.* 2003;89(3):409-419.

9. Gaffney PJ, Lane DA, Kakkar VV, et al. Characterisation of a soluble D dimer-E complex in crosslinked fibrin digests. *Thromb Res.* 1975;7(1):89-99. [https://doi:10.1016/0049-3848\(75\)90127-9](https://doi.org/10.1016/0049-3848(75)90127-9)

10. Reber G, De Moerloose P. Standardization of D-dimer testing. In: Kitchen S, Olson JD, Preston FE, editors. *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis.* 2nd ed. Oxford, UK: John Wiley & Sons; 2013:136-146.

11. Gaffney PJ, Edgell T, Creighton-Kempsford LJ, et al. Fibrin degradation product (FnDP) assays: analysis of standardization issues and target antigens in plasma. *Br J Haematol.* 1995;90(1):187-194. [https://doi:10.1111/j.1365-2141.1995.tb03399.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1995.tb03399.x)

12. Reber G., de Moerloose P. Standardization of D-dimer testing. In: *Quality in laboratory hemostasis and thrombosis.* Wiley-Blackwell Publishing, Sheffield, UK. 2009:99-109.

13. Jennings I., Woods TA, Kitchen DP, et al. Laboratory D-dimer measurement: improved agreement between methods through calibration. *Thromb Haemost.* 2007;98:1127-1135. [https://doi:10.1160/th07-05-0377](https://doi.org/10.1160/th07-05-0377).

14. Torr S.R., Nachowiak D.A. Plasminogen steal and clot lysis. *American College Cardiology.* 1992;19(5):1085-1090. [https://doi:10.1016/0735-1097\(92\)90300-c](https://doi.org/10.1016/0735-1097(92)90300-c).

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Момот Андрей Павлович, д.м.н., профессор, зав. лабораторией гемостаза института клинической медицины Алтайского государственного медицинского университета; директор Алтайского филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России, г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1/2.

Тел.: (3852) 689800.

E-mail: xyzan@yandex.ru

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

Информация об авторах

Кудинова Ирина Юрьевна, к.м.н., врач-гематолог, КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1, корп. 2.

Тел.: 8 905 989 76 62

E-mail: kafedra_t@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7273-8771>

Трухина Дина Анатольевна, врач лаборатории патологии гемостаза, КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Барнаул.

656045, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1, корп. 2.

Тел. 8 605 989 94 02.

E-mail: dina.truhina@yandex.ru.

<https://orcid.org/0000-0002-9504-3876>

Contact information

Author responsible for correspondence: Momot Andrey Pavlovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Hemostasis Laboratory, Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University; Director of Altai Branch of FSBI "National Medical Research Center of Hematology", Ministry of Health of Russia, Barnaul.

656045, Barnaul, Lyapidevskogo st, 1/2.

Tel.: (3852) 689800.

E-mail: xyzan@yandex.ru

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

Authors' information

Kudinova Irina Yurievna, Candidate of Medical Sciences, Haematologist, Regional Clinical Hospital, Barnaul.

656045, Barnaul, Lyapidevskogo st, 1/2.

Tel.: 8 905 989 76 62

E-mail: kafedra_t@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7273-8771>

Trukhina Dina Anatolievna, Doctor, Laboratory of Hemostasis Pathology, Regional Clinical Hospital, Barnaul.

656045, Barnaul, Lyapidevskogo st, 1/2.

Tel. 8 605 989 94 02.

E-mail: dina.truhina@yandex.ru.

<https://orcid.org/0000-0002-9504-3876>

Поступила в редакцию 14.10.2021

Принята к публикации 12.11.2021

Для цитирования: Момот А.П., Кудинова И.Ю., Трухина Д.А. Проблемные вопросы, связанные с определением уровня D-димера и стандартизацией оценки данного маркера при внутрисосудистом свертывании крови. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 88-94.

Citation: Momot A.P., Kudinova I.Yu., Trukhina D.A. Challenges Related to the measurement of D-dimer level and standardization of the evaluation of this marker in intravascular coagulation. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 88-94. (In Russ.)

УДК 615.373:578.834.1(470)

DOI 10.31684/25418475-2021-4-95

ПРЕДПОСЫЛКИ ФОРМИРОВАНИЯ ГОТОВНОСТИ К ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ЖИТЕЛЕЙ РОССИИ

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург

Сорокин М.Ю.¹, Лутова Н.Б.¹, Мазо Г.Э.¹, Касьянов Е.Д.¹,
Рукавишников Г.В.¹, Макаревич О.В.¹, Хобейш М.А.¹

С целью выявления социально-психологических параметров и особенностей психологических реакций на пандемию, способных определять готовность к вакцинации от COVID-19 проведён онлайн-опрос. Анкета включала вопрос о готовности вакцинироваться, шкалу психологического стресса PSM-25 и оригинальный опросник для выявления структуры опасений, связанных с пандемией. В обследованной выборке отношение к вакцинации среди респондентов было распределено в долях: 38% – готовых вакцинироваться, 44% – высказывавших сомнения, 18% – не готовых. Для формирования рационального отношения к вакцинации как способу профилактики заражения новой коронавирусной инфекцией протективной была устойчивость респондентов в отношении страхов о недоступности специального лечения COVID-19, возможных тяжёлых социальных последствиях пандемии, дефиците лекарств в свободной продаже.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, пандемия, COVID-19, вакцина, общественное здоровье, тревога, поведение, связанное со здоровьем

PREREQUISITES OF WILLINGNESS TO ACCEPT A COVID-19 VACCINE AMONG THE RUSSIAN POPULATION

¹V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia
M.Yu. Sorokin¹, N.B. Lutova¹, G.E. Mazo¹, E.D. Kasyanov¹, G.V. Rukavishnikov¹, O.V. Makarevich¹,
M.A. Khobeysh¹

To identify socio-psychological parameters and characteristics of psychological reactions to a pandemic that can determine the readiness for vaccination against COVID-19, an online survey was conducted. The questionnaire included a question on readiness to vaccinate, a psychological stress scale PSM-25, and an original questionnaire to identify the structure of fears associated with a pandemic. The attitude to vaccination was distributed in shares: 38% of respondents who were ready to be vaccinated, 44% who expressed doubts, 18% who were not ready. In 47.3% of the sample, the stress level exceeded the threshold value of average intensity. In order to form a rational attitude to vaccination as a way of preventing infection with a new coronavirus infection, the respondents' resistance to fears about the unavailability of special treatment for COVID-19, possible severe social consequences of the pandemic, and a shortage of drugs in the free market was protective.

Keywords: coronavirus infection, pandemic, COVID-19, vaccines, public health, anxiety, health behavior

Объявленная Всемирной организацией здравоохранения пандемия новой коронавирусной инфекции с марта 2020 года определяет экстраординарные условия жизни населения всех стран мира. Беспрецедентные угрозы, связанные с распространением COVID-19, стали причиной ускоренной разработки целого спектра вакцинных препаратов, с внедрением которых в медицинскую практику принято связывать надежду на преодоление кризиса здравоохранения и снижение заболеваемости коронавирусной инфекцией. Научным медицинским сообществом всего в течение полугода были подготовлены и предложены жителям Европы, Азии, Северной и Южной Америк более 5 препаратов-кандидатов для широкомасштаб-

ной иммунизации, которые к декабрю 2020 года находятся на завершающих стадиях исследования и получили разрешение для медицинского применения по упрощённой схеме в целом ряде стран, поскольку содействие вакцинации во время пандемии имеет первостепенное значение для общественного здравоохранения [14].

Однако готовность населения к вакцинации, кажущаяся рациональной в ситуации пандемии смертельно опасной инфекции, не повсеместна, и в России может быть ниже, чем во многих других странах [11]. Одной из наиболее известных теорий, объясняющей поведение в отношении здоровья, является модель убеждений о здоровье (health belief model). Она постулирует, что поведение предсказывается шестью конструк-

тами: восприимчивость к риску; серьезность риска; преимущества, связанные с действиями; препятствия к действию; самоэффективность и сигналы к действию [8]. Основанные на данной модели исследования демонстрировали противоречивые результаты влияния переменных на формирование связанного со здоровьем поведения [7,9]. Тем не менее, ее использование позволило выделить семь когнитивных факторов, способствующих вакцинации, и шесть когнитивных барьеров [13]. Важно учитывать, что эти факторы могут модифицироваться в случае хронической стрессовой реакции населения на фоне противоэпидемических ограничений [12] и изменения социально-экономических условий повседневной жизни даже у высоко квалифицированных специалистов [4]. Например, известно, что психологический стресс прежде всего способствует распространению наивного оптимизма, эзотерического, а не реалистического мышления [2] и может провоцировать поведенческие отклонения в разных социальных группах [15]. При этом даже в обычных условиях рациональное поведение в отношении здоровья не является безусловно преобладающим [3]. Все это определяет важность выявления мотивационных факторов, наиболее влияющих на формирование эффективного защитного поведения у широких слоев населения [6] и привлечение их к вакцинации.

Гипотеза исследования: готовность к вакцинации от COVID-19 у жителей России определяется не только прагматичными мотивами защиты от заболевания, но также их социально-психологическими параметрами и особенностями психологической реакции на пандемию.

Цель: выявить особенности психологической реакции на пандемию (стресса, структуры тревожных переживаний) и социально-демографические характеристики у респондентов онлайн-опроса, имеющих различные установки в отношении вакцинации против COVID-19.

Материал и методы

С 7 декабря 2020 года по 8 января 2021 года, в рамках многоэтапного исследования структуры психологических реакций населения в период пандемии COVID-19, в течение первого месяца, когда жители России получили возможность активной иммунизации против коронавируса, респондентам в форме онлайн анкетирования было предложено ответить на вопрос о готовности вакцинироваться. Взаимоисключающими вариантами ответа были: 1) да, любой вакциной; 2) да, только импортной вакциной (отечественным не доверяю); 3) сомневаюсь из-за страха нежелательных / неизвестных эффектов; 4) нет, уже переболел/-ла COVID-19 или выявлены антитела; 5) категорически нет. На-

ряду с этим, на основе самоотчетов, собирались социо-демографические и анамнестические данные, а также респонденты заполняли шкалу психологического стресса PSM-25 [1] и оригинальный опросник для выявления структуры опасений, связанных с пандемией. В последнем по 4-балльной шкале Лайкерта предлагалось оценить степень согласия с одним из десяти сюжетов опасений, связанных с пандемией, либо описать собственные причины для волнения.

Критериям включения были: 1) способность читать и понимать русский язык; 2) положительный ответ на вопрос о добровольном информированном согласии респондентов на прохождение онлайн-анкетирования, который открывал доступ к формам опроса; ссылка на анкету распространялась через социальные сети и информационные каналы (см. Благодарности).

Критерии не включения: 1) не полностью заполненные формы онлайн анкеты; 2) отказ от участия в опросе на любом из его этапов.

Использованы платформа для проведения онлайн опросов Google Forms и пакет статистических программ SPSS 16. Проводили дисперсионный анализ с помощью ANOVA, критериев Краскелла-Уоллиса и Манна-Уитни, χ^2 -Пирсона; подсчет размера эффектов по Cohen's d и Cramer's V. Ответы от участников исследования, которые сообщали о наличии у них антител / перенесенного COVID-19, исключались из статистического анализа факторов готовности к активной иммунизации. Респондентами, подверженными дистрессовой реакции на пандемию считали тех, чей суммарный показатель шкалы психологического стресса превосходил пороговое значение в 100 баллов (стресс средней или высокой интенсивности). Наличие отдельного сюжета опасения в отношении пандемии фиксировали в случаях, когда степень согласия с описанием страха респондент оценивал в балле, равном или превосходящем медианный показатель по данному вопросу в общей выборке.

Соблюдение этических стандартов: соответствие всех этапов исследования Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (2013) было подтверждено Независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Все участники дали добровольное информированное согласие на участие и обработку персональных данных перед включением в исследование.

Результаты и обсуждение

Обследован 131 респондент. В том числе мужчин – 28, женщин - 103, проживающих в 13 городах России с численностью населения свыше 1-го миллиона человек (44% выборки), крупных городах (33%), а также малых горо-

дах и сельской местности (23%). Средний возраст участников исследования составил 34 ± 14 лет. Не состоящими в стабильных отношениях были 45%, разведёнными или вдовствующими – 12%, проживающими в гражданском браке – 9%, в зарегистрированном браке – 34%. Высшее образование имели 59% респондентов, неоконченное высшее – 23%, профессиональное – 11%, среднее – 7%. По роду занятости доля безработных составила 16%, обучающихся – 25%, занятых в государственном секторе – 40%, в частном – 19%; из них медработников – 26%.

Около трети участников исследования (36%) сообщили о субъективном ухудшении их материального положения на фоне развития пандемии, 8% затруднились с ответом на этот вопрос. Соматическую отягощённость по заболеванию в одной из предложенных групп патологии (лёгочные, неврологические, желудочно-кишечные и сердечно-сосудистой, эндокринной, мочеполовой систем) имели 36% респондентов, по двум и более группам заболеваний – 22%. Помимо этого, 19% обследованных имели в прошлом диагностированное врачом психическое расстройство (преимущественно аффек-

тивная патология). Более половины участников исследования (62%) контактировали с инфицированными коронавирусом людьми, и лишь 6% считали, что такого контакта у них не было. При этом 30% респондентов указали, что сами перенесли COVID-19, а 4% ранее были в связи с этим госпитализированы.

Особенности реакции на пандемию. Средний показатель шкалы PSM-25 в выборке составил 96.8 (стандартное отклонение 29.9) баллов, причём у 47.3% выборки уровень стресса превышал пороговое значение средней интенсивности (≥ 100 баллов). Частота выявления повышенного уровня стресса не различалась между мужчинами и женщинами, лицами с различным уровнем образования и трудовой занятостью, соматической отягощённостью и вероятностью контакта с SARS-CoV-2. При этом более склонными к стрессовому типу реакции на пандемию были респонденты молодого возраста, а также те, кто не был уверен в стабильности своего материального положения в ходе пандемии и имел в прошлом диагностированное психическое расстройство (табл.1).

Таблица 1

Факторы, связанные с изменением уровня стресса

Table 1

Factors related to changes in psychological stress level

| | | N | Mean (S.D.) | Критерий значимости; размер эффекта / Statistical significance; effect size |
|---|---|-----|---------------|---|
| Возраст (лет) / Age (in years) | ≤30 | 67 | 104,7* (27,3) | Mean Difference=21,2 p=0,001; Cohen`s d=0,8 |
| | 31-40 | 21 | 98,4 (33,9) | |
| | ≥41 | 43 | 83,6* (27,9) | |
| Семейный статус / Marital status | одинокие / single | 59 | 104,3* (29,1) | Mean Difference=17,1 p=0.036; Cohen`s d=0.6 |
| | разведённые; вдовствующие / divorced; widowed | 15 | 90,7 (31,3) | |
| | незарегистрированный брак / common-law marriage | 12 | 103,6 (21,8) | |
| | зарегистрированный брак / legal marriage | 45 | 87,1* (30,2) | |
| Материальное положение в пандемию / Financial situation during the pandemic | не изменилось / not changed | 72 | 88,6* (30,1) | Mean Difference=17,1 p=0.036; Cohen`s d=0.6 |
| | затрудняюсь ответить / unsure | 13 | 107,4 (29,0) | |
| | ухудшилось / worsened | 46 | 106,5* (26,4) | |
| Психическое расстройство / Mental disorder | есть / yes | 25 | 114,7* (23,2) | t=3,47 p=0.001; Cohen`s d=0.8 |
| | нет / no | 106 | 92,5* (29,9) | |

Примечание: * – статистически значимые различия между группами

Note: * – statistically significant group differences

Перечень и распространённость зафиксированных тревожных переживаний о пандемии представлены на рис. 1. Преобладающим во всей выборке был страх за близких, наименее распространёнными – опасения в связи с риском изоляции и дефицита средств инди-

видуальной защиты. Особый профиль имели опасения за собственную жизнь и невозможность вести привычный образ жизни – с двумя пиками распространённости для интенсивного и слабого страха соответственно.

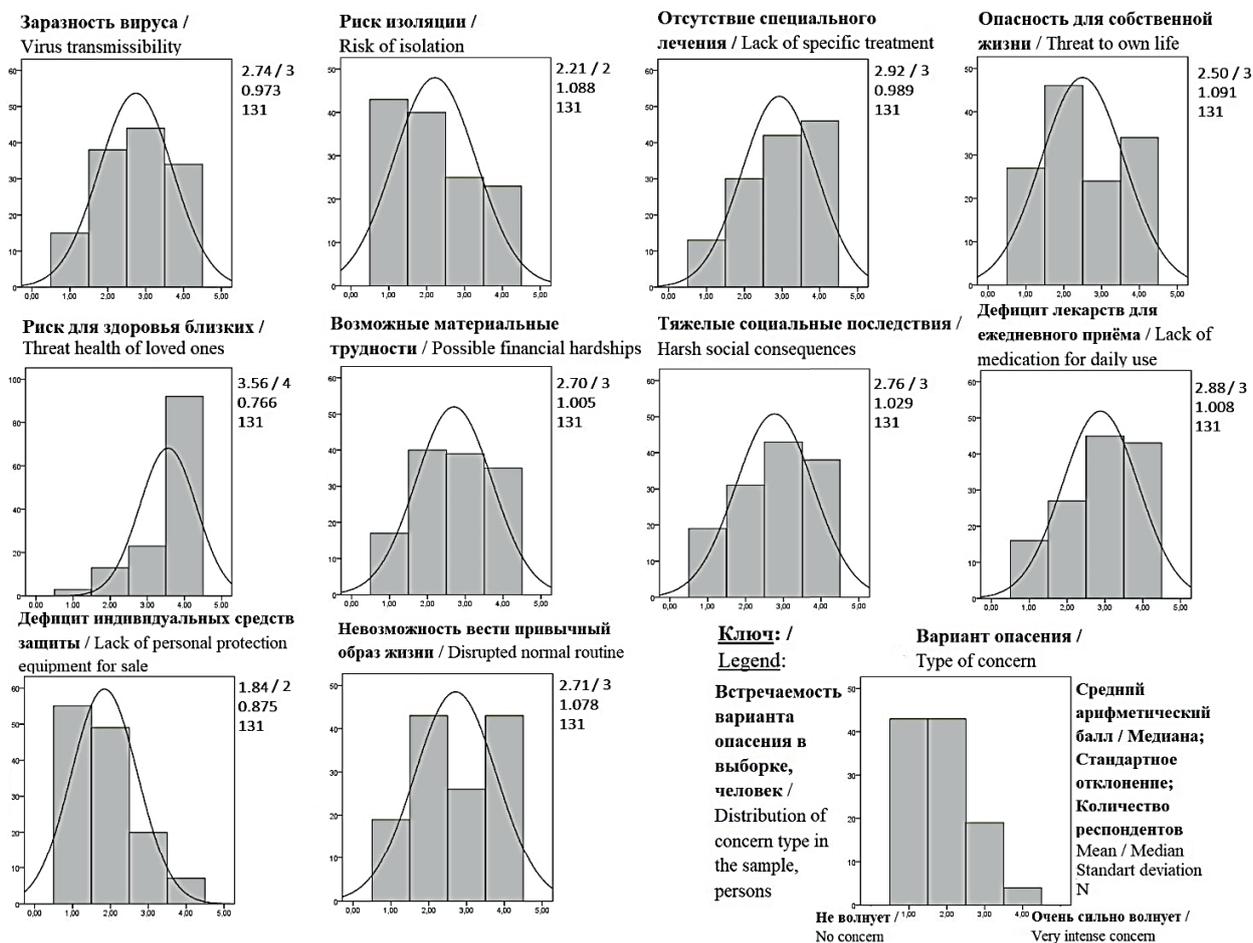


Рисунок 1 - Распространённость тревожных переживаний, связанных с пандемией COVID-19
 Figure 1 - Prevalence of Concerns Associated with the COVID-19 pandemic

Установки в отношении вакцинации. Примечательно, что готовность вакцинироваться значительно различалась в зависимости от пола респондентов: мужчины чаще положительно относились к вакцинации, в то время как женщины в половине случаев высказывали сомнения по поводу активной иммунизации.

Готовность использовать вакцинацию в качестве защиты от заболевания чаще встречалась у лиц, не склонных переживать из-за риска для собственной жизни в связи с пандемией. Сомнения относительно применения вакцины – у склонных опасаться за жизнь и доступность средств индивидуальной защиты в свободной продаже. Активное отрицание вероятности использования вакцины было наиболее характерно вновь респондентам, не склонным волноваться о риске для собственной жизни (табл. 2). Иных закономерностей, в том числе по уровню образования и виду трудовой занятости, сома-

тической отягощённости респондентов, а также факторам, связанным с формированием стрессового типа реакции на пандемию (возраст, семейный статус, материальное положение и отягощённость психическими расстройствами), выявлено не было.

Согласие на иммунизацию с применением любого препарата было характерно лицам, демонстрировавшим нормальные показатели шкалы стресса, не склонным к опасениям из-за отсутствия специального лечения COVID-19, тяжёлых социальных последствий пандемии или возможного дефицита лекарств, необходимых для ежедневного приёма. Напротив, средние и высокие показатели психологического стресса были ассоциированы с готовностью использовать лишь импортную вакцину без специфической связи с чрезмерными страхами по поводу пандемии (табл. 2).

Таблица 2

Различия в отношении к вакцинации среди групп с разными демографическими и психологическими особенностями

Table 2

Differences in COVID-19 vaccine acceptance in groups of respondents with variable demographics and psychological features

| Факторы отношения к вакцинации / Factors associated with vaccine acceptance | Готовность вакцинироваться против COVID-19 / COVID-19 vaccine acceptance | | | | Критерий значимости; размер эффекта / Statistical significance; effect size | |
|---|--|----------------------------|----------------|--------|---|---|
| | Да / Agree | Сомневаюсь / Having doubts | Нет / Disagree | | | |
| Пол / Sex | мужской / male | 64,0%* | | 24,0% | 12,0% | $\chi^2=9,4$ df=2 p=0,009; Cramer's V=0.3 |
| | женский / female | 30,1% | | 49,4%* | 20,5% | |
| Риск для собственной жизни / Threat to the own life | страх есть / having concern | 36,8% | | 49,4%* | 13,8% | $\chi^2=9,1$ df=2 p=0,01; Cramer's V=0.3 |
| | отсутствие страха / no concern | 42,9%* | | 19,0% | 38,1%* | |
| Дефицит средств индивидуальной защиты / Lack of protection equipment | страх есть / having concern | 38,7% | | 51,6%* | 9,7% | $\chi^2=8,4$ df=2 p=0,002; Cramer's V=0.3 |
| | отсутствие страха / no concern | 37,0% | | 32,6% | 30,4% | |
| Любой вакциной / Any vaccine | Готовность вакцинироваться препаратами разных производителей / Acceptance of different vaccine producers | | | | | |
| | Только импортной вакциной / Only foreign vaccine | | | | | |
| Уровень стресса / Psychological stress level | нормальный / normal | 84,2%* | 15,8% | - | - | $\chi^2=6,6$ df=1 p=0,01; Cramer's V=0.4 |
| | средний и высокий / medium and high | 45,5% | 54,5% | - | - | |
| Отсутствие специального лечения / Lack of specific treatment for COVID-19 | страх есть / having concern | 50,0% | 50,0% | - | - | $\chi^2=5,5$ df=1 p=0,02; Cramer's V=0.4 |
| | отсутствие страха / no concern | 86,7%* | 13,3% | - | - | |

| | | | | | | |
|--|--------------------------------|--------|-------|----|----|---|
| Тяжёлые социальные последствия / Harsh social consequences | страх есть / having concern | 51,9% | 48,1% | - | - | $\chi^2=4,6$ df=1 p=0,03; Cramer's V=0.3 |
| | отсутствие страха / no concern | 85,7%* | 14,3% | - | - | |
| Отсутствие лекарств в свободной продаже / Lack of medications available for sale | страх есть / having concern | 46,2% | 53,8% | - | - | $\chi^2=9,1$ df=1 p=0,003; Cramer's V=0.5 |
| | отсутствие страха / no concern | 93,3%* | 6,7% | - | - | |
| Всего человек / Number of respondents | | 26 | 15 | 47 | 20 | - |

Примечание: * - частоты, существенно отличающиеся от случайного распределения

Note: * - frequencies substantially different from the random assignment

Заключение

В обследованной выборке отношение к вакцинации среди респондентов было распределено в долях: 38% - готовых вакцинироваться, 44% - высказывавших сомнения, 18% - не готовых. Эти пропорции в значительной степени совпали с данными телефонного опроса в августе 2020 года об отношении россиян к единственному доступному на тот момент иммунному препарату Гам-КОВИД-Вак (проведён Фондом общественное мнение среди 1094 респондентов). Скорее хорошее качество препарата отмечали 43%, затруднились ответить - 43%, скорее плохое качество предполагали 14% респондентов [5].

Впервые получены данные о специфической взаимосвязи социальных, анамнестических, психологических характеристик жителей России и формирования готовности к вакцинации против коронавируса. Экстраординарные условия пандемии связаны с широким спектром адаптационных реакций населения, но их дистрессовый тип характерен лишь некоторым группам населения: лицам молодого возраста, а также тем, кто не уверен в стабильности своего материального положения в ходе пандемии и имел в прошлом диагностированное психическое расстройство. Однако у этих категорий населения психологический стресс не был связан с особенностями отношения к вакцинации.

Более негативное отношение и сомнения по поводу активной иммунизации против COVID-19 было характерно женщинам. Отсутствие у респондентов страха за свою жизнь, ассоциированного с пандемией, играло неоднозначную роль среди мотивов поведения, связанного со здоровьем: оно сочеталось как с полным отказом от вакцинопрофилактики, так и с готовностью к применению вакцины

в разных подгруппах выборки. Наличие выраженных опасений из-за риска для жизни и возможного дефицита средств индивидуальной защиты было ассоциировано с сомнениями в отношении вакцинации, что не подтверждает данные о значении восприимчивости риска заболевания [10] для профилактической иммунизации.

При том, что 3-ю фазу клинических испытаний по упрощённой схеме прошли все разрешённые к использованию вакцинные препараты, фактором избирательно положительного отношения к импортным препаратам явилось наличие среднего или высокого показателей психологического стресса у респондентов. Это может отражать восприятие барьеров в рамках модели веры в здоровье [10], уровень доверия регуляторным органам [11], а также быть связано с ригидными убеждениями населения и поставщиков медицинских услуг [13]. Напротив, для формирования рационального отношения к вакцинации как способу профилактики заражения новой коронавирусной инфекцией протективным было отсутствие чрезмерных опасений, искажающих когнитивные механизмы принятия решений. Устойчивость респондентов в отношении страхов о недоступности специального лечения COVID-19, возможных тяжёлых социальных последствиях пандемии, дефиците лекарств в свободной продаже – была ассоциирована с готовностью использовать любой вакцинный препарат.

Знания о специфических предпосылках для формирования готовности к вакцинации и факторах опасений перед иммунизацией необходимо использовать при выстраивании глобальных стратегий коммуникации органов здравоохранения с населением. Существенным для уменьшения барьеров, связанных с вакци-

нацией, является соблюдение баланса между диспозиционным беспокойством населения в связи с текущей пандемией, а также проведением работы, направленной на усиление самоэффективности и автономной мотивации человека в отношении здоровья – в рамках информирования как широких слоев населения, так и квалифицированного индивидуального консультирования специалистами здравоохранения.

Благодарности: Российскому Обществу Психиатров, Совету молодых учёных НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, а также просветительскому portalу «Психиатрия & Нейронауки».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциальных конфликтов интересов.

Список литературы:

1. Водопьянова Н. Е. Психодиагностика стресса. СПб.: Питер, 2009; 336 с.
2. Ениколопов С.Н., Бойко О.М., Медведева Т.И., Воронцова О.Ю., Казьмина О.Ю. Динамика психологических реакций на начальном этапе пандемии COVID-19. Психолого-педагогические исследования. 2020;2(12):108–126. doi:10.17759/psyedu.2020120207
3. Рассказова Е. И., Тхостов А. Ш. Апробация методик диагностики локуса контроля причин болезни и лечения и самоэффективности в отношении лечения. Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология». 2016;1(9):71–83. doi: 10.14529/psy160108
4. Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Руквишников Г.В., Макаревич О.В., Незнанов Н.Г., Лутова Н.Б., Мазо Г.Э. Популяционное исследование психического здоровья медработников России: факторы дистресса, ассоциированного с пандемией COVID-19. Социальная и клиническая психиатрия. 2021;1:49-58
5. Рейнюк А. Вакцина от COVID-19 – мнение россиян и медицинских работников. Обзор Проекта корона ФОМ. 2020;42.
6. Bendau A., Plag J., Kunas S., Wyka S., Ströhle A., Petzold M.B. Longitudinal changes in anxiety and psychological distress, and associated risk and protective factors during the first three months of the COVID-19 pandemic in Germany. *Brain Behav.*, 2020, p. e01964. doi:10.1002/brb3.1964
7. Carpenter C.J. A meta-analysis of the effectiveness of health belief model variables in predicting behavior. *Health Common.* 2010;25(8):661-669. doi:10.1080/10410236.2010.521906
8. Champion V., Skinner C.S. The health belief model: In: Glanz K., Rimer B., Viswanath K., editors *Health behavior and health education*.4. San Francisco, CA: Jossey-Bass. 2008:45-65.

9. Harrison J.A., Mullen P.D., Green L.W. A meta-analysis of studies of the health belief model with adults. *Health Educ Res.* 1992;7(1):107-116. doi: 10.1093/her/7.1.107

10. Jones C.L., Jensen J.D., Scherr C.L., Brown N.R., Christy K., Weaver J. The health belief model as an explanatory framework in communication research: exploring parallel, serial, and moderated medication. *Health Common.* 2015;30(6):566-576. doi: 10.1080/10410326.2013.873363

11. Lazarus J.V., Ratzan S.C., Palayew A. et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. *Nat Med.* 2020, 20 October 2020. doi: 10.1038/s41591-020-1124-9

12. Nekliudov N.A., Blyuss O., Cheung K.Y., Petrou L., Genuneit J., Sushentsev N., Levadnaya A., Comberati P., Warner J.O., Tudor-Williams G., Teufel M., Greenhawt M., Galvin A.D., Munblit D. Excessive Media Consumption About COVID-19 is Associated With Increased State Anxiety: Outcomes of a Large Online Survey in Russia. *J Med Internet Res.* 2020;22(9):p e20955 doi: 10.2196/20955

13. Nowak G.J., Sheedy K., Bursey K., Smith T.M., Basket M. Promoting influenza vaccination: analysis from a qualitative meta-analysis of 14-years of influenza-related communications research by U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). *Vaccine.* 2015;33(2):2741-2756. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.064

14. Scherr C. L., Jensen J. D., Christy K. Dispositional pandemic worry and the health belief model: promoting vaccination during pandemic events *J. Public Health (Oxf).* 2017;39(4):e242-e250. doi:10.1093/pubmed/fdw101

15. Usher K., Jackson D., Durkin J., Gyamfi N., Bhullar N. Pandemic-related behaviours and psychological outcomes; A rapid literature review to explain COVID-19 behaviours. *Int J Ment Health Nurs.* 2020;29(6):1018-1034. doi.org/10.1111/inm.12790

References

1. Vodopjanova N.E. Psychodiagnostics of stress. SPb.: Piter. 2009; 336 s. (In Russ.)
2. Enikolopov S.N., Boyko O.M., Medvedeva T.I., Vorontsova O.U., Kazmina O.U. Dynamics of Psychological Reactions at the Start of the Pandemic of COVID-19. *Psikhologopedagogicheskie issledovaniya = Psychological-Educational Studies.* 2020;12(2):108–126. (In Russ.) doi:10.17759/psyedu.2020120207
3. Rasskazova E.I., Tkhostov A.Sh. Validation of Illness and Treatment-Related Locus of Control Scale and Treatment-Related Self-Efficacy Scale. *Bulletin of the South Ural State University. Ser. Psychology.* 2016;9(1):71-83. (In Russ.) doi: 10.14529/psy160108
4. Sorokin M.Yu., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Makarevich O.V., Neznanov N.G., Lutova N.B., Mazo G.E. A population study of

mental health in Russian medical workers: factors of distress associated with COVID-19 pandemic

Social'naja i klinicheskaja psihiatrija. 2021;1:49-58 (In Russ.)

5. Reynyuk A. Vaccine against COVID-19 - the opinion of Russians and medical workers. Overview of the CoronaFOM Project. 2020; 42. (In Russ.)

6. Bendau A., Plag J., Kunas S., Wyka S., Ströhle A., Petzold M.B. Longitudinal changes in anxiety and psychological distress, and associated risk and protective factors during the first three months of the COVID-19 pandemic in Germany. Brain Behav., 2020;p. e01964. doi:10.1002/brb3.1964

7. Carpenter C.J. A meta-analysis of the effectiveness of health belief model variables in predicting behavior. Health Common. 2010;25(8):661-669. doi:10.1080/10410236.2010.521906

8. Champion V., Skinner C.S. The health belief model: In: Glanz K., Rimer B., Viswanath K., editors Health behavior and health education.4. San Francisco, CA: Jossey-Bass. 2008:45-65.

9. Harrison J.A., Mullen P.D., Green L.W. A meta-analysis of studies of the health belief model with adults. Health Educ Res. 1992;7(7):107-116. doi: 10.1093/her/7.1.107

10. Jones C.L., Jensen J.D., Scherr C.L., Brown N.R., Christy K., Weaver J. The health belief model as an explanatory framework in communication research: exploring parallel, serial, and moderated medication. Health Common. 2015;30(6): 566-576. doi: 10.1080/10410326. 2013.873363

11. Lazarus J.V., Ratzan S.C., Palayew A. et al. A global survey of potential acceptance of a COVID-19 vaccine. Nat Med. 20 October 2020. doi: 10.1038/s41591-020-1124-9

12. Nekliudov N.A., Blyuss O., Cheung K.Y., Petrou L., Genuneit J., Sushentsev N., Levadnaya A., Comberati P., Warner J.O., Tudor-Williams G., Teufel M., Greenhawt M., Galvin A.D., Munblit D. Excessive Media Consumption About COVID-19 is Associated With Increased State Anxiety: Outcomes of a Large Online Survey in Russia. J Med Internet Res. 2020;22(9):p e20955

doi: 10.2196/20955

13. Nowak G.J., Sheedy K., Burse K., Smith T.M., Basket M. Promoting influenza vaccination: analysis from a qualitative meta-analysis of 14-years of influenza-related communications research by U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine. 2015;33(2):2741-2756.

doi: 10.1016/j.vaccine. 2015.04.064

14. Scherr C. L., Jensen J. D., Christy K. Dispositional pandemic worry and the health belief model: promoting vaccination during pandemic events J. Public Health (Oxf). 2017;39(4):e242-e250. doi:10.1093/pubmed/fdw101

15. Usher K., Jackson D., Durkin J., Gyamfi N., Bhullar N. Pandemic-related behaviours and

psychological outcomes; A rapid literature review to explain COVID-19 behaviours. Int J Ment Health Nurs. 2020;29(6):1018-1034. doi.org/10.1111/inm.12790

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Сорокин Михаил Юрьевич, к.м.н., ученый секретарь, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, г. Санкт Петербург.

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Тел.: +78126700232; +79533462868

E-mail: m.sorokin@list

<https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>

Информация об авторах

Лутова Наталия Борисовна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, г. Санкт Петербург.

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

E-mail: lutova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9481-7411>

Мазо Галина Элевна, д.м.н., заместитель директора по инновационному научному развитию, главный научный сотрудник и научный руководитель отделения трансляционной психиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, г. Санкт Петербург.

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

E-mail: galina-mazo@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7036-5927>

Касьянов Евгений Дмитриевич, аспирант, младший научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, г. Санкт Петербург.

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

E-mail: ohkasyan@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Рукавишников Григорий Викторович, к.м.н., старший научный сотрудник отделения трансляционной психиатрии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, г. Санкт Петербург.

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

E-mail: grigory_v_r@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Макаревич Ольга Владимировна, младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург.

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

E-mail: lysska@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6058-8289>

Хобейш Мария Александровна, младший научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург.

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

E-mail: mariakhobeysh@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8860-986X>

Contact information

Author responsible for correspondence: Mikhail Sorokin, Candidate of Medical Sciences, Scientific Secretary, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg.

192019, St. Petersburg, 3, Bekhtereva str.

Тел.: +78126700232; +79533462868

E-mail: m.sorokin@list

<https://orcid.org/0000-0003-2502-6365>

Authors' information

Natalia B. Lutova, Doctor of Medical Sciences, Chief Scientific Associate, Head of the Department of integrative Pharmaco-Psychotherapy for Patients with Mental Disorders, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg.

192019, St. Petersburg, 3 Bekhterev St.

E-mail: lutova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9481-7411>

Galina E. Mazo, Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Innovative Scientific Development, Chief Researcher and Scientific Director of the Department of Translational Psychiatry, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg.

192019, St. Petersburg, 3, Bekhterev St.

E-mail: galina-mazo@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7036-5927>

Evgeny Kasyanov, Postgraduate student, Junior Researcher, Department of Translational Psychiatry, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg.

192019, St. Petersburg, 3 Bekhtereva St.

E-mail: ohkasyan@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4658-2195>

Grigory Rukavishnikov, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Department of Translational Psychiatry, V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg.

192019, St. Petersburg, 3, Bekhterev St.

E-mail: grigory_v_r@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5282-2036>

Olga Makarevich, Junior Researcher, Department of Integrative Pharmaco-Psychotherapy for Patients with Mental Disorders, Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg.

192019, St. Petersburg, 3 Bekhterev St.

E-mail: lysska@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6058-8289>

Maria Khobeish, Junior Researcher, Department of Integrative Pharmaco-Psychotherapy for Patients with Mental Disorders, V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St. Petersburg.

192019, St. Petersburg, 3 Bekhterev St.

E-mail: mariakhobeysh@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8860-986X>

Поступила в редакцию 19.10.2021

Принята к публикации 08.11.2021

Для цитирования: Сорокин М.Ю., Лутова Н.Б., Мазо Г.Э., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В., Макаревич О.В., Хобейш М.А. Предпосылки формирования готовности к вакцинации против коронавирусной инфекции у жителей России. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 95-103.

Citation: Sorokin M.Yu., Lutova N.B., Mazo G.E., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V., Makarevich O.V., Khobeish M.A.

Prerequisites of willingness to accept a COVID-19 vaccine among the Russian population. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 95-103. (In Russ.)

УДК 616.89-008:616.988

DOI 10.31684/25418475-2021-4-104

ВЛИЯНИЕ СТРЕССОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПСИХИЧЕСКУЮ УСТОЙЧИВОСТЬ У ЛИЦ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Алтайский краевой наркологический диспансер г. Барнаул

Шереметьева И.И.¹, Плотников А.В.¹, Докенова С.В.¹, Петрова Л.А.²

В период пандемии коронавирусной инфекции, в связи с чрезвычайной ситуацией, у людей наблюдаются нарушения в области физического и психического здоровья. Угроза заражения обусловлена прежде всего имеющимися в сознании людей представлениями о вредоносном действии COVID-19 и уровне информированности о ковидной обстановке в данный момент, вызывая стресс и эмоциональные переживания. Для пациентов, с синдромом зависимости от психоактивных веществ эта пандемия может создать дополнительную уязвимость.

Целью исследования является изучение информированности о риске заражения COVID-19 и выявление психогенных расстройств у лиц, проходящих лечение с синдромом зависимости от психоактивных веществ в Алтайском краевом наркологическом диспансере г. Барнаула в период пандемии. Особое внимание уделено выявлению посттравматического стрессового расстройства, депрессии и тревожности.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, психические расстройства, синдром зависимости, травматический стресс.

THE INFLUENCE OF STRESS FACTORS DURING A PANDEMIC OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION ON MENTAL STABILITY IN PERSONS WITH SUBSTANCE DEPENDENCE SYNDROME

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Altai Regional Narcology Dispensary, Barnaul

I.I. Sheremetyeva¹, A.V. Plotnikov¹, S.V. Dokenova¹, L.A. Petrova²

During the pandemic of coronavirus infection, due to an emergency, people experience violations in the field of physical and mental health.

The threat of infection is primarily due to the ideas in people's minds about the harmful effects of COVID-19 and the level of awareness of the COVID situation at the moment, causing stress and emotional experiences.

For patients with substance dependence syndrome, this pandemic creates additional vulnerability.

The current study studies the awareness of the risk of COVID-19 infection and the identification of psychogenic disorders in persons undergoing treatment with substance dependence syndrome in the Altai Regional Narcological Dispensary in the city of Barnaul during a pandemic.

Particular attention is paid to the identification of post-traumatic stress disorder, depression and anxiety.

Keywords: new coronavirus infection, mental disorders, addiction syndrome, traumatic stress.

В период пандемии новой коронавирусной инфекции, в связи с чрезвычайной ситуацией, у людей наблюдаются нарушения в области физического и психического здоровья [1]. По мнению многих авторов, изучающих воздействие пандемии на человека, ситуация в области общественного здравоохранения имеет международное значение, ставит под угрозу психологическую устойчивость, влияет на глобальное психическое здоровье [2].

Угроза заражения обусловлена прежде всего имеющимися в сознании людей представ-

лениями о вредоносном действии COVID-19 и уровнем информированности об эпидемической ситуации в данный момент, вызывая стресс и эмоциональные переживания. В статье журнала «Психология, Здоровье и Медицина», опубликованного в интернете в марте 2020 года, авторы уделяют большое внимание стрессовой ситуации. По их мнению, эмоциональная реакция, вызванная стрессом, представляет собой серию сопутствующих эмоциональных переживаний, приводящих людей в негативное

эмоциональное состояние, такое как депрессия, тревога, паника, разочарование или страх.

В качестве основных поведенческих изменений, вызванных стрессом, можно назвать беспокойство, невнимательность, снижение способности решать проблемы, медлительность действий, частый гнев, чрезмерную дезинфекцию, курение, злоупотребление алкоголем и др. [3]. Авторы других статей также отмечают влияние пандемии на психическое состояние человека: страх заболеть, умереть, беспомощность и стигму, поэтому необходимо срочное и своевременное понимание состояния психического здоровья, чтобы помочь сообществу [4]. Из данных других источников, психологические последствия прошлых эпидемий (тяжелый острый респираторный синдром CoV-1, лихорадка Эбола, ближневосточный респираторный синдром, угроза сибирской язвы), прошлых стихийных бедствий и текущие данные о COVID-19 предполагают многочисленные психологические эффекты после пандемии.

Употребление алкоголя, посттравматическое стрессовое расстройство, тревога, гнев, страх заражения, предполагаемый риск, неуверенность и недоверие - вот лишь некоторые из долгосрочных последствий пандемии COVID-19 [5]. Вследствие того, что мы наблюдаем рост количества случаев заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19, психологическая выносливость становится проблемой, с которой сталкиваются многие люди [4]. Для пациентов с синдромом зависимости от психоактивных веществ эта пандемия может создать дополнительную уязвимость [6].

Целью исследования является изучение информированности о риске заражения COVID-19 и выявление психогенных расстройств у лиц, проходящих лечение с синдромом зависимости от психоактивных веществ в Алтайском краевом наркологическом диспансере г. Барнаула в период пандемии. Особое внимание уделено выявлению посттравматического стрессового расстройства, депрессии и тревожности.

Материалы и методы

Было проанкетировано 60 человек в возрасте от 20 до 60 лет, проходивших лечение в Алтайском краевом наркологическом диспансере г. Барнаула в феврале – августе 2021 г. с диагнозом: Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя.

Синдром зависимости (F 10.2) - 78%, с диагнозом: Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов.

Синдром зависимости (F 15.2) - 22%, с диагнозом: Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением других психостимуляторов.

Исследование проводилось с помощью Миссисипской шкалы ПСТР (гражданский вариант), использовались шкалы тревоги и депрессии Бека, Расчеты производились при помощи программ Microsoft Office Excel 2013, Epi Info 7.2.

Результаты и обсуждение

Было проанализировано 60 анкет, возраст опрошенных находился в диапазоне от 20 до 60 лет. Среди них женщин - 35%, мужчин - 65%, лиц 20-30 лет - 12%, 31-40 лет - 53%, 40-60 лет - 35%. Среди опрошенных пациентов 12,5% имели высшее образование, 43% - среднее специальное, среднее - 42%, неполное среднее - 2,5%. Переболели новой коронавирусной инфекцией 20% исследуемых. Среди родственников пациентов подверглись инфицированию и переболели 40%.

Интернет как источник информации о COVID-19 использовали 36% опрошенных, телевидение использовали 76,6%, газеты – 5%, другие источники – 27%. 25% респондентов утверждают, что вирус оказал влияние на их здоровье, страх летального исхода вследствие влияния COVID-19 испытывали 30%, из них 78% с алкогольным синдромом зависимости. Из опрошенных 40% указали источники заболевания - человек, 25% - воздушно-капельным путем; 25% - не знают, что говорит о низком уровне владения информацией. Депрессия была выявлена у 78 % опрошенных: легкая депрессия 33%, умеренная депрессия 25%, выраженная депрессия 11,6%, тяжелая депрессия 8,4%; тревожность выявлена у 83%, средняя тревожность у 7,5%, выраженная тревожность у 15%, незначительная тревожность у 60,6%, посттравматическое стрессовое расстройство выявлено у 28, 3% исследуемых.

Заключение

Даже по прошествии года с момента завоза COVID-19 на территорию Российской Федерации (далее – РФ) пандемия остаётся одной из самых актуальных проблем не только в РФ, но и в мире в целом. Пандемия COVID-19 затронула все сферы жизни человека. Социальная изоляция, смерть родственников, неизвестность будущего и страх перед болезнью в совокупности явились факторами риска развития психогенных расстройств, а также ухудшения состояния уже при существующих расстройствах психики [7,8]. Результаты показали, что на период с февраля 2021 года вспышки COVID-19 среди лиц, проходящих лечение в Алтайском краевом наркологическом диспансере г. Барнаула, употребляющих психоактивные вещества, 28,3% исследуемых испытывали от умеренного до тяжелого психологического воздействия. Особенности травматического стресса заклю-

чаются в интенсивности переживаний, угрозы заражения, обусловленной имевшимися в сознании людей представлениями о вредоносном действии коронавирусной инфекции и уровнем информированности о «ковидной» обстановке в данный момент. Основными источниками информации по данным исследования о COVID-19, является телевидение и знакомые. Информированность остается низкой. У обследуемых, испытывающих страх летального исхода вследствие влияния COVID-19 и убежденных, что вирус оказал влияние на их здоровье, чаще встречается тревога и депрессия, и выше результаты по шкале ПТСР, что может говорить о психотравмирующем действии сведений средств массовой информации (СМИ). Известно, что лица, страдающие ПТСР, более, чем другие, склонны к разным дезадаптивным формам поведения и у них чаще развивается алкоголизм, наркомания. Такие люди нуждаются в особой социальной и медико-психологической поддержке [9].

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Cuiyan Wang, Riyu Pan, Xiaoyang Wan, Yilin Tan, Linkang Xu, Cyrus S Ho, Roger C Ho. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. 2020 Mar 6;17(5):1729. Int J Environ Res Public Health, doi:10.3390/ijerph17051729.
2. Cuiyan Wang, Riyu Pan, Xiaoyang Wan, Yilin Tan, Linkang Xu, Roger S McIntyre, Faith N Choo, Bach Tran, Roger Ho, Vijay K Sharma, Cyrus Ho. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China, 2020 Jul;87:40-48. Brain Behav Immun, doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.028. Epub 2020 Apr 13
3. Wang Y., Di Y., Ye J., Wei W. Study on the public psychological states and its related factors during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in some regions of china. 2021 Jan;26(1):13-22. Psychology, Health Medicine. Published online. doi: <https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1746817>
4. Alkhamis A.A., Alrashed S.A., Alzunaidi A.A., Almohmed A.S., Aljokhani M.S. The psychological impact of the COVID-19 pandemic on the general population of Saudi Arabia. Compr Psychiatry. 2020 October; 102: 152192. DOI: 10.1016/j.comppsy.2020.152192. Epub 2020 Jul 12.
5. Esterwood E., Said S.A., Psychiatr Q. Past epidemics, natural disasters, COVID19 and mental health: lessons from history as we deal with the present and prepare for the future. 2020 Dec; 91 (4): 1121-1133. DOI: 10.1007 / s11126-020-09808-4.
6. DeJong CAJ, DeJong Verhagen JG, Pols R, Verbrugge CAG, Baldacchino A. The Psychological Impact of Acute COVID-19 on Patients with Substance Use Disorders: We Are All Together. Basic Clin Neurosci. 2020 March-April; 11 (2): 207-216. DOI: 10.32598 / bcn.11.covid19.2543.1. Epub 2020 Apr 28.
7. Бойко О.М., Медведева Т.И., Ениколов 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.
8. Ениколопов 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.
9. Практикум по психологии посттравматического стресса. Тарабрина Н.Т. СПб: Питер, 2001;272-32.

References

1. Cuiyan Wang, Riyu Pan, Xiaoyang Wan, Yilin Tan, Linkang Xu, Cyrus S Ho, Roger C Ho. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. 2020 Mar 6;17(5):1729. Int J Environ Res Public Health, doi:10.3390/ijerph17051729.
2. Cuiyan Wang, Riyu Pan, Xiaoyang Wan, Yilin Tan, Linkang Xu, Roger S McIntyre, Faith N Choo, Bach Tran, Roger Ho, Vijay K Sharma, Cyrus Ho. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China, 2020 Jul;87:40-48. Brain Behav Immun, doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.028. Epub 2020 Apr 13
3. Wang Y., Di Y., Ye J., Wei W. Study on the public psychological states and its related factors during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in some regions of china. 2021 Jan;26(1):13-22. Psychology, Health Medicine. Published online. doi: <https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1746817>
4. Alkhamis A.A., Alrashed S.A., Alzunaidi A.A., Almohmed A.S., Aljokhani M.S. The psychological impact of the COVID-19 pandemic on the general population of Saudi Arabia. Compr Psychiatry. 2020 October; 102: 152192. DOI: 10.1016/j.comppsy.2020.152192. Epub 2020 Jul 12.
5. Esterwood E., Said S.A., Psychiatr Q. Past epidemics, natural disasters, COVID19 and mental health: lessons from history as we deal with the present and prepare for the future. 2020 Dec; 91 (4): 1121-1133. DOI: 10.1007 / s11126-020-09808-4.
6. DeJong CAJ, DeJong Verhagen JG, Pols R, Verbrugge CAG, Baldacchino A. The Psychological Impact of Acute COVID-19 on Patients with

Substance Use Disorders: We Are All Together. *Basic Clin Neurosci.* 2020 March-April; 11 (2): 207-216. DOI: 10.32598 / bcn.11.covid19.2543.1. Epub 2020 Apr 28.

7. 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. (In Russ.)

8. 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. (In Russ.)

9. Tarabrina N.T. Workshop on the psychology of post-traumatic stress. *St. Petersburg;* 2001:272 p.32 (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Плотников Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, 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, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
Тел.: +7 (3852) 566-800
E-mail: rector@agmu.ru

Докенова Светлана Викторовна, аспирант кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
Тел.: +7 9012061027
E-mail: svetlana_stella@mail.ru

Петрова Людмила Анатольевна, врач-нарколог, Алтайский краевой наркологический диспансер, г. Барнаул. 656043, г. Барнаул, ул. Льва Толстого 23

Тел.: +7 9237942939
E-mail: pl_1970a@mail.ru

Contact information

Author responsible for correspondence: Plotnikov Andrey Viktorovich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul 656038, Barnaul, 40 Lenina ave.
Tel.: +79236419317
E-mail: dezinsector@yandex.ru

Authors' information

Sheremetyeva Irina Igorevna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector, Head of the Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul. 656038, Barnaul, 40 Lenina Ave.
Tel.: +7 (3852) 566-800
E-mail: rector@agmu.ru

Dokenova Svetlana Viktorovna, PhD student, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology, Altai State Medical University, Barnaul. 656038, Barnaul, 40 Lenina ave.
Tel.: +7 9012061027
E-mail: svetlana_stella@mail.ru

Petrova Lyudmila Anatolievna, narcologist, Altai Krai Narcological Dispensary, Barnaul. 656043, Barnaul, 23 Lva Tolstogo St.
Tel.: +7 9237942939
E-mail: pl_1970a@mail.ru

Поступила в редакцию 25.09.2021

Принята к публикации 21.10.2021

Для цитирования: Шереметьева И.И., Плотников А.В., Докенова С.В., Петрова Л.А. Влияние стрессогенных факторов в период пандемии новой коронавирусной инфекции на психическую устойчивость у лиц с синдромом зависимости от психоактивных веществ. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 104-107.

Citation: Sheremetyeva I.I., Plotnikov A.V., Dokenova S.V., Petrova L.A. The influence of stress factors during a pandemic of a new coronavirus infection on mental stability in persons with substance dependence syndrome. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 104-107. (In Russ.)

УДК 616-092.9-12-073.7

DOI 10.31684/25418475-2021-4-108

ВЛИЯНИЕ ФЕНАЗЕПАМА НА АМПЛИТУДНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ РИТМОВ ЭЛЕКТРОКОРТИКОГРАММ У КРЫС

¹Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет, г. Санкт-Петербург

²Институт мозга человека им. Н.П. Бехтерева РАН, г. Санкт-Петербург

³Институт трансляционной биомедицины, Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург

⁴Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, г. Санкт-Петербург

Кан А.В.¹, Приходько В.А.^{1,2}, Сысоев Ю.И.^{1,2,3,4}, Оковитый С.В.^{1,2}

Метод фармакоэлектроэнцефалографии (фармако-ЭЭГ) позволяет установить уникальный паттерн влияния разных классов веществ, в том числе и анксиолитических средств, на биоэлектрическую активность головного мозга. Данное исследование было проведено для изучения влияния феназепама на изменение средних амплитуд ритмов электрокортикограмм у крыс. Препарат вводили однократно внутривентрикулярно в дозе 1 мг/кг. В качестве представителя этой фармакологической группы был выбран феназепам, который, вызывая изменения биохимической активности мозга, усиливает ингибирующее действие γ -аминомасляной кислоты на передачу нервных импульсов, стимулируя бензодиазепиновые рецепторы и влияя на миндалевидный комплекс лимбической системы. Действие препарата оценивали методом фармако-ЭЭГ. В результате получили достоверные изменения средних амплитуд, α -, β -низкочастотного-ритма (β -НЧ-ритма), β -высокочастотного-ритма (β -ВЧ-ритма), δ -ритма.

Ключевые слова: электрокортикография, биоэлектрическая активность мозга, анксиолитические средства, доклинические исследования.

EFFECTS OF PHENAZEPAM ON THE AMPLITUDE CHARACTERISTICS OF ELECTROCORTICOGRAM RHYTHMS IN RATS

¹St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy, St. Petersburg

²N.P. Bekhtereva Institute of Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

³Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University, St. Petersburg

⁴I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg

A.V. Kahn¹, V.A. Prikhodko^{1,2}, Yu.I. Sysoev^{1,2,3,4}, S.V. Okovityi^{1,2}

The method of pharmacoelectroencephalography (pharmaco-EEG) allows us to establish a unique pattern of the influence of different classes of substances, including anxiolytic agents, on the bioelectric activity of the brain. This research was conducted to study the effect of phenazepam on the change in the average amplitudes of rhythms on electrocorticograms of rats. The drug was entered once intraperitoneally at a dose of 1 mg/kg. Phenazepam was chosen as a representative of this pharmacological group, which causes changes in the biochemical activity of the brain, enhancing the inhibitory effect of γ -aminobutyric acid on the transmission of nerve impulses, stimulating benzodiazepine receptors and affecting the amygdaloid complex of the limbic system. The effect of the drug was evaluated by the pharmaco-EEG method. This research shows how phenazepam affects the average amplitudes of rhythms on the rat electrocardiogram compared with the background recording. As a result, significant changes in the average amplitudes, α -, β -low-frequency rhythm (β -LF rhythm), β -high-frequency rhythm (β -HF rhythm), δ -rhythm was obtained.

Keywords: electroencephalography, brain electrical activity, anxiolytic agents, preclinical study.

Фармакоэлектроэнцефалография (фармако-ЭЭГ) - это направление, которое изучает воздействие лекарственных средств на центральную нервную систему путем анализа изменений параметров электроэнцефалограмм в ответ на введение вещества и находится на стыке фармакологии и электрофизиологии [1,2]. Использование фармако-ЭЭГ возможно не только в клинических исследованиях для поиска специфических биофизических корреля-

тивов фармакологических эффектов, но и в экспериментальных исследованиях, а также для определения и классификации психотропных веществ. С помощью современных технологий и доступных баз данных метод фармако-ЭЭГ позволяет как идентифицировать класс лекарственного вещества, так и определить спектр его воздействия на определенные нейромедиаторные системы и установить молекулярные мишени вплоть до подтипа рецептора [3]. Та-

ким образом, при введении диазепама, который модулирует активность рецепторов γ -аминомасляной кислоты, наблюдается увеличение мощности β -ритма и регистрируется увеличение амплитуды δ -ритма [4].

Целью данного исследования являлось изучение изменений средних амплитуд ритмов на электроэнцефалограммах крыс после однократного введения феназепама.

Материалы и методы

Эксперименты были выполнены на 6 белых беспородных крысах самцах массой 250–300 г, полученных из ФГУП ПЛЖ “Рапполово” (Ленинградская область).

Кортикографические электроды изготавливали из нихромовой проволоки диаметром 0.5 мм (для регистрирующих и референтного электродов) и диаметром 0.16 мм – для заземляющего электрода.

Перед проведением хирургической манипуляции предварительно животных наркотизировали раствором хлоралгидрата в дозе 400 мг/кг. После подготовки поверхности черепа просверливали отверстия соответствующих диаметров для электродов и фиксирующих винтов). Далее осуществляли имплантацию крысам кортикографических электродов.

Координаты расположения электродов определяли с помощью стереотаксического атласа мозга крысы Paxinos и Watson [Paxinos, 213]. Регистрирующие электроды были равномерно и симметрично распределены по поверхности полушарий головного мозга. Дополнительную фиксацию конструкций в черепе обеспечивали с использованием стоматологической пластмассы Виллакрил С (Zhermack, Италия). После этого ушивали разрез кожи, проводили анти-

септическую обработку швов, а также прилегающей области.

После оперативного вмешательства животных содержали в индивидуальных клетках со свободным доступом к воде и корму в течение всего периода исследования. Сразу после операции для профилактики возникновения инфекции крысам вводили Бициллин-3 (500 ЕД/100 г, внутримышечно). Также во избежание обезвоживания на протяжении первых 3-х дней после операции крысам вводили подкожно физиологический раствор.

Запись электрокортикографической активности у животных осуществляли не ранее, чем через 7 дней после операции с помощью 8-канального энцефалографа Нейрон-Спектр-1 (Нейрософт, Россия. Регистрацию сигнала проводили одновременно с видеорегистрацией поведения в условиях домашней клетки при искусственном освещении. Запись осуществляли на протяжении 2 часов, из которых 30 минут составляла фоновая активность (до введения препарата или физиологического раствора) и 1,5 часа после инъекции. Для дальнейшего анализа отбирали два 60-секундных участка записи: непосредственно перед введением и спустя 20 минут после инъекции. Во время выбранных фрагментов электрокортикограмм животные находились в спокойном бодрствующем состоянии, при отсутствии локомоторной или исследовательской активности, а также груминга или скрэтчинга [5].

Испытуемый препарат вводили внутривентриально. Доза феназепама (ОАО «Новосибхимфарм», Россия) – 1 мг/кг. В качестве контроля вводили физиологический раствор в эквивалентном количестве (0,5 мл).

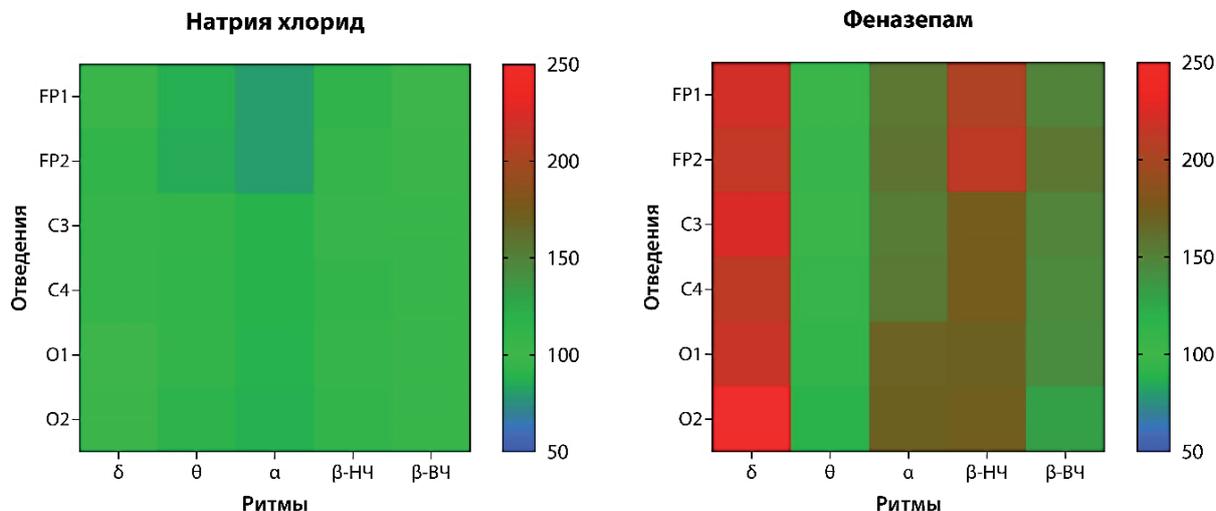


Рисунок 1 - Тепловая карта средних амплитуд ритмов на электроэнцефалограммах крыс, нормализованных относительно фоновой записи, после однократного введения феназепама (1 мг/кг) или натрия хлорида

Результаты

Феназепам в дозе 1 мг/кг увеличивал средние амплитуды α -ритма на 87,1% ($p < 0,01$), β -НЧ-ритма и β -ВЧ-ритма на 98,0% и 27,6% соответственно ($p < 0,01$ в обоих случаях), и δ -ритма на 102,9% ($p < 0,01$) по сравнению с фоновой записью. Также стоит отметить, что введение раствора феназепама не влияло на средние амплитуды θ -ритма в сравнении с фоновой активностью (рис. 1).

Заключение

Введение крысам феназепама в дозе 1 мг/кг привело к увеличению амплитуд δ -, α -, β -НЧ- и β -ВЧ-ритмов, но не влияло на амплитуду θ -ритма. Полученные данные согласуются с тем известным фактом, что в основном транквилизаторы вызывают усиление β -активности.

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. Каркищенко Н.Н. Психонитропизм лекарственных средств. М.: Медицина, 1993. 208 с.
2. Каркищенко Н.Н. Альтернативы биомедицины. Т. 2. Классика и альтернативы фармакотоксикологии. М.: Межакадемическое издательство ВПК, 2007. 448 с.
3. Dimpfel W. Pharmacological modulation of dopaminergic brain activity and its reflection in spectral frequencies of the rat electroencephalogram. *Neuropsychobiology*. 2008;58(3-4):178-186. DOI: 10.1159/000191124
4. Van Lier H., Drinkenburg W.H., Coenen A.M.L. Effects of diazepam and zolpidem on EEG beta frequencies are behavior-specific in rats. *Neuropharmacology*. 2004;47(2):1
5. Hansen IH, Agerskov C, Arvastson L, Bastlund JF, Sørensen HBD, Herrik KF. Pharmacoelectroencephalographic responses in the rat differ between active and inactive locomotor states. *Eur J Neurosci*. 2019 Jul;50(2):1948-1971.

References

1. Karkishchenko N.N. Psychonitropism of drugs. Moscow: Medicine, 1993. 208 p. (In Russ.)
2. Karkishchenko N.N. Alternatives of biomedicine. T. 2. Classics and alternatives of Pharmacotoxicology. Moscow: Interacademic Publishing House VPC, 2007. 448 p. (In Russ.)
3. Dimpfel W. Pharmacological modulation of dopaminergic brain activity and its reflection in spectral frequencies of the rat Electroencephalogram. *Neuropsychobiology*. 2008;58(3-4):178-186. DOI: 10.1159/000191124

4. Van Lier H., Drinkenburg W.H., Coenen A.M.L. Effects of diazepam and zolpidem on EEG beta frequencies are behavior-specific in rats. *Neuropharmacology*. 2004;47(2):1

5. Hansen IH, Agerskov C, Arvastson L, Bastlund JF, Sørensen HBD, Herrik KF. Pharmacoelectroencephalographic responses in the rat differ between active and inactive locomotor states. *Eur J Neurosci*. 2019 Jul;50(2):1948-1971.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Приходько Вероника Александровна, ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета; и.о. младшего научного сотрудника лаборатории направленной внутримозговой доставки препаратов Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, г. Санкт-Петербург.

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

E-mail: kan.alexandra@pharminnotech.com

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. Бехтеревой 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

E-mail: kan.alexandra@pharminnotech.com

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. Бехтеревой РАН, г. Санкт-Петербург 197376, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А
E-mail: Sergey.Okovity@pharminnotech.com

Contact information

Author responsible for correspondence: Prikhodko Veronika Aleksandrovna, Assistant of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy; Acting Associate Scientist of the Laboratory of Directed Intracerebral Drug Delivery, N.P. Bekhtereva Human Brain Institute, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg. 197376, St. Petersburg, Professor Popov St., 14, Lit. A
Тел.: +7 (812) 499-39-00, доб. 3060, +7 (999) 249-65-20
E-mail: veronika.prikhodko@pharminnotech.com

Authors' information

Kahn Alexandra Veniaminovna, Postgraduate Student of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmaceutical Sciences, St. Petersburg
197376, St. Petersburg, Professor Popov St., 14, lit. A
E-mail: kan.aleksandra@pharminnotech.com

Sysoev Yuri Igorevich, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor at the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy; Researcher at the Laboratory of Directed Intracerebral Drug Delivery of the N.P. Bekhtereva Human Brain Institute, Russian Academy of Sciences; Researcher at the Laboratory

of Neuroprostheses at the Institute of Translational Biomedicine, St. Petersburg State University; Senior Researcher at the Laboratory of Neuromodulation of Motor and Visceral Functions at the I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia. I.P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia
197376, St. Petersburg, Professor Popov St., 14, lit. A
E-mail: kan.aleksandra@pharminnotech.com

Okovityy Sergey Vladimirovich, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, St. Petersburg State University of Chemistry and Pharmacy; Head of the Laboratory of Directed Intracerebral Drug Delivery, N.P. Bekhtereva Human Brain Institute, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg.
197376, St. Petersburg, Professor Popov St., 14, Lit. A
E-mail: Sergey.Okovity@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 12.10.2021

Принята к публикации 15.11.2021

Для цитирования: Кан А.В., Приходько В.А., Сысоев Ю.И., Оковитый С.В.

Влияние феназепам на амплитудные характеристики ритмов электрокортикограмм у крыс. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;4(24): 108-111.

Citation: Kahn A.V., Prikhodko V.A., Sysoev Yu.I., Okovityy S.V. Effects of phenazepam on the amplitude characteristics of electrocorticogram rhythms in rats. *Bulletin of Medical Science.* 2021;4(24): 108-111. (In Russ.)

УДК 618.3-008.8-009.24:616-092.9

DOI 10.31684/25418475-2021-4-112

ИЗМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ГАМК- И ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ У ВЗРОСЛОГО ПОТОМСТВА КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ ПОД ДЕЙСТВИЕМ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК

¹Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Музыка Е.А.¹, Перфилова В.Н.¹

Изучено влияние производных ГАМК - сукцикарда 22 мг/кг, салифена 7,5 мг/кг, фенибута 25 мг/кг - и препарата сравнения пантогама 50 мг/день на функционирование ГАМК- и дофаминергической систем 7- и 13-месячного потомства крыс с экспериментальной преэклампсией. Выявлено, что названные соединения ограничивали негативное влияние экспериментальной преэклампсии на нейромедиаторные системы потомства.

Ключевые слова: экспериментальная преэклампсия, потомство, нейромедиаторные системы, производные ГАМК

CHANGES IN THE FUNCTIONING OF THE GABA AND DOPAMINERGIC SYSTEMS IN THE ADULT OFFSPRING OF RATS WITH EXPERIMENTAL PREECLAMPSIA UNDER THE INFLUENCE OF GAMK DERIVATIVES

¹Volgograd State Medical University, Volgograd

E.A. Muzyko¹, V.N. Perfilova¹

The effects of GABA derivatives - succicard 22 mg/kg, salifen 7.5 mg/kg, phenibut 25 mg/kg - and the comparison drug pantogam 50 mg/day on the functioning of GABA and dopaminergic systems in 7- and 13-month-old rats with experimental preeclampsia were studied. It was found that the named compounds limited the negative effect of experimental preeclampsia on the neurotransmitter systems of the offspring.

Keywords: experimental preeclampsia, offspring, neurotransmitter systems, GABA derivatives

Преэклампсия – тяжелое осложнение беременности, которое ассоциируется с повышенным риском формирования заболеваний нервной системы у потомства на ранних и поздних этапах постнатального онтогенеза [1]. Причиной возникновения подобных отклонений, вероятно, служит гипоксическое повреждение головного мозга ребенка и, как следствие, нарушение функционирования нейромедиаторных систем. Показано, что изменение активности ГАМК- и дофаминергической систем сопряжено с психическими расстройствами – шизофренией, депрессией [2, 3].

Поэтому актуален поиск новых веществ для коррекции постгипоксических осложнений, возникающих у потомства от матерей с преэклампсией. В этой связи вызывают интерес производные ГАМК, т.к. являются малотоксичными и обладают широким спектром фармакологических эффектов – ноотропным, антигипоксическим, антиоксидантным, мембраностабилизирующим [4].

Цель работы: оценка влияния производных ГАМК - сукцикарда, салифена, фенибута - и препарата сравнения пантогама на функционирование нейромедиаторных систем (ГАМК- и дофаминергической) у 7- и 13-месячного потомства крыс с экспериментальной преэклампсией (ЭП).

Материалы и методы

Настоящее экспериментальное исследование выполняли на 7- и 13-месячном потомстве белых нелинейных самок крыс с физиологической и осложненной ЭП беременностью. Моделирование названной патологии осуществляли посредством замены чистой питьевой воды на 1,8% раствор NaCl с 1 по 21 день гестации [5]. Все процедуры и манипуляции, проводимые с лабораторными животными, были выполнены в соответствии с требованиями GLP (Межгосударственный стандарт Р-33044-2014). Данное исследование прошло этическую экспертизу и получило положительную оценку в локаль-

ном этическом комитете при ВолГМУ (протокол 2044-2017, дата – 25.12.2017).

Распределение потомства на группы, каждая из которых включала по 10 особей, осуществляли в возрасте 39 дней. Группу позитивного контроля (1,2) составляли самцы и самки от крыс с неосложненной беременностью, получавшие с помощью внутрижелудочного зонда дистиллированную воду (с 40 по 70 день постнатального онтогенеза). В группу негативного контроля (3,4) входило потомство обоего пола, рожденное самками с ЭП, которому вводили дистиллированную воду. Самцы и самки от крыс с осложненной беременностью, которым в течение 30 суток вводили производные ГАМК - сукцикард 22 мг/кг (4-фенилпирацетам и этан-1,2-дикарбоновая кислота, соотношение 2:1), салифен 7,5 мг/кг (4-амино-3-фенилбутановая кислота и 2-гидроксibenзойная кислота, соотношение 2:1), фенибут 25 мг/кг (4-амино-3-фенилбутановая кислота) - и препарат сравнения пантогам 50 мг/день (гопантенная кислота в виде сиропа 100 мг/мл, производитель ООО «ПИК-ФАРМА ПРО», РФ) составляли опытные группы (5, 6; 7, 8; 9, 10; 11, 12 соответственно).

В возрасте 7 и 13 месяцев у животных исследовали функционирование ГАМК-ергической системы на модели киндлинга, вызванного внутрибрюшинным введением подпороговых доз (20 мг/кг) пентилентетразола («Sigma», Китай), дофаминергической – на модели нейролепти-

ческой катаlepsии после введения галоперидола («Gedeon Richter», Венгрия) в дозе 0,3 мг/кг.

Статистический анализ полученных в ходе эксперимента результатов производили в пакете программ Statistica 12.5 («StatSoft», США).

Результаты и обсуждение

В возрасте 7 месяцев у самцов и самок, рожденных крысами с неосложненной ЭП беременностью, судороги наступали со 2-го дня введения пентилентетразола, а 100% судорожная активность была на 9-е сутки, в то время как в группе негативного контроля начало судорог отмечалось с 1-го дня введения, а 100% судорожная активность у самцов наблюдалась на 8-е сутки. В 13 месяцев у всех самцов от крыс с ЭП контрольной группы судороги развились уже на 7-е сутки эксперимента, а процент животных с судорожной активностью на 5-й и 6-й день теста был статистически значимо выше, чем у потомства здоровых крыс. Все исследуемые производные ГАМК оказывали противосудорожное действие, о чем говорит меньшее количество крыс с судорогами по сравнению с группой негативного контроля. Стоит заметить, что у 7- и 13-месячных самок, которым вводили салифен, начало судорожной активности отмечалось только на 7-й и 3-й дни эксперимента соответственно, в группе негативного контроля – с 1-х суток (рис. 1).

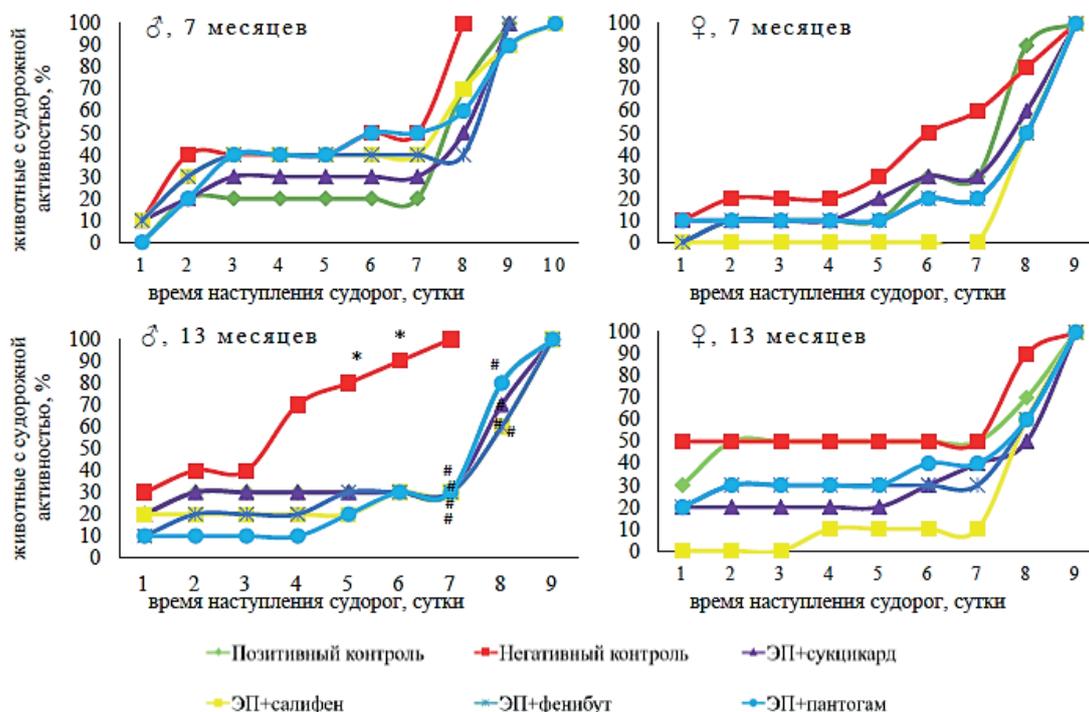


Рисунок 1 - Влияние сукцикарда, салифена, фенибута и пантогама на время наступления судорожной активности после введения 20 мг/кг пентилентетразола у потомства крыс с ЭП

Примечание: * $\phi > 2,31$ по статистическому критерию Фишера в сравнении с группой позитивного контроля; # $\phi > 2,31$ по статистическому критерию Фишера в сравнении с группой негативного контроля.

У самцов от крыс с ЭП контрольной группы (возраст 7 месяцев) продолжительность вертикализации через 60 и 120 мин после введения галоперидола была в 1,5 и 1,6 раза ($p < 0,05$) больше, чем в группе позитивного контроля, у самок – в 1,5 и 1,4 раза ($p < 0,05$) больше. В возрасте 13 месяцев самцы группы негативного контроля в 1,6 и 1,5 раза ($p < 0,05$) дольше находились в «позе лектора» через 1 и 2 часа после введе-

ния галоперидола соответственно относительно потомства здоровых крыс, самки – в 1,4 раза ($p < 0,05$) дольше на 120 мин теста.

Самцы и самки разного возраста, которым вводили исследуемые соединения (сукцикард, салифен, фенибут) и препарат сравнения, проводили существенно меньше времени в заданном положении, чем животные группы негативного контроля (рис. 2).

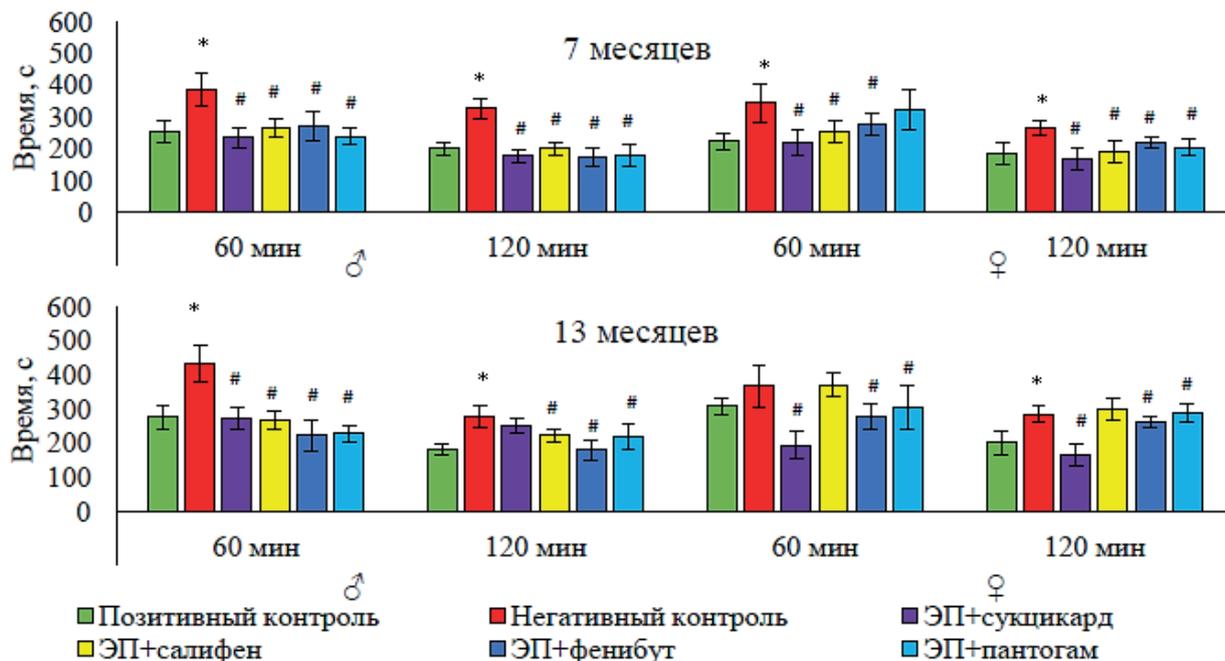


Рисунок 2 – Влияние сукцикарда, салифена, фенибута и пантогама на продолжительность пребывания в «позе лектора» после введения 0,3 мг/кг галоперидола потомству крыс с ЭП ($M \pm \sigma$)

Примечание: * $p < 0,05$ по статистическому критерию Стьюдента в сравнении с группой позитивного контроля; # $p < 0,05$ по статистическому критерию Ньюмена-Кейлса в сравнении с группой негативного контроля.

Заключение

Таким образом, согласно полученным в ходе эксперимента данным у 7- и 13-месячного потомства крыс с ЭП отмечаются нарушения функционирования ГАМК- и дофаминергической систем, о чем свидетельствуют более раннее относительно группы позитивного контроля наступление судорог и больший процент животных с судорожной активностью после введения пентилентетразола, а также большая продолжительность вертикализации через 60 и 120 минут после введения галоперидола. Производные ГАМК - сукцикард, салифен, фенибут – и препарат сравнения пантогам способствовали нормализации работы названных нейромедиаторных систем у потомства крыс с ЭП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Maher G.M., O’Keeffe G.W., Kearney P.M., Kenny L.C., Dinan T.G., Mattsson M., Khashan A.S.

Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):809-819. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0854.

2. Schür R.R., Draisma L.W., Wijnen J.P., Boks M.P., Koevoets M.G., Joëls M., Klomp D.W., Kahn R.S., Vinkers C.H. Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of (1) H-MRS studies. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(9):3337-52. DOI: 10.1002/hbm.23244.

3. Grace A.A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(8):524-32. DOI: 10.1038/nrn.2016.57

4. Бурчинский С.Г. ГАМК-ергические средства в фармакотерапии хронической церебральной ишемии. *Международный неврологический журнал*. 2015;71(1):101-105.

5. Tyurenkov I.N., Popova T.A., Perfilova V.N., Zhakupova G.A., Ostrovsky O.V., Lebedeva S.A.

Effect of RSPU-189 compound and sulodexide on placental mitochondrial respiration in female rats with experimental preeclampsia. *SOJ Gynecology, obstetrics and women's health*. 2016; 2(2):7. DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/2381-2915/2/2/00112>.

References

1. Maher G.M., O'Keeffe G.W., Kearney P.M., Kenny L.C., Dinan T.G., Mattsson M., Khashan A.S. Association of hypertensive disorders of pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in offspring: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(8):809-819. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.0854.
2. Schür R.R., Draisma L.W., Wijnen J.P., Boks M.P., Koevoets M.G., Joëls M., Klomp D.W., Kahn R.S., Vinkers C.H. Brain GABA levels across psychiatric disorders: A systematic literature review and meta-analysis of (1) H-MRS studies. *Hum Brain Mapp*. 2016;37(9):3337-52. DOI: 10.1002/hbm.23244.
3. Grace A.A. Dysregulation of the dopamine system in the pathophysiology of schizophrenia and depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(8):524-32. DOI: 10.1038/nrn.2016.57
4. Burchynskiy S.H. GABA-ergic agents in the pharmacotherapy of chronic cerebral ischemia. *International neurological journal=Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2015;71(1):101-105. (In Russ.)
5. Tyurenkov I.N., Popova T.A., Perfilova V.N., Zhakupova G.A., Ostrovsky O.V., Lebedeva S.A. Effect of RSPU-189 compound and sulodexide on placental mitochondrial respiration in female rats with experimental preeclampsia. *SOJ Gynecology, obstetrics and women's health*. 2016; 2(2):7. DOI: <http://dx.doi.org/10.15226/2381-2915/2/2/00112>.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Музыко Елена Андреевна, ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград. 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.
Tel.: +7 (927) 530-22-41
E-mail: muzyko.elena@mail.ru

Информация об авторах

Перфилова Валентина Николаевна, д.б.н., профессор, профессор кафедры фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград.
E-mail: fibfuv@mail.ru

Contact information

Author responsible for correspondence: Muzyko Elena Andreevna, Assistant of the Department of Theoretical Biochemistry with a Course of Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd.
400131, Volgograd, 1 Ploschad Pashykh Bortsov
Tel.: +7 (927) 530-22-41
E-mail: muzyko.elena@mail.ru

Authors' information

Perfilova Valentina Nikolaevna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacy of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education of Volgograd State Medical University, Volgograd 400131, Volgograd, 1 Ploschad Pashykh Bortsov
E-mail: fibfuv@mail.ru

Поступила в редакцию 22.10.2021

Принята к публикации 16.11.2021

Для цитирования: Музыко Е.А., Перфилова В.Н. Изменение функционирования ГАМК- и дофаминергической систем у взрослого потомства крыс с экспериментальной преэклампсией под действием производных ГАМК. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;4(24): 112-115.

Citation: Muzyko E.A., Perfilova V.N. Changes in the functioning of the GABA and dopaminergic systems in the adult offspring of rats with experimental preeclampsia under the influence of GABA derivatives. *Bulletin of Medical Science*. 2021;4(24): 112-115. (In Russ.)

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ГАМК И ГЛУТАМИНОВОЙ КИСЛОТЫ НА ИНОТРОПНЫЕ РЕЗЕРВЫ СЕРДЦА АЛКОГОЛИЗИРОВАННЫХ ЖИВОТНЫХ В УСЛОВИЯХ УВЕЛИЧЕНИЯ ПРЕДНАГРУЗКИ

¹Волгоградский государственный медицинский университет, г. Волгоград

Кустова М.В.¹, Перфилова В.Н.¹

Изучено влияние соединения РГПУ-238 (28,7 мг/кг) и соединения РГПУ-260 (25 мг/кг) и препарата сравнения милдроната (50 мг/кг) на состояние инотропных резервов сердца алкоголизованных животных в условиях увеличения преднагрузки». Выявлено, что исследуемые соединения ограничивают повреждающее действие этанола на инотропные резервы миокарда, способствуют восстановлению сократимости сердца.

Ключевые слова: острая алкогольная интоксикация, производные ГАМК, производные глутаминовой кислоты.

EFFECT OF GABA AND GLUTAMIC ACID DERIVATIVES ON THE INOTROPIC RESERVES OF THE HEART OF ALCOHOLIZED ANIMALS UNDER CONDITIONS OF INCREASED PRELOAD

¹Volgograd State Medical University, Volgograd

M.V. Kustova¹, V.N. Perfilova¹

The effect of compound RGPU-238 (28.7 mg/kg) and compound RGPU-260 (25 mg/kg) and the reference drug mildronate (50 mg/kg) on the state of inotropic reserves of the heart of alcoholized animals under conditions of increased preload was studied. It was found that the study compounds limit the damaging effect of ethanol on myocardial inotropic reserves and contribute to the restoration of cardiac contractility.

Keywords: acute alcohol intoxication, GABA derivatives, glutamic acid derivatives.

Острая алкогольная интоксикация (ОАИ) приводит к снижению ударного объема, ухудшению сократительной функции сердца, нарушениям нормального сердечного ритма и, в некоторых случаях, синдрому «праздничного сердца», фибрилляции предсердий, гибели. Известно, что при остром употреблении алкоголя даже при низких концентрациях его в крови, наблюдается снижение вариабельности систолического давления и ЧСС в ответ на раздражители, что указывает на ухудшение адаптивной модуляции сердечно-сосудистой системы [1]. Усиление процессов перекисного окисления липидов, развитие митохондриальной дисфункции, нарушение синтеза оксида азота в сосудах и ухудшение микроциркуляции наряду с увеличением симпатического влияния ЦНС играют важную роль в снижении сократимости миокарда. В этой связи, поиск средств для фармакологической коррекции кардиотоксического действия этанола не теряет своей актуальности. Известно, что производные глутаминовой кислоты и ГАМК обладают симпатингибирующими, антоксидантными и антигипоксантами свойствами.

Цель работы заключалась в изучении влияния соединения РГПУ-238 (производное глутаминовой кислоты) и соединения РГПУ-260

(производное ГАМК) на инотропные резервы сердца при острой алкогольной интоксикации.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на крысах-самках массой 330-360 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария согласно правилам [2,3,4], со свободным доступом к воде и пище, с 12-часовым световым днем.

Были сформированы следующие группы: 1- интактные животные, 2 – негативный контроль (n=8), которым моделировали ОАИ; 3,4,5 – опытные группы, получавшие соединение РГПУ-238 в дозе 28,7 мг/кг, соединение РГПУ-260 в дозе 25 мг/кг и милдронат в дозе 50 мг/кг соответственно (n=8 в каждой группе).

Острую алкогольную интоксикацию моделировали путем введения 32% раствора этанола внутривенно с помощью зонда из расчета 4 г/кг массы крысы. Исследуемые соединения вводили внутривенно за 10 минут до моделирования ОАИ. В качестве растворителя использовали физ. раствор.

Сократительную функцию сердца изучали спустя 10 часов после внутривенного введения этанола с использованием нагрузочного теста – увеличение преднагрузки, которая достигалась введением физраствора внутривенно

болюсно (0,3 мл/100 г массы животного). Крыс наркотизировали (хлоралгидрат 350 мг/кг), осуществляли оперативную подготовку как описано в [5]. При помощи датчика давления (Biopac systems, США) регистрировали показатели: скорость сокращения миокарда ($+dP/dt_{max}$ мм рт.ст./сек), скорость расслабления миокарда ($-dP/dt_{max}$ мм рт.ст./сек), левожелудочковое давление (ЛЖД) (мм рт.ст.) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) (уд/мин) [6].

Статистическую обработку осуществляли в программе GraphPad Prism 9 с использованием критерия Тьюки.

Результаты

Прирост скорости сокращения миокарда в ответ на увеличение преднагрузки у интактных животных составил 15,3% по отношению к исходным значениям, в то время как у алкоголизованных крыс контрольной группы равнялся 3,8%, что было в 4 раза меньше ($p < 0,0001$). У самок опытных групп, получавших перед моделированием ОАИ соединения РГПУ-238, РГПУ-260 и милдронат, прирост $+dP/dt$ в ответ на введение дополнительного объема составил 15,7%, 20,7% и 14,9% относительно исходных данных, что в 4,1 ($p < 0,0001$), 5,5 ($p < 0,0001$) и 3,9 ($p < 0,0001$) раза соответственно (рис.1) меньше в сравнении с животными контрольной группы.

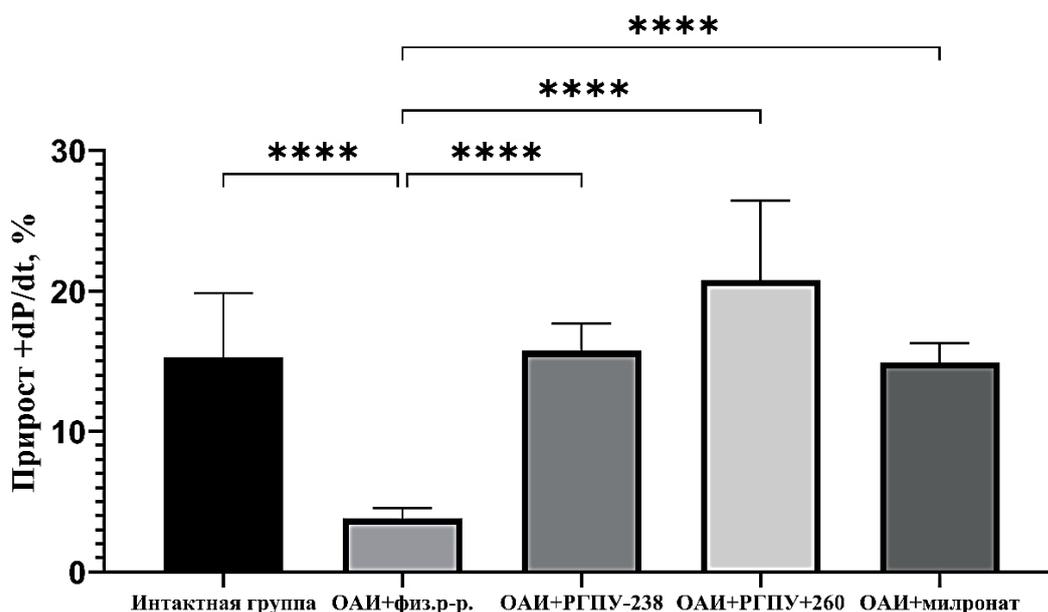


Рисунок 1 - Влияние соединения РГПУ-238, соединения РГПУ-260 и милдроната на прирост скорости сокращения миокарда у алкоголизованных животных

Примечание: Изменения статистически значимы по сравнению с соответствующими группами: **** $p < 0,0001$, критерий Тьюки

Прирост скорости расслабления миокарда у интактных самок относительно исходных значений составил 22,6%, у алкоголизованных -10,4%, т.е. в 2,2 раза ($p < 0,0005$) ниже.

Прирост $-dP/dt$ у самок, получавших соединения РГПУ-238, составил 49,5%, соединения РГПУ-260 -30,2%, милдронат-23,6% по отношению к исходным данным, что было выше в 4,8 ($p < 0,0001$), в 2,9 раза ($p < 0,0001$) и в 2,3 раза ($p < 0,0001$) по сравнению с алкоголизованными самками контрольной группы (рис.2).

Прирост левожелудочкового давления у интактных животных равнялся 18,9% относительно исходных значений, в то время как у алкоголизованных животных он был ниже в 1,8 раза ($p < 0,0001$) и соответствовал 10,7%. Исследуемые соединения способствовали увеличению прироста ЛЖД при осуществлении нагрузки объемом: соединение РГПУ-238 – в 1,7 раза

($p < 0,0001$), соединение РГПУ-260 – в 1,3 раза ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой. Относительно исходных значений прирост составил 18,0 и 14,5%. Препарат сравнения милдронат существенно не повышал прирост этого показателя у животных при ОАИ (рис.3).

Заключение

Острая алкогольная интоксикация вызывает существенное ухудшение сократительной функции сердца, что было выявлено при увеличении преднагрузки. Исследуемые соединения-производные глутаминовой кислоты и ГАМК ограничивают повреждающее действие этанола на инотропные резервы миокарда, способствуют восстановлению сократимости сердца.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

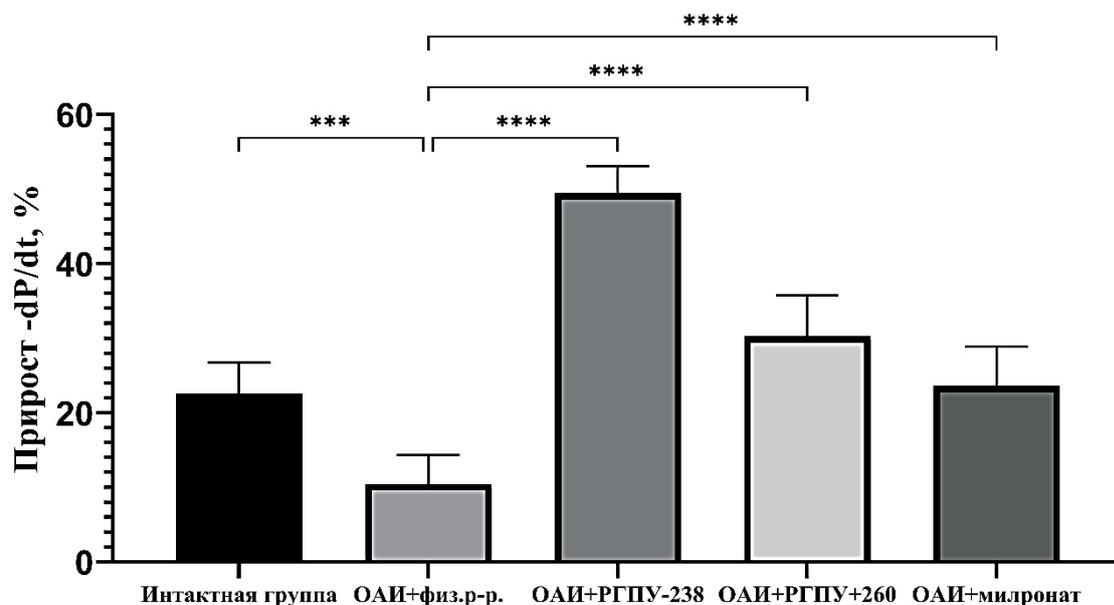


Рисунок 2 - Влияние соединения РГПУ-238, соединения РГПУ-260 и милдроната на прирост скорости расслабления миокарда у алкоголизованных животных

Примечание: Изменения статистически значимы по сравнению с соответствующими группами: **** $p < 0,0001$, *** $p < 0,0005$, критерий Тьюки.

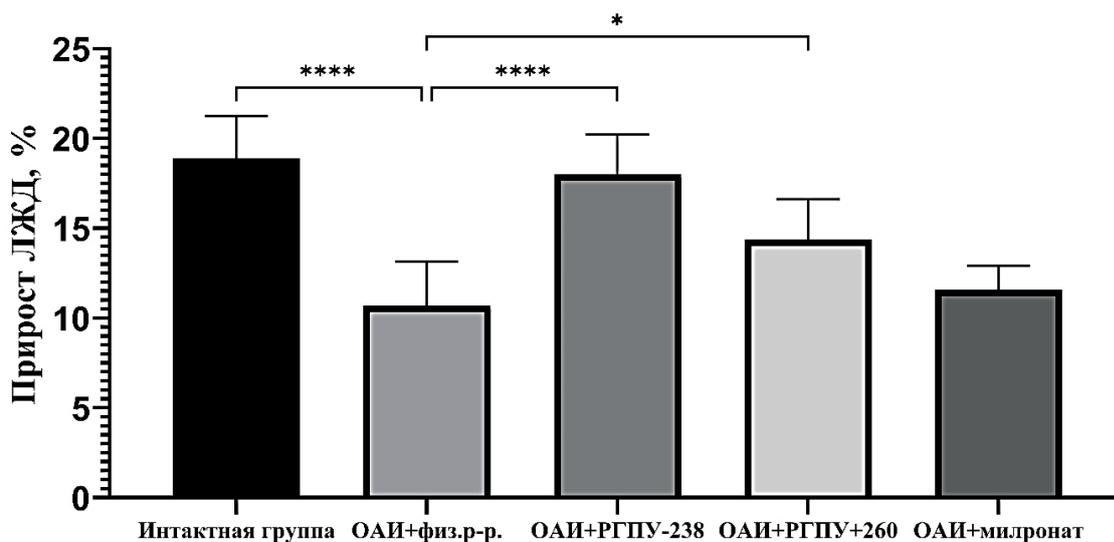


Рисунок 3 - Влияние соединения РГПУ-238, соединения РГПУ-260 и милдроната на прирост левожелудочкового давления у алкоголизованных животных

Примечание: Изменения статистически значимы по сравнению с соответствующими группами: **** $p < 0,0001$, * $p < 0,05$, критерий Тьюки.

Список литературы:

1. Buckman, J.F., Eddie, D., Vaschillo, E.G., Vaschillo, B., Garcia, A., Bates, M.E. Immediate and Complex Cardiovascular Adaptation to an Acute Alcohol Dose. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2015; 39(12):2334–2344.
2. ГОСТ Р 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. - М.: Стандартинформ, 2015. 16 с.

3. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *Cets [Internet]*. 1991;(170): 123
4. European Union. 2010. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union L276/33*.
5. Кустова, М.В., Перфилова, В.Н., Прокофьев, И.И., & Тюренков, И.Н. Влияние ново-

го производного ГАМК-соединения РГПУ-260 на функциональные резервы сердца крыс, подвергшихся хронической алкогольной интоксикации. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020; 170(11):590-596.

6. Тюренков, И.Н., Перфилова, В.Н. Методические рекомендации по доклиническому изучению кардиотонической активности лекарственных средств. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. 2012:375-384.

References

1. Buckman, J.F., Eddie, D., Vaschillo, E.G., Vaschillo, B., Garcia, A., Bates, M.E. Immediate and Complex Cardiovascular Adaptation to an Acute Alcohol Dose. *Alcoholism, clinical and experimental research*. 2015; 39(12):2334–2344.

2. GOST P 33044-2014. Principles of good laboratory practice. - Moscow: Standartinform, 2015. 16 p. (In Russ.)

3. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. *Cets* [Internet]. 1991;(170):123

4. European Union. 2010. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union* L276/33.

5. Kustova, M.V., Perfilova, V.N., Prokofiev, I.I., & Tyurenkov, I.N. The effect of a new derivative of GABAergic compound RGPU-260 on functional reserves of the heart of rats subjected to chronic alcohol intoxication. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020; 170(11):590-596. (In Russ.)

6. Tyurenkov, I.N., Perfilova, V.N. Methodological guidelines for the preclinical study of the cardiotonic activity of drugs. *Guidelines for preclinical studies of drugs*. 2012:375-384. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Кустова Маргарита Валерьевна, ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград. 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1.

Тел.: +7 (904)400-76-15

E-mail: kustova13@gmail.com

Информация об авторах

Перфилова Валентина Николаевна, д.б.н., профессор, профессор кафедры фармакологии и фармации Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования Волгоградского государственного медицинского университета, г. Волгоград.

E-mail: fibfuv@mail.ru

Contact information

Author responsible for correspondence: Kustova Margarita Valeryevna, Assistant of the Department of Theoretical Biochemistry with a Course of Clinical Biochemistry, Volgograd State Medical University, Volgograd.

400131, Russia, Volgograd, 1 Ploschad' Pashykh Bortsov, Volgograd.

Тел.: +7 (904)400-76-15

E-mail: kustova13@gmail.com

Authors' information

Perfilova Valentina Nikolaevna, Doctor of Biological Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmacology and Pharmacy of the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education of Volgograd State Medical University, Volgograd 400131, Volgograd, 1 Ploschad Pashykh Bortsov

E-mail: fibfuv@mail.ru

Поступила в редакцию 30.10.2021

Принята к публикации 18.11.2021

Для цитирования: Кустова М.В., Перфилова В.Н. Влияние производных ГАМК и глутаминовой кислоты на инотропные резервы сердца алкоголизованных животных в условиях увеличения преднагрузки. *Бюллетень медицинской науки*. 2021;4(24): 116-119.

Citation: M.V. Kustova, V.N. Perfilova. Effect of GABA and glutamic acid derivatives on the inotropic reserves of the heart of alcoholized animals under conditions of increased preload. *Bulletin of Medical Science*. 2021;4(24): 116-119. (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 желателен 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