

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*
 Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна *доктор медицинских наук, профессор*
 Курбанов Джахонгир Джамалович *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 60х90/8. Усл. печ. л. 10,7.
 Заказ 143. Тираж 500 экземпляров.
 Цена свободная.
 Дата выхода в свет – 29.03.2022 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*

Rasul-Zadeh Yulduz Gulyamovna *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Kurbanov Jahongir Jamalovich *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 Yuri 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 – 10.7.

Circulation – 500 copies.

Open price.

Publication date: 29.03.2022.

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

РОЛЬ ПРОЛОНГИРОВАНИЯ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД, В ФОРМИРОВАНИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЗАЩИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ Дятлова Л.И., Глухова Т.Н.	5
---	---

ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОК С РАННИМИ ГЕСТАЦИОННЫМИ ПОТЕРЯМИ В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ Яворская С.Д., Ремнёва О.В., Петров А.В., Дмитриенко К.В., Фадеева Н.И.	10
--	----

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ И ОСЛОЖНЕННЫМ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ Холтобин Д.П.	18
---	----

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ. КЛИНИКО-АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ. СООТНОШЕНИЕ ПАСПОРТНОГО И СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Лясковская А.А., Дуничева О.В., Бекшенева Е.М.	27
---	----

ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВОТОКА НА ФОНЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ГИПЕРКАПНИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК У БОЛЬНЫХ С ЭНУРЕЗОМ Файзуллина Р.А., Текутьева Н.А., Лобанов Ю.Ф., Латышев Д.Ю., Строзенко Л.А.	34
---	----

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА НОВОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СМЕШАННОГО УРАТНО-ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Бобров И.П.	39
--	----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ТРОМБОЛИТИКА НА ОСНОВЕ ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ СУБТИЛИЗИНОВ И АНТИКОАГУЛЯНТА НА ОСНОВЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА СОСУДОВ ЛЕГКИХ ПРИ COVID-19 Чурин А.А., Фёдорова Е.П., Фомина Т.И., Филонова М.В., Ершов К.И., Леонов Н.П., Байкалов Г.И., Бахарева К.С., Мадонов П.Г.	43
---	----

Клинические случаи

СЛОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РЕДКИХ КАРДИОМИОПАТИЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) Отт А.В., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Мотин Ю.Г., Мотина Н.В.	52
--	----

СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ РЕЙТЕРА У ПОДРОСТКА Колесникова О.И., Строева В.П., Выходцева Г.И., Мироненко И.И., Сероклинов В.Н., Сапкина М.Р., Григорьевская О.А., Баюнова Л.М.	57
--	----

Клиническое наблюдение

ВАРИАНТ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ОСТАНОВКИ АРРОЗИВНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ОСТЕОМИЕЛИТЕ КОСТЕЙ ТАЗА, ОСЛОЖНЕННОГО ФЛЕГМОНОЙ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА, НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ Цеймах Е.А., Савеленок И.Д., Макин А.А., Губаренко Е.Ю., Булдаков П.Н., Аверкина А.А., Удовиченко А.В., Иванов А.С., Тимошников А.А.	62
---	----

Обзор

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР) Гиматдинова Г.Р., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Хайретдинов Р.К.	70
---	----

Экспериментальные и клинические исследования

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА BDNF НА ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ Мальцева И.В., Шереметьева И.И., Котовщикова Е.Ф., Строзанов А.Е., Берестенников А.В., Ломакина Н.А., Аносова М.К.	75
---	----

ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛИЦ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАВ Шереметьева И.И., Плотников А.В., Докенова С.В., Молдагалиев Т.М.	83
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ГИПОКСИИ НА ФОНЕ КУРСОВОГО ПРИЕМА АНТИГИПОКСАНТА Лисина С.В., Шахматов И.И., Вдовин В.М., Блажко А.А.	88
Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки»	92

УДК 618.396:618.346-008.8:612.017

DOI 10.31684/25418475_2022_1_5

РОЛЬ ПРОЛОНГИРОВАНИЯ НЕДОНОШЕННОЙ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМ ИЗЛИТИЕМ ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД, В ФОРМИРОВАНИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМОВ ЗАЩИТЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ

¹Саратовский филиал Медицинского университета «Реавиз», г. Саратов²Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. СаратовДятлова Л.И.¹, Глухова Т.Н.²

Цель. Установление иммунологических механизмов защиты у новорожденных при пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области». Изучен клеточный состав пуповинной крови 42 новорожденных при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод и 20 новорожденных при активной тактике ведения изучаемой патологии беременности. Количественные и качественные показатели форменных элементов периферической крови определены с помощью гематологического анализатора крови BC-3000 Plus фирмы «Mindray» (Китай, 2011). Субпопуляционный состав лимфоцитов исследован методом цитофлуориметрии на аппарате «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США).

Результаты. Применение выжидательной тактики ведения недоношенной беременности при преждевременном излитии околоплодных вод способствует ускорению морфофункционального развития лимфоидной ткани и активации клеточно-опосредованных иммунных реакций. У новорожденных при пролонгации недоношенной беременности, осложненной дородовым излитием околоплодных вод, имела место активация гуморальных В-зависимых иммунных реакций и антителозависимого цитолиза генетически чужеродных клеток при участии CD16+ 56+ лимфоцитов.

Ключевые слова: новорожденный, недоношенная беременность, дородовое излитие околоплодных вод, иммунный статус.

THE IMPORTANCE OF PROLONGATION OF PREMATURE PREGNANCY COMPLICATED BY PREMATURE SEPARATION OF AMNIOTIC MEMBRANES IN THE FORMATION OF IMMUNOLOGICAL MECHANISMS OF PROTECTION IN NEWBORNS

¹Saratov State Medical University «Reaviz», Saratov²Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, SaratovL.I. Dyatlova¹, T.N. Glukhova²

Research objective. Establishment of immunological mechanisms of protection in newborns with prolongation of premature pregnancy complicated by premature rupture of amniotic fluid.

Materials and methods. The study was conducted on the basis of the State Healthcare Institution "Clinical Perinatal Center of the Saratov Region", Saratov.

The cellular composition and immune composition of umbilical cord blood of 20 newborns were studied with expectant tactics of the management of premature pregnancy complicated by premature rupture of amniotic fluid and 20 newborns with active tactics of the management of the study pathology of pregnancy.

Quantitative and qualitative indices of peripheral blood corpuscles were determined using a BC-3000Plus hematological blood analyzer (Mindray, China) (China, 2011).

The subpopulation composition of lymphocytes was investigated by cytofluorimetry using a FACS Calibur apparatus from Becton Dickinson (USA).

Results. The use of expectant tactics for managing premature pregnancy with premature rupture of amniotic fluid promotes the acceleration of the morphofunctional development of lymphoid tissue and the activation of cell-mediated immune responses.

In newborns with prolongation of preterm pregnancy complicated by prenatal rupture of amniotic fluid, activation of humoral B-dependent immune reactions and antibody-dependent cytotoxicity of genetically foreign cells with the participation of CD16 + 56+ lymphocytes occurred.

Keywords: newborn, premature pregnancy, premature separation of amniotic membranes, immune status.

Введение

Перинатальные осложнения напрямую зависят от гестационного возраста новорожденного [1]. Преждевременное излитие околоплодных вод, по данным литературы, является одной из самых частых (33-60%) причин индукции преждевременных родов [2].

В течение длительного времени существовало представление, что при преждевременном излитии околоплодных вод, с целью предупреждения септических послеродовых осложнений как у матери, так и плода, беременную необходимо родоразрешить в ближайшие двенадцать часов от момента нарушения целостности плодных оболочек [3]. Однако, есть мнение, что активное родоразрешение при раннем сроке гестации, является дополнительным фактором риска незрелости формирования различных органов и систем. Последнее стало определяющим при разработке клинических протоколов по ведению указанной патологии, в которых отдано предпочтение выжидательной тактике ведения по сравнению с активной. В выше указанных документах обозначены показания и противопоказания к пролонгированию беременности в сроках гестации 23-24 недели, осложненных разрывом плодных оболочек.

С учетом катamnестических данных перинатальных исходов преждевременных родов, определено, что пролонгирование беременности низкого гестационного возраста и излитии вод, позволяет значительно снизить неонатальную смертность как от респираторного дистресс-синдрома, так и от ряда других патологических состояний [4]. Однако до настоящего момента не установлено, какова реакция иммунной системы новорожденного на механизм пролонгации недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек.

Цель исследования – оценить состояние иммунологической защиты недоношенных новорожденных при пролонгации беременности в условиях отсутствия околоплодных вод.

Материалы и методы

Данная работа проведена на базе ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области». С целью уточнения значения пролонгации недоношенной беременности в сочетании с отсутствием целостности плодного пузыря, для формирования механизмов адаптации и дезадаптации у новорожденных, мы провели анализ субпопуляционного состава лимфоцитов и клеточного состава пуповинной крови у 42 новорожденных от матерей с преждевременным излитием околоплодных вод в сроках 22-34 недели гестации и выжидательной тактикой ведения (медиана выжидания 10-14 дней) (основная группа). Двадцать новорожденных,

родившихся при гестационном возрасте 22-34 недели, от матерей с преждевременным излитием околоплодных вод, у которых была применена активная тактика ведения, составили группу сравнения.

Для оценки иммунного статуса и клеточного состава крови новорожденных, после рождения новорожденного, но еще до процесса отделения плаценты, из пуповинного остатка путем свободного поступления крови в пробирку, был забран биологический материал.

Для определения качественных и количественных данных клеточного состава периферической крови мы использовали гематологический анализатор крови BC-3000 Plus фирмы «Mindray» (Китай, 2011). Определяли содержание в пуповинной крови количества лейкоцитов и лимфоцитов.

Методом цитофлуориметрии, с использованием реактивов и моноклональных антител, меченных флуорохромом на аппарате «FACS Calibur» фирмы «Becton Dickinson» (США) и их реактивов проведено исследование субпопуляционного состава лимфоцитов (Т-хелперов - CD3+4+, Т-цитотоксических лимфоцитов - CD3+8+, натуральных киллеров - CD16+56+, В-лимфоцитов - CD19+).

Статистическая обработка полученных результатов проведена на персональном компьютере, мы использовали программу Statistica (версия 5.5 A, Stat Soft Inc., США, 1999). Нами были определены средние арифметические величины M , ошибка средних арифметических m , стандартные отклонения. Учитывая нормальность распределения вычисляемых величин, значимость различий оценивали с помощью критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали показатели где $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Как известно, система иммуногенеза плода формируется в неоднозначной ситуации. С одной стороны, плод развивается в стерильных условиях, и иммунная система обеспечивает поддержание внутреннего гомеостаза. С другой стороны, она, несмотря на свою незрелость, постоянно находится под влиянием антигенов матери и вынуждена реагировать на эти воздействия.

Становление иммунологических реакций начинается уже на 2-3 неделе онтогенеза, когда обнаруживаются макрофаги желточного мешка. С 8 недели в печени плода зарождаются NK клетки (CD3+CD56+CD45+), способные к контактному цитолиту вирус-инфицированных клеток [5]. Нейтрофилы образуются к 10-11 неделе гестации. В последнюю очередь развиваются лимфоциты, которые достигают своей функциональной зрелости только после рождения. Определенно Т-клеточный иммунитет

в период онтогенеза не совершенен, тем не менее он участвует в иммунологическом ответе на инфекционные агенты, в продукции цитокинов. В-клеточный иммунитет у плода характеризуется количественной диспропорцией и зачастую особую роль приобретают материнские антитела класса IgG, которые могут свободно проходить через плаценту [6].

В связи с выше сказанным особый интерес вызывает вопрос о роли пролонгации недоношенной беременности, сочетающейся с преждевременным разрывом плодных оболочек, на становление реакций адаптации/дезадаптации у плода.

По результатам нашего исследования предикторами ранней несостоятельности плодных оболочек следует считать: наличие в анамнезе матери эпизодов перенесённых воспалительных заболеваний генитального тракта (61%), нарушения менструального цикла (72%) и репродуктивной функции (12%), травматического повреждения эндометрия в результате диагностических выскабливаний (15%), при самопроизвольных (18%) или искусственных абортах (72%), в родах (98%), наличие фоновой патологии шейки матки (68%) [7].

Течение беременности у обследуемых пациенток в 45% наблюдений осложнилось угрозой прерывания беременности, в 67% - рвотой беременных, в 65% - анемией.

Следует отметить, что по данным кардиомониторирования, УЗИ и доплерометрии в 25%

наблюдений установлена фетоплацентарная недостаточность. Заслуживает внимания тот факт, что во время данной беременности у 38% пациенток имела место острая респираторная вирусная инфекция. При УЗИ в 25% наблюдениях было выявлено маловодие и в 8% - многоводие, свидетельствующее о сформировавшейся патологии плодных оболочек. В 8% наблюдений беременность наступила с помощью вспомогательных методов репродукции [7].

Таким образом, при срочном родоразрешении недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, клеточный и субпопуляционный состав лимфоцитов пуповинной крови нельзя брать за эталон. На наш взгляд, более целесообразно оценить влияние длительности безводного промежутка (10–14 дней) на изменение иммунных реакций у новорожденных, сравнив показатели клеточного и субпопуляционного состава лимфоцитов пуповинной крови при выжидательной (основная группа) и активной (группа сравнения) тактике ведения.

В ходе проведения исследования установлено, что при удлинении срока гестации при преждевременном разрыве плодных оболочек у недоношенных новорожденных, по сравнению с таковыми показателями у новорожденных при немедленном родоразрешении, в пуповинной крови отмечается выраженный лейкоцитоз и лимфоцитоз (таблица).

Таблица
Показатели клеточного состава пуповинной крови новорожденных детей от матерей с недоношенной беременностью, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, при пролонгации гестации

Группы наблюдения Показатели	Дети, рожденные от матерей при активной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО, n=20 (M±m)	Дети, рожденные от матерей при выжидательной тактике ведения недоношенной беременности с ПРПО, n=42 (M±m)	P
Содержание лейкоцитов (10 ⁹ /л)	16,2±1,02	22,5±1,24	p < 0,05
Лимфоциты (%)	27,3±2,74	41,2±2,65	p < 0,001
CD3 ⁺ 4 ⁺ (%)	40,3±2,85	47,0±1,94	p < 0,05
CD3 ⁺ 8 ⁺ (%)	21,5±1,24	18,1± 1,05	p < 0,05
Индекс CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,9±0,16	2,6±0,22	p < 0,05
CD16 ⁺ 56 ⁺ (%)	8,2±0,723	11,1±0,821	p < 0,05
CD19 ⁺ (%)	13,2±1,024	16,5±1,083	p < 0,05

При оценке качественного состава лимфоцитов пуповинной крови новорожденных после периода пролонгации недоношенной

беременности выявлено увеличение уровня Т-лимфоцитов-хелперов (CD3+4+), натуральных киллеров (CD16+ 56+) и уровня CD16+ 56+

и CD19+ – В-лимфоцитов, при одновременном снижении общего количества Т-лимфоцитов – киллеров (CD3+8+).

Таким образом, мы считаем, что несмотря на состояние иммунологической депрессии, характерное для периода новорожденности, выжидательная тактика при недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, способствует активации клеточно-опосредованных иммунных реакций и ускоряет процесс морфофункционального развития лимфоидной ткани. Безусловно, речь идет о реактогенном ответе на воспаление, о чем свидетельствует лейкоцитоз, адаптивный иммунный ответ происходит за счет увеличения уровня Т-лимфоцитов– хелперов и иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, усиления антителозависимого цитолиза клеток – мишеней с участием CD16+ 56+ и CD19+ – В-лимфоцитов.

Вероятно, увеличение продукции натуральных киллеров компенсирует относительный дефицит CD3+8+ Т-лимфоцитов, отвечающих за продукцию лимфокинов, которые обладают киллерной функцией и являются медиаторами гиперчувствительности клеточного типа.

Заключение

На основании результатов проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. При отсроченном родоразрешении недоношенной беременности, осложненной преждевременным разрывом плодных оболочек, происходит ускорение морфофункционального развития лимфоидной ткани и активация Т – клеточного иммунного ответа за счет увеличения продукции Т-хелперов, которые, в свою очередь, отвечают за подключение иммунокомпетентных клеток и активацию иммунного ответа.

2. Происходит раннее включение гуморальных иммунных реакций, за счет увеличения В-лимфоцитов, и начинается антителозависимый цитолиз генетически чужеродных клеток (увеличение уровня натуральных киллеров).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер и др. Акушерство и гинекология. 2012; 8: 4–10.
2. Преждевременное излитие околоплодных вод при недоношенной беременности. Н.В.Селина, Л.Ю. Карахалис, М.Д. Андреева и др. Проблемы репродукции. 2012; 4: 89–91.
3. Дятлова Л.И. Определение тактики ведения беременности при дородовом изли-

тии околоплодных вод. Международный журнал экспериментального образования. 2015; 3: 507–508.

4. Карпочева И.Г., Галеева Э.Н. Анатомо-функциональная характеристика лимфоидной системы и ее становление в перинатальном онтогенезе. Современные проблемы науки и образования. 2012; 2 URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26299> (дата обращения: 13.06.2021).

5. Ярилин А.А. Онтогенез лимфоидных органов. Роль межклеточных взаимодействий. Российский иммунологический журнал. 2012; 6(14): 14–16.

6. Петренко В.М. О структурно-функциональной организации иммунитета: лимфоидная и циркуляторная системы. Бюллетень науки и практики. 2016; 10: 115–123.

7. Дятлова Л.И. Факторы риска преждевременного излития околоплодных вод при беременности 22–34 недели. Международный журнал экспериментального образования. 2015; 4: 318–322.

References

1. Preterm birth as the most important problem of modern obstetrics. G.M. Savelyeva, R.I. Shalina, M.A. Kurtser et al. *Obstetrics and Gynecology*. 2012; 8: 4–10.
2. Premature rupture of amniotic fluid in premature pregnancy. Selina N.V., Karakhalis L.Yu., Andreeva M.D. et al. *Problems of Reproduction*. 2012; 4: 9–91.
3. Dyatlova L.I. Determination of pregnancy management tactics in prenatal amniotic fluid effusion. *International Journal of Experimental Education*. 2015; 3: 507–508.
4. Karpocheva I.G., Galeeva E.N. Anatomofunctional characteristics of the lymphoid system and its formation in perinatal ontogenesis. Modern problems of science and education. 2012; 2 URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=26299> (date of reference: 13.06.2021).
5. Yarilin A.A. Ontogenesis of lymphoid organs. The role of intercellular interactions. *Russian immunological journal*. 2012; 6 (14): 14–16.
6. Petrenko V.M. On the structural and functional organization of immunity: lymphoid and circulatory systems. *Bulletin of science and practice*. 2016; 10: 115–123.
7. Dyatlova L.I. Risk factors of premature rupture of amniotic fluid in pregnancy 22–34 weeks. *International Journal of Experimental Education*. 2015; 4: 318–322.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Дятлова Лариса Ивановна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ЧУОО ВО Медицинский университет «Реавиз»

(Саратовский филиал Медицинского университета «Реавиз»), г. Саратов.
410012, г. Саратов, ул. Верхний рынок, корп. 10.
Тел. +7 (905) 3878407.
E-mail: larisady@mail.ru

Информация об авторах

Глухова Татьяна Николаевна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов.
410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.
тел.: +7 917 213 98 08
E-mail: gluchova05@mail.ru

Поступила в редакцию 20.12.2021

Принята к публикации 16.01.2022

Для цитирования: Дятлова Л.И., Глухова Т.Н. Роль пролонгирования недоношенной беременности, осложненной преждевременным излитием околоплодных вод, в формировании иммунологических механизмов защиты у новорожденных. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;1(25): 5-9.

Citation: Dyatlova L.I., Glukhova T.N. The importance of prolongation of premature pregnancy complicated by premature separation of amniotic membranes in the formation of immunological mechanisms of protection in newborns. *Bulletin of Medical Science.* 2022;1(25): 5-9. (In Russ.)

ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ПАЦИЕНТОК С РАННИМИ ГЕСТАЦИОННЫМИ ПОТЕРЯМИ В УСЛОВИЯХ САНАТОРИЯ: БЛИЖАЙШИЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²ООО Санаторий «Алтайский замок», г. Белокуриха, Алтайский край

Яворская С.Д.¹, Ремнёва О.В.¹, Петров А.В.², Дмитриенко К.В.¹, Фадеева Н.И.¹

Ранние гестационные потери остаются нерешенной проблемой акушерско-гинекологической практики. В основе патогенеза ранних репродуктивных потерь лежит коморбидность патологических факторов, в виде субклинических гормональных, иммунных, психоневротических расстройств, патологии эндометрия, что требует комплексного подхода к созданию программ реабилитации и подготовки данного контингента пациенток к новой беременности.

Цель исследования – оптимизация лечебно-реабилитационных мероприятий у пациенток с эпизодом ранних репродуктивных потерь в анамнезе с использованием возможностей санаторно-курортного кластера.

Материалы и методы: 79 пациенток с эпизодом ранних репродуктивных потерь в анамнезе прошли курс лечебно-оздоровительных мероприятий в санатории «Алтайский замок» (город Белокуриха, Алтайский край). Комплексное санаторно-курортное лечение включало климатотерапию, сочетание различных методик: бальнео-, пелоидо-, физиотерапию и пролонгированный курс фитотерапии.

Результаты. Значимое улучшение физического и психического здоровья по данным опросника SF-36, снижение маркеров хронического эндометрита по УЗИ, наступление беременности в первый год после реабилитации в 70,9% случаев, закончившиеся срочными родами в 92,8%.

Заключение. Комплексная программа оздоровления в санаторно-курортных условиях города Белокурихи с пролонгированным курсом фитотерапии пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе способствует быстрому восстановлению их психосоматического и репродуктивного здоровья, что позволяет ее рекомендовать для широкого применения в клинической практике.

Ключевые слова: ранние потери беременности, санаторно-курортное оздоровление, фитотерапия, срочные роды.

REPRODUCTIVE HEALTH RESTORATION IN PATIENTS WITH EARLY GESTATIONAL LOSSES IN A SANATORIUM: IMMEDIATE AND LONG-TERM RESULTS

¹Altai State Medical University, Barnaul, Russia

²Sanatorium "Altai Castle", Belokurikha, Altai Krai, Russia

S.D. Yavorskaya¹, O.V. Remnyova¹, A.V. Petrov², K.V. Dmitrienko¹, N.I. Fadeeva¹

Early gestational loss remains an unresolved problem in obstetric and gynecological practice. The pathogenesis of early reproductive loss based on the comorbidity of pathological factors such as subclinical hormonal, immune, psychoneurotic disorders, endometrial pathology, which requires an integrated approach for creating rehabilitation and preparation programs for this contingent of patients for a new pregnancy planning.

The research optimizes treatment and rehabilitation measures in patients with an episode of early reproductive loss using the possibilities of a sanatorium-resort cluster.

Methods: 79 patients with a history of early reproductive loss underwent a course of medical and wellness activities in the sanatorium «Altai Castle» (Belokurikha, Altai Territory). Complex spa treatment included climatotherapy, a combination of various methods: balneo-, peloid-, physiotherapy and a prolonged course of herbal medicine.

Results. It has happened a significant improvement in physical and mental health according to the SF-36 questionnaire, a decrease in markers of chronic endometritis by ultrasound data, pregnancy in the first year after rehabilitation appeared in 70.9% cases and ended in term delivery in 92.8%.

Conclusion. A complex rehabilitation program in the Belokurikha sanatorium-resort with a prolonged course of herbal medicine contributes the rapid recovery of psychosomatic and reproductive health for patients with a history of early reproductive loss and it should be recommended for widespread use in clinical practice.

Keywords: early pregnancy loss, health resort rehabilitation, herbal medicine, term delivery

Актуальность. Одной из приоритетных медико-социальных задач современной России является сохранение репродуктивного здоровья нации [1]. Несмотря на ряд принятых правительством мер, направленных на повышение рождаемости, естественный прирост населения в нашей стране остается на низком уровне [2]. С медицинской точки зрения, наиболее значимыми факторами сниженного воспроизводства населения в стране являются: отсрочка решения репродуктивного вопроса на более старший репродуктивный возраст, когда у супружеской пары уже имеется неблагоприятный «багаж» в виде коморбидности соматической, гинекологической и андрогенной патологии, что значительно снижает их репродуктивное здоровье, клинически проявляющееся бесплодием, невынашиванием и прочими акушерскими осложнениями [3].

Принято считать, что нарушение репродуктивной функции – это не болезнь, а дисфункциональное состояние, обусловленное рядом патологических факторов, при наличии которых наступление беременности или полноценное её вынашивание невозможно [4]. Одной из самых частых причин infertility или ранних репродуктивных потерь беременности являются остаточные явления перенесенных инфекционных заболеваний органов мочеполовой сферы половых партнеров [5]. У женщин перенесенный воспалительный стресс часто реализуется в виде хронического эндометрита, распространенность которого, по данным литературы, достигает 70-80%, выступает единственным этиологическим фактором бесплодия в 20%, невынашивания - в 50% случаев [6]. Однако, при нарушениях репродуктивной функции редко бывает одна причина, чаще присутствует сочетание факторов, в виде субклинических гормональных, иммунных, психоневротических расстройств [7]. Воздействуя только на один фактор, даже на наиболее значимый, вероятность успеха составляет не более 30% [8], что требует поиска новых комплексных подходов к решению проблемы восстановления репродуктивного здоровья супружеской пары, включая многогранный диагностический и лечебно-реабилитационный потенциал санаторно-курортного кластера и отечественной фитотерапии.

Цель исследования: оптимизация лечебно-реабилитационных мероприятий у пациенток с эпизодом ранних репродуктивных потерь в анамнезе с использованием возможностей санаторно-курортного кластера.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование в одной группе (single group study), с оценкой результатов до и после проведения

интервенции (курса оздоровительных мероприятий). Группу исследования составили 79 пациенток, которые соответствовали следующим критериям: факт неразвивающейся беременности за последний год, УЗИ признаки хронического эндометрита, овуляторные циклы и фертильная спермограмма мужа. Критерии исключения из исследования: привычное невынашивание, наличие в анамнезе острых воспалительных заболеваний органов малого таза, гормонозависимых заболеваний женской репродуктивной сферы, соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации.

Комплексная реабилитация, одновременно, и как первый этап подготовки пациенток к новой беременности, проводилась в городе-курорте Белокуриха (Алтайский край) на базе санатория ООО «Алтайский замок». Курс оздоровительных мероприятий составил 14 дней и состоял из взаимодополняющих друг друга процедур, направленных на общее оздоровление, восстановление психовегетативного статуса и иммунного гомеостаза, ликвидацию поствоспалительных процессов в матке, восстановление рецепции эндометрия к стероидогенезу яичников.

Мероприятия по общему оздоровлению и коррекции психосоматического статуса включали в себя климатотерапию (большое количество солнечных дней, природно-географический ландшафт из массива хвойных и лиственных пород на склонах окружающих курорт гор, что приводит к отсутствию сильных ветров, насыщению воздуха легкими аэроионами и летучими фракциями фитонцидов) [9], дозированную физическую нагрузку в виде ежедневных терренкуров, плавание в бассейне, музыкотерапию с использованием запатентованной санаторием программы резонансных акустических колебаний (ПРАК) [10]. Метод лечения, основанный на формировании аудиорядов музыки, восстанавливающих биопотенциал организма.

Дезинтоксикационная и иммуномодулирующая терапия включала в себя: кишечный лаваж, лечение в минисауне профилактической «Сибирская здравница УН-1» (Кедровая бочка) при температуре +65°C в течение 15 минут с использованием патентованного средства «Лиопантэ» («Алтай-Мед», РФ) в виде слайсов с натуральным лиофилизированным срезом пантов Алтайского марала, обработанного в вакуумной сушильной камере (1 раз в 3 дня), процедуры подводного физиотерапевтического массажа, проводимого с помощью запатентованной санаторием вакуумной насадки [11] в ванне, наполненной термальной минерально-азотно-кремнистой водой с низким содержанием радона (5,4 нКи/дм³), непосредственно поступающей из источника - скважины №4Э Белокури-

хинского месторождения, с естественной температурой около 38°C, длительностью процедуры 15 минут (на курс 7 процедур). Обработка вакуумной воронкой с циркулирующей внутри нее радоновой водой нижних отделов живота, надлобковой и крестцовой областей приводит к усилению микроциркуляции в органах и тканях, очистке сальных и потовых желез кожи от продуктов жизнедеятельности организма, обладает лимфодренажным действием, воздействует на рефлексогенные зоны. Низкое содержание радона оказывает благоприятное воздействие на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, заключающееся в нормализации соотношений половых стероидных гормонов [12].

С целью реабилитации матки и эндометрия после перенесенного воспалительного стресса использовали преформированные физические факторы и пелоидотерапию, сочетание которых позволяет добиться многонаправленных эффектов: анальгезия и противовоспалительное действие, улучшение кровообращения органов малого таза за счет выраженного антикоагулянтного, дезагрегирующего и фибринолитического действия, нормализация баланса гипофизарных гормонов, мягкая стимуляция стероидогенеза в яичниках, восстановление трофики и рецепции эндометрия [13]. Преформированные физические факторы: электро-стимуляция, с использованием внутритоплового излучателя, на аппаратно-программном комплексе электро-лазеро-магнитной терапии КАП-ЭЛМ-01 «Андро-Гин» (курс 7 процедур). Пелоидотерапия: грязевые аппликации на низ живота и сакральную область осуществлялись природной соленасыщенной среднесульфидной иловой лечебной грязью озера Мармышанское Романовского района Алтайского края аппликационным способом по 20 минут температурой 38-40 градусов (курс 7 процедур).

Для закрепления эффектов комплексного санаторно-курортного оздоровления в пролонгированном режиме (2-3 месяца) назначалась фитотерапия в виде сертифицированных продуктов, выпускаемых местными фармпроизводителями (НПФ «Алфит», ООО «Фармзавод «Гален», Алтайский край, РФ): чайный напиток «Алфит-8» (в брикетах для заваривания утро/вечер) и фитокапсулы «Гинеконом». Основные компоненты сбора «Алфит-8» - бадан, пастушья сумка, тысячелистник, крапива, красный корень обладают выраженным кровоостанавливающим, иммуномодулирующим и противовоспалительным действиями, пустырник в вечернем сборе оказывает седативный эффект. Ортилия однобокая, входящая в состав фитокапсул «Гинеконом», обладает выраженным сосудорасширяющим действием, способствует восстановлению рецепторного аппарата эндометрия [14].

Эффективность оздоровительных мероприятий и прегравидарной подготовки у пациенток на санаторно-курортном этапе оценивалась в несколько этапов: 1 этап (быстрый результат) до и после курса оздоровления - анкетирование с использованием русскоязычной версии опросника SF-36 (SF-36 Health Status Survey) [15]; 2 этап - оценка менструального цикла и состояния эндометрия с помощью УЗИ в сочетании с доплерометрией сосудов матки, до и через 3 месяца после санаторно-курортного оздоровления (с учетом времени последствия); 3 этап (наблюдение в течении 1 года) - наступление беременности и ее исход.

Полученные результаты обработаны с помощью пакета программ «Statistica 11.0», SPSS. Использовали метод описательной статистики с определением среднего арифметического, дисперсии и вычисления 95% доверительного интервала. В случае нормального распределения использовали Т-критерий Стьюдента, при распределении, не соответствующему нормальному - U - критерий Манна-Уитни (для независимых выборок) и Т - критерий Вилкоксона (для связанных выборок). Для сравнения качественных признаков использовали непараметрический критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равный 0,05.

Результаты и их обсуждение

Группа пациенток состояла из женщин в возрасте 25-37 лет, средний возраст в группе составил 34,1±1,8 лет. При оценке акушерско-гинекологического анамнеза установлено, что возраст менархе, как показатель становления репродуктивной функции, у пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе составил 12,2±1,2, что соответствует общепопуляционным данным для региона и Российской Федерации в целом [16,17]. При оценке соматического здоровья в группе обследованных пациенток выявлена высокая частота хронических заболеваний мочевыделительной системы (цистит, уретрит, пиелонефрит) - 63,3% и дисфункция щитовидной железы, как правило в виде аутоиммунного тиреоидита - 16,4%.

Несмотря на то, что у всех пациенток, включенных в исследование, был нормальный гормональный статус, каждая третья (29,1%) отмечала, что после выкидыша имело место изменение менструального цикла в виде олигоменореи, полименореи или, наоборот, уменьшения длительности фазы десквамации.

При проведении ультразвукового исследования органов малого таза в сочетании с доплерометрией маточных сосудов на 21-24 день менструального цикла у всех обследованных пациенток были установлены маркеры хрониче-

ческого эндометрита, в виде неровности наружного контура эндометрия и линии смыкания переднего и заднего листков эндометрия, на-

личия гиперэхогенных включений в проекции базального слоя, не соответствия М-ЭХО дню менструального цикла (таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика ультразвуковых параметров эндометрия до – и после проведения реабилитационных мероприятий

УЗ-параметры эндометрия	Основная группа (n=79)		Р до и после лечения
	До %	После %	
Неровный наружный контур эндометрия	39,2	18,9	0,008
Неровность линии смыкания переднего и заднего листков эндометрия	84,8	37,9	<0,001
Неравномерность повышения эхогенности эндометрия	78,5	50,6	<0,001
Гиперэхогенные включения в проекции базального слоя	100,0	75,9	<0,001
Толщина эндометрия < 7 мм (21-24 день цикла)	17,7	3,79	0,02

Кроме данных УЗИ, у всех пациенток до направления на санаторно-курортное лечение диагноз хронический эндометрит был подтвержден гистологически. Диффузные воспалительные инфильтраты обнаружены в 39,2,0%, очаговые в 60,7%; плазматические клетки имели место в 100%, очаговый фиброз у каждой второй пациентки – 49,4%, гипопластический вариант хронического эндометрита, наиболее проблемный для восстановления, диагностирован в 12,6% случаев.

По данным УЗИ, после проведения через 3 месяца после курса реабилитационной терапии (с учетом времени последствия), по данным УЗИ, в период «окна имплантации», установлено значимое улучшение эхоскопической картины эндометрия по всем 5 оцениваемым критериям (табл. 1).

Показатели доплерометрии сосудов матки, до и после проведения курса реабилитационной терапии, у всех пациенток исследуемой группы были в пределах репрезентативных значений и значимо не различались (табл. 2).

Таблица 2

Показатели индекса резистентности сосудов матки до и после курса оздоровительных мероприятий

Показатели	До курса терапии	Через 3 месяца после курса терапии	Р	Нормативы [18]
Правая маточная артерия (ПМА)	0,86±0,04	0,91±0,05	0,06	0,85 (0,71–0,98)
Левая маточная артерия (ЛМА)	0,83±0,03	0,89±0,06	0,11	0,85 (0,72–0,97)
Аркуатные артерии (АА)	0,81±0,05	0,72±0,05	0,41	0,75 (0,70–0,80)
Радиальные артерии (РА)	0,71±0,04	0,69±0,05	0,08	0,66 (0,60–0,72)
Базальные артерии (БА)	0,69±0,06	0,57±0,04	0,39	0,54 (0,50–0,57)

Для оценки клинической эффективности оздоровительного курса терапии в санаторно-курортных условиях пациенток с эпизодом ранней потери беременности нами было проведено путем анкетирования перед началом курса санаторно-курортного лечения и в последний день пребывания в санатории по шкале качества жизни SF -36 (табл. 3), а также дальнейшее наблюдение с акцентом на реализацию репродуктивной функции, продолжено в течении одного года.

При анализе результатов, полученных при анкетировании по шкале качества жизни SF-36, установлено, что исходно многие оцениваемые показатели превышали средние значения, характерные для российской популяции [19], однако показатели ролевого физического и эмоционального функционирования были ниже средне популяционных, что свидетельствует о том, что, по мнению пациенток, повседневная их деятельность была ограничена из-за их физического и эмоционального состояния.

По окончании курса лечения в санатории все оцениваемые показатели стали не только выше средне популяционных, но и значимо увеличились по сравнению с исходными данными, что позволяет предположить о быстром положи-

тельном эффекте оздоровительного курса терапии на физическое и психологическое здоровье пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе и нереализованной репродуктивной функцией.

Таблица 3

Результаты показателей качества жизни по шкале SF-36 до и после курса оздоровительных мероприятий

Показатель	До курса терапии	По окончании курса терапии	Средние популяционные показатели трансформированных шкал
Физическое функционирование (PF)	84,2	83,6	77,02
Ролевое физическое функционирование (RP)	51,0	95,0	53,80
Интенсивность боли (BP)	70,9	83,1	61,30
Общее состояние здоровья (GH)	69,0	80,8	56,56
Жизненная активность (VT)	58,6	72,8	55,15
Социальное функционирование (SF)	70,5	82,5	69,67
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	53,3	100,0	57,23
Психическое здоровье (MH)	63,5	74,7	58,82

Через 3 месяца после окончания курса оздоровительных мероприятий в исследуемой группе пациенток отмечено улучшение менструального цикла, как первичного оценочного теста работы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, в виде уменьшения частоты олиго- и полименореи (29,1% и 7,6%; $p < 0,001$).

В течение года беременность наступила у большинства пациенток (56 женщин), прошедших курс оздоровительных мероприятий в санаторно-курортных условиях (70,9%). Наиболее фертильными оказались первые три месяца после окончания курса прегравидарной подготовки (медиана - 2,24 месяца).

Наступление беременности, как известно, только первый шаг в решении репродуктивного вопроса. При анализе исходов наступивших беременностей установлено, что ранние репродуктивные потери имели место в 7,2 % случаев, что ниже общих популяционных данных [8], срочные роды имели место в 92,8% случаев.

Клинический пример

Пациентка О., 32 года. В анамнезе – год назад замершая беременность в сроке 6 недель гестации. После выкидыша, кроме антибактериальной терапии, проведенной на стационарном этапе, реабилитационного лечения не получала. Контрацепция в течении года отсутствует, беременность не наступает. Обследована по стандарту: половые инфекции не выявлены,

гормонограмма – в норме, по УЗИ – признаки хронического эндометрита. Муж фертилен. Выставлен диагноз: Вторичное бесплодие в браке. Хронический эндометрит. В феврале 2020 года прошла 14-дневный курс реабилитационного лечения в условиях санатория «Алтайский замок» города-курорта Белокуриха. Через 2 месяца наступила спонтанная беременность, которая закончилась срочными родами плодом массой 3200 грамм, по шкале Апгар 7-8 баллов.

Обобщая вышеизложенное, можно сказать, что пациентки после перенесенного эпизода ранней потери беременности имеют сниженный индекс физического и психического здоровья. Предложенная и апробированная нами программа комплексного оздоровления данной группы пациенток в условиях санаторно-курортного кластера, позволяет достаточно быстро снизить уровень перенесенного стресса, очистить организм от накопившихся токсинов и шлаков, нормализовать работу иммунной системы, провести реабилитацию поврежденного воспалительным стрессом эндометрия, т.е. повысить общий уровень психосоматического и гинекологического здоровья. Применение на реабилитационном (прегравидарном) этапе длительного (три ежемесячных курса фитотерапии) позволяет закрепить полученные в санатории эффекты, способствует восстановлению репродуктивного здоровья в виде наступления и в дальнейшем благополучного вынашивания

беременности в 70,9% случаев уже в первый год после случая репродуктивной неудачи.

Полученные результаты исследования позволяют рекомендовать комплексное оздоровление пациенток с ранними потерями беременности в анамнезе, в санаторно-курортных условиях с использованием климатотерапии, радонотерапии, детензор-терапии, кишечного лаважа, программы резонансно-акустических колебаний, грязевых аппликаций и фитотерапии в широкую клиническую практику.

Выводы

Комплексное оздоровление пациенток с наличием ранних репродуктивных потерь в анамнезе и хроническим эндометритом в условиях санатория способствует быстрому восстановлению физического и психического статуса пациенток, по мнению самих пациенток, улучшению у них менструальной функции и структуры эндометрия по данным УЗИ.

В группе пациенток с ранними репродуктивными потерями в анамнезе, получивших комплексную оздоровительную программу в санаторно-курортных условиях города-курорта Федерального значения Белокуриха, частота наступления беременности, в первый год после лечения составляет 70,9%, в 92,8% случаев наступившая беременность завершается срочными родами.

Пролонгированная на 2-3 месяца фитотерапия, приводит к закреплению положительных эффектов физио- и бальнеотерапии, является рычагом дополнительной долгосрочной активации регуляторных систем организма (нейротропного, иммунотропного и гормонального), что, в последствии, способствует полному восстановлению психосоматического и репродуктивного здоровья женщин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Джамалудинова А.Ф. Репродуктивное здоровье населения России. А.Ф. Джамалудинова, М.М. Гонян. Текст: непосредственный. Молодой ученый. 2017; 14.2 (148.2): 10-13. URL: <https://moluch.ru/archive/148/41893/> (дата обращения: 31.01.2022).
2. Концепция демографической политики РФ на период до 2025 г. URL: <https://base.garant.ru/191961/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/#friends> (дата обращения: 31.01.2022).
3. Яворская С.Д. Течение и исходы беременности у пациенток старшего репродуктивного возраста. Яворская С.Д., Николаева М.Г. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016; 18(11): 58-60.
4. Киракосян Е.В. Поиск причин формирования нарушений репродуктивной системы:

обзор научных исследований. Киракосян Е.В., Назаренко Т.А., Павлович С.В. Акушерство и гинекология. 2021; 11:18-25.

5. Гончаров А.Е. Особенности микробиоценозов различных биотопов у женщин как потенциальный фактор риска невынашивания беременности. Гончаров А.Е., Ришук С.В., Асланов Б.И., Лебедева Е.А. и др. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021; 20(5): 107-114. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-107-114>

6. Фадеева Н.И., Яворская С.Д., Скоропадская О.А., Таранина Т.С., Кузнецова Т.А., Маркова Е.А. Хронический эндометрит. Аспекты прегравидарной подготовки (терапия и реабилитация): учебное пособие. Барнаул: ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; 2017.

7. Волков В.Г., Ахильгова З.С. Факторы риска ранних потерь беременности. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020;1:1-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-11.pdf>

8. Беременность ранних сроков. От прегравидарной подготовки к здоровой гестации. Под ред. Радзинского В.Е., Оразмурадова А.А. 3-е изд., перераб. и доп. М., Редакция журнала Status Praesens. 2018:800.

9. Белокуриха – Википедия. <https://ru.wikipedia.org/wiki/Белокуриха> (дата обращения: 31.01.2022).

10. Патент РФ на изобретение №2408397/10.01.2011. Бюл. №1. Анисимов Б.Н. Способ формирования аудиорядов музыки для музыкотерапии. Ссылка активна на 23.05.2021.

<http://www.freepatent.ru/images/patents/52/2408397/patent-2408397.pdf>

11. Патент РФ на изобретение №25500930/20.05.2015. Бюл. №24. Анисимов Б.Н., Курочко С.П., Карбышева Н.В. Устройство для проведения гидродинамического массажа и способ его использования. https://patents.s3.yandex.net/RU2550930C1_20150520.pdf (Ссылка активна на 31.01.2022)

12. Разумов А.Н., Пурига А.О., Юрова О.В. Современные возможности радонотерапии в медицинской реабилитации пациентов. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2015; 4: 54-60. <https://doi.org/10.17116/kurort2015454-60>

13. Физическая и реабилитационная терапия: национальное руководство. Под ред. Пономаренко Г.Н. М., ГЭОТАР-Медиа. 2016.

14. Скоропадская О.А., Ремнева О.В., Яворская С.Д., Левченко И.М. Прегравидарная подготовка пациенток с хроническим эндометритом: оценка эффективности фито-и физиотерапии. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2018;95(4):41-47. <https://doi.org/4110.17116/kurort20189504141>

15. SF-36-Оценка-качества-жизни. <https://www.georgtech.ru/wp-content/uploads/2019/09/>

SF-36-Оценка-качества-жизни.pdf (Ссылка активна на 31.01.2022)

16. Решетников Е.А., Пономаренко И.В., Чурносоев М.И. Возраст менархе у женщин России ассоциирован с геном-кандидатом ESR2. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2021;15(2):166–172. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.196>

17. Данилова И.М. Репродуктивный потенциал девочек-подростков Алтайского края. И.М. Данилова. Автореферат диссертации, Омск, 2008. <http://www.dslib.net/ginekologia/reproduktivnyj-potencial-devochek-podrostkov-altajskogo-kraja.html>

18. Озерская, И.А. Физиологические изменения гемодинамики матки у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального периодов. И.А. Озерская, Е.А. Щеглова, Е.В. Сиротинкина, Е.П. Долгова, С.В. Шульгин. *SonoAce Ultrasound*. №21. <https://www.medison.ru/si/art319.htm>

19. Амирджанова В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж»). В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов, А.П. Ребров, В.Н. Сороцкая. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 46(1):36-48.

References

1. Dzhamaludinova A.F. Reproductive health of the population of Russia. A.F. Dzhamaludinova, M.M. Gonyan. Text: immediate. Young scientist. 2017; 14.2 (148.2): 10-13. URL: <https://moluch.ru/archive/148/41893/> (date of reference: 31.01.2022). (In Russ.)

2. Concept of demographic policy of the Russian Federation for the period up to 2025. URL: <https://base.garant.ru/191961/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/#friends/> (date of reference: 31.01.2022). (In Russ.)

3. Yavorskaya S.D. The course and outcome of pregnancy in patients of older reproductive age. Yavorskaya S.D., Nikolaeva M.G. *Journal of scientific articles «Health and education in the XXI century»*. 2016; 18(11): 58-60. (In Russ.)

4. Kirakosyan E.V. The search for the causes of formation of reproductive system disorders: a review of scientific research. Kirakosyan E.V., Nazarenko T.A., Pavlovitch S.V. *Obstetrics and gynecology*. 2021; 11:18-25. (In Russ.)

5. Goncharov A.E. Features of microbiocenoses of different biotopes in women as a potential risk factor for pregnancy failure. Goncharov A.E., Rischuk S.V., Aslanov B.I., Lebedeva E.A. et al. *Epidemiology and Vaccine Prophylaxis*. 2021; 20(5): 107-114. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-5-107-114> (In Russ.)

6. Fadeeva N.I., Yavorskaya S.D., Skoropatskaya O.A., Taranina T.S., Kuznetsova T.A., Markova E.A.

Chronic endometritis. Aspects of the pregravidarial preparation (therapy and rehabilitation): a training manual. Barnaul: FGBOU VO ASMU Ministry of Health of Russia; 2017. (In Russ.)

7. Volkov V.G., Ahilgova Z.S. Risk factors of early pregnancy losses. *Bulletin of new medical technologies*. Electronic edition. 2020;1:1-11. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/1-11.pdf> (In Russ.)

8. Early pregnancy. From pregravidarial preparation to healthy gestation. Edited by Radzinsky V.E., Orazmuradov A.A. 3rd edition, revised and ext. Moscow, Editors of Status Praesens. 2018:800. (In Russ.)

9. Belokurikha - Wikipedia. <https://ru.wikipedia.org/wiki/Белокуриха> (accessed 31.01.2022). (In Russ.)

10. Patent of the Russian Federation for invention №2408397/10.01.2011. Bulletin № 1. Anisimov B.N. Method for the formation of audio orders of music for music therapy. Link active on May 23, 2021. (In Russ.)

<http://www.freepatent.ru/images/patents/52/2408397/patent-2408397.pdf>

11. Patent of the Russian Federation for invention №25500930/20.05.2015. Bulletin No. 24. Anisimov B.N., Kurochko S.P., Karbysheva N.V. Device for hydrodynamic massage and method of its use. https://patents.s3.yandex.net/RU2550930C1_20150520.pdf (Link active as of 31.01.2022) (In Russ.)

12. Razumov A.N., Puriga A.O., Yurova O.V. Modern possibilities of radon therapy in medical rehabilitation of patients. *Voprosy balneology, physiotherapy and therapeutic physical culture*. 2015; 4: 54-60. <https://doi.org/10.17116/kurort2015454-60> (In Russ.)

13. Physical and rehabilitation therapy: a national guide. Edited by Ponomarenko G.N. Moscow, GEOTAR-Media. 2016. (In Russ.)

14. Skoropatskaya O.A., Remneva O.V., Yavorskaya S.D., Levchenko I.M. Pregravidarna preparation of patients with chronic endometritis: evaluation of the effectiveness of phyto- and physiotherapy. *Voprosy balneology, physiotherapy and therapeutic physical training*. 2018; 95(4): 41-47. <https://doi.org/4110.17116/kurort20189504141> (In Russ.)

15. SF-36-Life quality-assessment. <https://www.georgtech.ru/wp-content/uploads/2019/09/SF-36-Оценка-качества-жизни.pdf> (Link active as of 1/21/2022) (In Russ.)

16. Reshetnikov E.A., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I. Menarche age in Russian women is associated with the ESR2 candidate gene. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2021;15(2):166–172. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.196> (In Russ.)

17. Danilova I.M. Reproductive potential of adolescent girls of Altai Krai. Danilova I.M. D.

thesis abstract, Omsk, 2008. <http://www.dslib.net/ginekologia/reproduktivnyj-potencial-devochek-podrostkov-altajskogo-kraja.html>. (In Russ.)

18. Ozerskaya I.A. Physiological changes in uterine hemodynamics in women of reproductive, peri- and postmenopausal periods. Ozerskaya I.A., Shcheglova E.A., Sirotinkina E.V., Dolgova E.P., Shulgin S.V. SonoAce Ultrasound. №21. <https://www.medison.ru/si/art319.htm>. (In Russ.)

19. Amirdzhanova V.N. Population indicators of the quality of life according to the SF-36 questionnaire (results of a multicenter study of the quality of life «Mirage»). V.N. Amirjanova, D.V. Goryachev, N.I. Korshunov, A.P. Rebrov, V.N. Sorotskaya. Scientific and Practical Rheumatology. 2008; 46(1): 36-48. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: **Яворская Светлана Дмитриевна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ. 656015, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 101, кв. 8.
E-mail: L2001@bk.ru
Тел.: +7(962)7927942
ORCID: 0000-0001-6362-5700.

Информация об авторах

Ремнёва Ольга Васильевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ. 656043, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Пушкина, 90, кв. 17.
E-mail: rolmed@yandex.ru
Тел.: +7(913)2500280
ORCID: 0000-0002-5984-1109.

Петров Андрей Владимирович, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории ООО Санатория «Алтайский замок», г. Белокуриха.

659600, Алтайский край, с. Смоленское, ул. Луговая, 8, кв. 2.

E-mail: pav030661@yandex.ru

Тел. +7(903)9119812

ORCID: 0000-0002-8732-5291.

Дмитриенко Ксения Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ 656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Партизанская, 82, кв. 91.

E-mail: tishovakseni@mail.ru

Тел. +7(962)8101752

ORCID 0000-0003-0886-4471

Фадеева Наталья Ильинична, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ.

656015, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Красноармейский, 105, кв. 3.

E-mail: nat2fad@hotmail.com

Тел.+7(903)9122177

ORCID 0000-0002-9930-2062

Поступила в редакцию 10.01.2022

Принята к публикации 14.02.2022

Для цитирования: Яворская С.Д., Ремнёва О.В., Петров А.В., Дмитриенко К.В., Фадеева Н.И. Восстановление репродуктивного здоровья пациенток с ранними гестационными потерями в условиях санатория: ближайшие и отдаленные результаты. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;1(25): 10-17.

Citation: Yavorskaya S.D., Remnyova O.V., Petrov A.V., Dmitrienko K.V., Fadeeva N.I. Reproductive health restoration in patients with early gestational losses in a sanatorium: immediate and long-term. *Bulletin of Medical Science*. 2022;1(25): 10-17. (In Russ.)

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ БОЛЬНЫМ РАСПРОСТРАНЕННЫМ И ОСЛОЖНЕННЫМ УРОГЕНИТАЛЬНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ

Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России, г. Новосибирск

АО МЦ «Авиценна», г. Новосибирск

Холтобин Д.П.

Резюме. Туберкулез почек при несвоевременной диагностике или неадекватной терапии становится хирургическим заболеванием. Реконструктивные операции сохраняют функцию почек, однако, при открытом исполнении травматичны для больного. Выбор метода зависит от исходной функции почек.

Материал и методы. Выполнена оценка эффективности малоинвазивных хирургических технологий у 134-х больных распространенным и осложненным нефротуберкулезом, находившихся на лечении в урогенитальном отделении ФГБУ ННИИТ Минздрава России. Осуществлен сравнительный анализ результатов операций при осложненном и распространенном туберкулёзе почек открытым (51 пациент) и лапароскопическим (42 пациента) доступами.

Результаты. При операциях, выполненных лапароскопически, продолжительность потребности в наркотических анальгетиках была в 13 раз меньше, чем при открытой хирургии. Больного возможно активизировать в среднем через $2,4 \pm 0,6$ час. после лапароскопической операции, и через $38,7 \pm 8,6$ час. – после открытой; частота осложнений при лапароскопических операциях была в 2,64 раза ниже ($OR=3,83$; 95% CI 1,12-10,22). Ортопический мочевой пузырь у больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии обеспечивает емкость резервуара в среднем $226,7 \pm 24,3$ мл у всех 47 пациентов через 2 недели после операции и возрастает до $258,3 \pm 36,7$ через 6 недель после операции. Свободное безболезненное мочеиспускание к третьему месяцу после операции отмечали 91,5% больных. Среди оперированных нами больных у 5 (9,8%) из 51 пациента были противопоказания к формированию ортопического мочевого пузыря — пациентам выполнялось гетеротопическое отведение мочи.

Заключение. Применение лапароскопии на разных этапах хирургического вмешательства позволяет снизить травматизм вмешательства при сохранении его радикальности.

Ключевые слова: урогенитальный туберкулез, туберкулез почек, туберкулез мочевого пузыря, лапароскопическая нефрэктомия, лапароскопическая цистэктомия.

SURGICAL CARE FOR PATIENTS WITH DISSEMINATED AND COMPLICATED UROGENITAL TUBERCULOSIS

Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk

Avicenna Medical Center, Novosibirsk

D.P. Holtobin

Summary. Renal tuberculosis becomes a surgical disease if not diagnosed in time or if therapy is inadequate. Reconstructive surgery preserves renal function, but is traumatic for the patient when performed openly. Choice of method depends on the initial kidney function.

Material and methods. The effectiveness of minimally invasive surgical techniques was evaluated in 134 patients with disseminated and complicated nephrotuberculosis undergoing treatment in the urogenital department of the Federal State Budgetary Institution of the Scientific Research Institute of the Ministry of Health of the Russian Federation. We performed a comparative analysis of the results of open (51 patients) and laparoscopic (42 patients) access operations for complicated and disseminated nephrotuberculosis.

Results. In operations performed laparoscopically, the duration of the need for narcotic analgesics was 13 times shorter than in open surgery.

The patient could be activated by an average of 2.4 ± 0.6 hours after laparoscopic surgery, and 38.7 ± 8.6 hours after open surgery. The complication rate for laparoscopic surgery was 2.64 times lower ($OR=3.83$; 95% CI 1.12-10.22). An orthotopic bladder in patients with stage 4 bladder tuberculosis provides an average reservoir capacity of 226.7 ± 24.3 ml in all 47 patients 2 weeks after surgery and increases to 258.3 ± 36.7 at 6 weeks after surgery. Free painless urination by the third month after surgery was noted in 91.5% of patients. Among the patients operated on by us, 5 (9.8%) out of 51 patients had contraindications for the orthotopic bladder formation - the patients underwent heterotopic urinary diversion.

Conclusion. The use of laparoscopy at different stages of surgical intervention allows reducing traumatism of the intervention while maintaining its radicality.

Keywords: urogenital tuberculosis, renal tuberculosis, bladder tuberculosis, laparoscopic nephrectomy, laparoscopic cystectomy.

Несвоевременная диагностика урогенитального туберкулеза (УГТ) ведет к развитию тяжелых последствий, неустраняемых терапевтическим воздействием [1-3]. Прогрессирование нефротуберкулеза приводит к потере функции почек, развивается почечная недостаточность. Туберкулез почек, особенно осложненный туберкулезом мочевыводящих путей, при несвоевременной диагностике или неадекватной терапии становится хирургическим заболеванием [4-7]. Таким образом, хирургические пособия при урогенитальном туберкулезе не потеряли актуальности.

Реконструктивные операции сохраняют функцию почек, однако при открытом исполнении травматичны для больного, выбор метода зависит от исходной функции почек [8]. Несмотря на то, что современные возможности медицинской науки позволили существенно расширить спектр выполняемых операций и большую часть их проводить малоинвазивно, во фтизиоурологии операции на почках и мочевыводящих путях осуществляют традиционно открытым способом. До настоящего времени не разработан научно обоснованный подход к выполнению операций при УГТ малоинвазивными методами. Радикальные операции при распространенном и осложненном урогенитальном туберкулезе с поражением мочевого пузыря сопровождаются большой хирургической травмой. Высокий уровень коморбидности, почечная недостаточность, инфравезикальная обструкция, не поддающаяся хирургической коррекции, зачастую препятствуют выполнению реконструктивных опе-

раций у таких пациентов. Применение лапароскопии на разных этапах хирургического вмешательства позволяет снизить травматизм вмешательства при сохранении его радикальности.

Цель исследования: разработка и внедрение минимально-инвазивных методов хирургического лечения больных урогенитальным туберкулезом.

Материал и методы

Оценивали эффективность малоинвазивных хирургических технологий у 134-х больных распространенным и осложненным нефротуберкулезом, находившихся на лечении в урогенитальном отделении ФГБУ ННИИТ Минздрава России. Провели сравнительный анализ результатов операций при осложненном и распространенном туберкулезе почек открытым (51 пациент) и лапароскопическим (42 пациента) доступами.

Все пациенты на момент госпитализации имели установленный диагноз и завершили курс интенсивной противотуберкулезной химиотерапии по поводу УГТ. Возраст пациентов колебался от 23 до 75 лет, в среднем составив $50,9 \pm 6,7$ лет. Распределение по полу почти равномерное, с некоторым преобладанием женщин (соответственно 45 мужчин и 48 женщин). Поражение левой почки было в 41 случае, справа – 52 случая. Органоуносящие операции ($n=74$, 79,6%) преобладали над органосохраняющими ($n=19$, 20,4%). Структура операций представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура операций при нефротуберкулезе при открытом и лапароскопическом доступах, $n=93$

Вид операции	Количество
Открытые операции:	51 (54,8%)
Нефрэктомия (люмботомным доступом)	36 (70,6%)
Лапаротомия, нефруретерэктомия	2 (3,9%)
Кавернэктомия / Резекция почки	9 (17,7%)
Нефруретерцистэктомия	4 (7,8%)
Лапароскопические операции	42 (45,2%)
Лапароскопическая нефрэктомия	24 (57,0%)
Лапароскопическая нефрэктомия с ручной ассистенцией	1 (2,4%)
Лапароскопическая резекция почки	10 (24,0%)
Лапароскопическая нефрэктомия с цистэктомией	5 (11,8%)
Лапароскопическая нефрэктомия с операцией Брикера (без удаления мочевого пузыря)	2 (4,8%)
Итого:	93 (100%)

Также проведен анализ операций по поводу туберкулеза мочевого пузыря 4-й стадии 51 пациенту. Средний возраст составил 55,6 лет

($\pm 11,7$), максимальный возраст 73 года, минимальный 18 лет.

Результаты и обсуждение

Показанием к нефрэктомии служил поликавернозный туберкулёз почки с отсутствием функции во всех 74 случаях, при этом в 11(14,9%) случаях поликавернозный туберкулёз был осложнен туберкулёзом мочевого пузыря 4 стадии. В 9 случаях нефрэктомию выполнили одновременно с цистэктомией. Кавернозный туберкулёз был в 19 случаях, при этом у 4 было подозрение на злокачественное новообразование почки. При кавернозном туберкулезе выполняли открытую резекцию почки у 9 (17,7%), и лапароскопическую резекцию - у 10 (24,0%) пациентов.

Лапароскопически оперировано 42 пациента. Конверсию в открытую операцию предпринимали при возникновении интраоперационных осложнений или при отсутствии прогресса в выполнении операции. Всего конверсия была выполнена в 4 случаях из 42 лапароскопических (9,5%). Причиной конверсии были: в одном случае ранение нижней полой вены; во втором – выраженный фиброз в области операции, затрудняющий идентификацию анатомических структур, приведший к ранению двенадцатиперстной кишки; в третьем – анатомические сложности при выполнении симультанной лапароскопической холецистэктомии. В четвертом случае конверсия была выполнена из-за сложности с определением границ резекции. Во всех случаях цель открытых и лапароскопических нефрэктомий была достигнута.

Трудности оперативного лечения нефротуберкулеза, результат длительного лечения «хронического пиелонефрита», под маской которого протекал туберкулез почки демонстрирует клиническое наблюдение 1. Повторные многократные курсы терапии с применением антибиотиков, обладающих антитуберкулезным действием, отсутствие должного обследования привели к утрате органа.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка О., 40 лет, госпитализирована в октябре 2019 года с жалобами на наличие свища в поясничной области справа после перенесённых операций. Первые симптомы появились около 10 лет назад, беспокоила боль в поясничной области справа. При обследовании обнаружена пиурия, повышенная СОЭ. Установлен диагноз «хронический пиелонефрит», назначена антибактериальная терапия фторхинолонами. Эффект от медикаментозной терапии был незначительный, неоднократно меняли антибиотиков. Через пять лет, не видя эффекта от лечения, пациентка перестала обращаться к врачам. В 2016 году состояние ухудшилось, появился дискомфорт в поясничной области справа, чувство инородного тела в правой подрёберной области. Больной выполнили УЗИ почек, радиоизотопную нефросцинтиграфию, МСКТ почек. Поскольку правая почка не функционировала, в ноябре 2018 года предприняли попытку нефрэктомии, однако из-за выраженного склерозирующего паранефрита почку удалить не удалось. В послеоперационном периоде образовался свищ в поясничной области. В январе 2019 года выполнена резекция околопочечных рубцов, иссечение свища. В марте 2019 года образовался новый свищ в области кожного рубца. Был заподозрен УГТ и пациентку направили в противотуберкулёзный диспансер. Установлен диагноз: поликавернозный туберкулёз правой почки с исходом во вторично-сморщенную правую почку, отсутствие функции правой почки, туберкулёзный паранефрит, свищ поясничной области, МБТ+ (в соскобе из свища). 1А гр ДУ. Пациентку направили в ФГБУ ННИИТ МЗ РФ для проведения оперативного лечения. Внешний вид поясничной области пациентки при поступлении представлен на рисунке 1.



Рисунок 1. Свищ поясничной области у больной поликавернозным нефротуберкулезом

Течение послеоперационного периода было гладким. Макропрепарат представлен на рисунке 2.

В ноябре 2019 года нами выполнена лапароскопия, конверсия, лапаротомия, нефрэктомия справа.

Проведена оценка интраоперационных, ранних и поздних послеоперационных осложнений операций на почке при нефротуберкулезе, результат представлен в таблице 2.

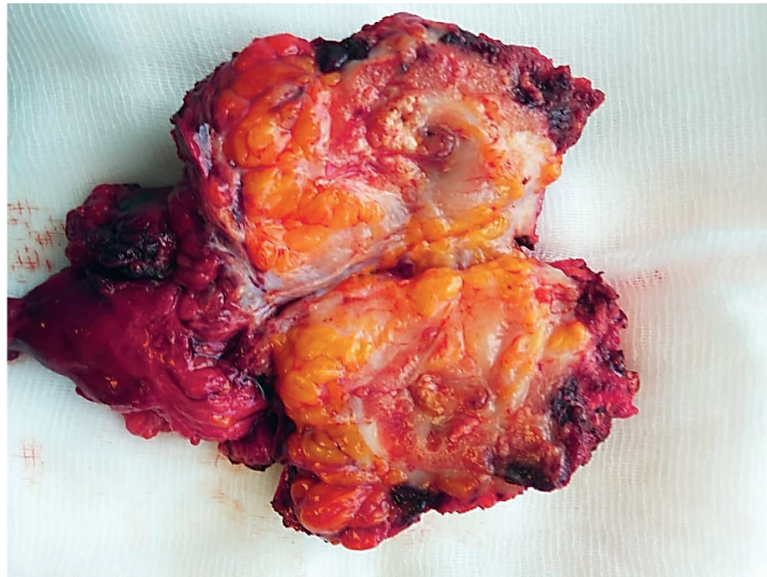


Рисунок 2. Поликавернозный нефротуберкулез с выраженной фиброзной трансформацией – вторично-сморщенная почка

Таблица 2

Структура осложнений при открытом и лапароскопическом доступах

Осложнение	Открытый доступ, n=51	Лапароскопический доступ, n=42
Интраоперационные		
Кровотечение	2	1
Травма смежных органов	0	1
Истечение казеозного содержимого каверны	3	3
В раннем послеоперационном периоде		
Кровотечение	1	0
Нагноение послеоперационной раны, эвентрация	1	0
Парез кишечника	3	0
Сепсис, прогрессирование почечной недостаточности, смерть	1	–
Отдаленный послеоперационный период		
Послеоперационная вентральная грыжа	3	0
Спаечная болезнь брюшной полости	2	0
Всего	16 (31,4%)	5 (11,9%)*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Как видно из таблицы 2, при операциях, выполненных лапароскопически, частота осложнений была в 2,64 раза ниже ($OR=3,83$; 95% CI 1,12-10,22). При выполнении открытых операций на почках в 2-х случаях (4,0%) развились осложнения в ходе операции или в раннем послеоперационном периоде, в том числе одно

фатальное (пациент после нефруретерцитэктомии, формирования кондуита из сигмовидной кишки, хронической болезни почек 4 ст.); в отдалённом послеоперационном периоде у одного пациента (2,0%) сформировалась спаечная болезнь.

При выполнении нефрэктомии по поводу нефротуберкулёза возможно истечение жидкого содержимого казеозных полостей при нарушении целостности. Мы наблюдали данное интраоперационное осложнение, которое, по сути, осложнением не является, у 3 пациентов во время лапароскопической нефрэктомии и у 5-ти во время открытой операции. Содержимое было эвакуировано, в послеоперационном периоде продолжена противотуберкулёзная химиотерапия. Ни в одном случае не наблюдалось осложнение в виде туберкулёза брюшной полости или диссеминированного туберкулёза.

Таким образом, лапароскопическая нефрэктомия не является более опасной операцией при нефротуберкулёзе, чем операция, выполненная открытым доступом.

После лапароскопических операций пациент быстрее активизируется, что предотвращает развитие таких осложнений, как парез кишечника, тромбозы, в том числе тромбоэмболия лёгочной артерии.

Сравнение послеоперационного периода представлено в таблице 3.

Таблица 3

Сопоставление характеристик послеоперационного периода при разных доступах к операции на почке при урогенитальном туберкулёзе

Критерии	Открытые операции	Лапароскопические операции
Активизация пациента, часы после операции	38,7±8,6	2,4±0,6*
Потребность в наркотических анальгетиках, часы	22,0±3,4	1,7±0,3*
Начало приёма жидкости per os., часы после операции	18,4±2,1	2,3±0,2*
Начало приёма пищи, часы после операции	19,8±3,7	4,1±0,5*

Примечание: * – $p < 0,05$.

Как следует из таблицы 3, при операциях, выполненных лапароскопически, продолжительность потребности в наркотических анальгетиках была в 13 раз меньше, чем при открытой хирургии. Больного возможно активизировать в среднем через 2,4±0,6 час. после лапароскопической операции, и через 38,7±8,6 час. – после открытой.

Таким образом, лапароскопические операции на почке при УГТ имеют несомненные преимущества.

Также мы оценили возможность выполнения минимально-инвазивных операций при хирургическом лечении туберкулёза мочевого пузыря у 51 пациента. До выполнения радикальной реконструктивной операции на мочевом пузыре им были произведены различные дренирующие паллиативные операции:

- чрескожная пункционная нефростомия была выполнена 11 (21,6%) пациентам;
- стентирование мочеточника – одному больному (2,0%);
- эпицистостома была установлена у пяти (9,8%) пациентов.

Кроме того, на момент операции у 6 (30%) из 20 пациентов мужского пола были диагностированы стриктуры уретры различной локализации и протяженности, а у 5 (16,1%) из 31 женщины сформировались урогенитальные свищи. У 5 (9,8%) из 51 оперированного пациента были обнаружены камни лоханки почки или камни мочеточника, потребовавшие одномоментного удаления во время операции.

Женщинам выполнена 31 операция (60,8%), а мужчинам – 20 (39,2%). Объем удаления мочевого пузыря имел гендерные различия: у женщин операция сопровождалась ампутацией матки с удалением придатков у женщин в постменопаузе, у женщин до достижения менопаузы, родивших детей и не желающих сохранять репродуктивную функцию, сохранялся один из яичников. Сохранение матки было выполнено только в одном случае у 18-летней девушки.

Большинству мужчин одновременно с пузырем удаляли и простату в связи с высоким риском реактивации туберкулёза и малигнизации. Аугментационная илеоцистопластика была выполнена только в одном случае, был получен неудовлетворительный результат и пациенту потребовалось повторное вмешательство. У пяти пациентов объем операции был максимальным: нефруретерцистпростатэктомия, у двоих лапароскопически. За счет применения малоинвазивной техники и выполнения большинства этапов операции лапароскопически эти пациенты быстро активизировались, ни в одном из этих случаев не развилось какое-либо послеоперационное осложнение, интенсивность боли в послеоперационном периоде была умеренная.

Мы изучили эвакуаторную и накопительную функцию мочевого пузыря после операции в зависимости от объема операции и от пола (данные представлены в таблицах 4 и 5).

Таблица 4

Динамика эвакуаторной и накопительной функции мочевого пузыря у оперированных женщин, n=31

Операции	Количество	Недержание мочи	Частое мочеиспускание	Нарушение эвакуации
Цистэктомия	20	1	0	1
Радикальная цистэктомия	1	0	0	0
Супратригональная резекция мочевого пузыря	1	0	1 (100%)	1
Нефруретерцистэктомия	2	0	0	1
Лапароскопическая нефруретерцистэктомия	3	0	0	0
Лапароскопическая цистэктомия	1	0	0	0
Лапароскопическая супратригональная резекция мочевого пузыря, аугментационная илеоцистопластика	1	0	0	1 (100%)
Лапароскопия, конверсия, удаление кишечного резервуара, илеоцистопластика по Штудеру	1	0	0	0
Лапароскопическая операция Брикера	1	–	–	–

Таблица 5

Динамика эвакуаторной и накопительной функции мочевого пузыря у оперированных мужчин, n=20

Операции	Количество	Недержание мочи	Частое мочеиспускание	Нарушение эвакуации
Цистпростатэктомия	9	0	0	1
Нефруретерцистпростатэктомия	2	0	0	0
Аугментационная илеоцистопластика	1	0	1	1
Радикальная цистэктомия	2	0	0	0
Нервсберегающая цистпростатэктомия	1	0	0	0
Лапароскопическая нервсберегающая нефруретерцистпростатэктомия	1	0	0	0
Лапароскопическая нефруретерэктомия, операция Брикера	2	–	–	–
Операция Брикера	1	–	–	–
Лапароскопическая нефруретерцистпростатэктомия	1	0	0	0
Нефруретерцистпростатэктомия с уретерокутанеосигмостомией	1	–	–	–

У женщин отсечение мочевого пузыря производили на уровне внутреннего отверстия уретры и сохраняли сфинктер уретры, поэтому функция удержания мочи восстанавливалась сразу после операции.

Девять из 51 пациента с туберкулезом мочевого пузыря были оперированы лапароскопически. Первым этапом производили типичную мобилизацию пораженной почки, выделение почечных сосудов, их лигирование и выделение верхней и средней трети мочеточника. Затем пациента переводили на операционном столе из положения «на боку» в положение «на спи-

не» и производили нижнесрединную лапаротомию с выполнением открытой цистэктомии (цистпростатэктомии у мужчин). Макропрепарат извлекали через этот доступ. По мере накопления опыта объем лапароскопии увеличили до лапароскопической нефруретерцист(простат)эктомии с экстракорпоральным формированием артифициального мочевого пузыря.

Все больные с ортотопическим мочевым пузырем в послеоперационном периоде вели дневник мочеиспускания, на основании которого производили оценку количества мочеиспусканий за сутки, функциональную емкость

мочевого пузыря, наличие позывов на мочеиспускание. Дневник заполняли через 2 недели, 6 недель после операции. Ортотопический мочевой пузырь у больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии обеспечивает емкость резервуара в среднем $226,7 \pm 24,3$ мл у всех 47 пациентов через 2 недели после операции и возрастал до $258,3 \pm 36,7$ через 6 недель после операции. Свободное безболезненное мочеиспускание к третьему месяцу после операции отмечали 91,5% больных.

Среди оперированных нами больных у 5 (9,8%) из 51 пациента были противопоказания к формированию ортотопического мочевого пузыря: у одной пациентки была ХБП 4 ст., у 4 мужчин – инфравезикальная обструкция, при этом у одного из 4 мужчин было сочетание почечной недостаточности со стриктурой уретры. Единственно возможным вариантом помощи данным пациентам было удаление пораженного органа с отведением мочи в изолированный сегмент подвздошной кишки. Удаление почки (нефруретерэктомия) данным пациентам было выполнено лапароскопически.

Данный способ предполагает коагуляцию воспаленной слизистой сморщенного мочевого пузыря лазерным излучением, что профилактирует рецидив и нагноение в послеоперационном периоде. При этом обеспечивают отведение мочи в изолированный сегмент кишки, дистальный конец которой выведен на переднюю брюшную стенку, причем операцию выполняют малотравматичным щадящим лапароскопическим доступом, что позволяет быстро активизировать пациента, снижает потребность в послеоперационной анальгезии. Современные средства ухода за стомой позволяют обеспечить высокое качество жизни стомированных больных, их высокую социальную и трудовую адаптацию.

Среди внелегочных форм туберкулеза с начала века 40–56% приходилось на урогенитальный туберкулез (УГТ), однако в 2008 г. на лидирующие позиции вышел туберкулез костей и суставов [9-13]. Тем не менее, актуальность УГТ остается высокой, равно как его социальная значимость [14]. Диагностика УГТ, как правило, запаздывает, что может вести к фатальным последствиям. Одна из основных причин этого — низкая настороженность в отношении туберкулеза, неумение распознать его среди других урологических заболеваний, под которые УГТ удачно маскируется. Туберкулез почек, особенно осложненный туберкулезом мочевыводящих путей, при несвоевременной диагностике или неадекватной терапии становится хирургическим заболеванием [15-16]. Введение в практику полихимиотерапии резко сократило потребность в хирургическом вмешательстве у этой категории пациентов, но появившаяся

вскоре множественная и широкая лекарственная устойчивость *M. tuberculosis* сузила предел терапевтических возможностей и вновь актуализировала оперативное лечение при нефротуберкулезе [17-18]. Реконструктивные операции сохраняют функцию почек, однако при открытом исполнении травматичны для больного, выбор метода зависит от исходной функции почек [19-20].

Заключение

Несмотря на выраженные фибротические процессы в паранефрии, лапароскопический подход при нефротуберкулезе возможен без конверсии в открытую операцию в 90,5% случаев. При необходимости допустимо комбинированное выполнение хирургического вмешательства, например, лапароскопическая нефруретерцистэктомия и формирование искусственного мочевого пузыря из отрезка кишки открытым способом. Малоинвазивные операции по поводу деструктивного туберкулеза почек являются предпочтительными в сравнении с открытыми, поскольку позволяют снизить потребность в наркотических анальгетиках в 13 раз; больного возможно активизировать в среднем через $2,4 \pm 0,6$ час. после лапароскопической операции, и через $38,7 \pm 8,6$ час. — после открытой ($p < 0,01$). При операциях, выполненных лапароскопически, частота осложнений в 2,64 раза ниже ($OR = 3,83$; 95% CI 1,12-10,22). Ортотопический мочевой пузырь у больных туберкулезом мочевого пузыря 4-й стадии увеличивает с 62,1 мл до $226,7$ мл ($p < 0,01$) через 2 недели после операции; через 6 недель после операции свободное безболезненное мочеиспускание наблюдается у 91,5% больных, объем искусственного мочевого пузыря достигает в среднем $258,3 \pm 36,7$. При невозможности сформировать ортотопический искусственный мочевой пузырь лазерная деструкция слизистой мочевого пузыря и создание гетеротопического мочевого резервуара позволяет добиться стабилизации почечных функций и туберкулезного воспаления у всех пациентов.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Figueiredo A.A. Urogenital Tuberculosis. A.A. Figueiredo, A.M. Lucon, M. Srougi. Microbiol. Spectr. 2017;5(1):10.1128/microbiolspec. — doi: 10.1128/microbiolspec.
2. First case report of tuberculous meningitis secondary to endometrial tuberculosis following a clandestine abortion. E.D. Meregildo Rodriguez, M.V. Chiroque, J.R. Rodriguez Llanos et al. Infez Med. 2020; 28(1):82-86.

3. Fischer M. The value of surgical therapy in the treatment of urogenital tuberculosis. M. Fischer, J. Flamm. *Urologe A*. 1990; 29:261-264.
4. Analysis of 17 children with renal abscess. X. Zhang, Y. Xie, G. Huang, H. Fu. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2019; 12(9): 3179-3184.
5. Can kidneys be saved in patients with urinary tuberculosis? A study in the era of modern chemotherapy and surgical armamentarium. A. Kumar, A.D. Dangi, R.P. Mukha et al. *Int. J. Urol.* 2019; 26(5):551-557. doi: 10.1111/iju.13926.
6. Carl P. Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. P. Carl, L. Stark. *World J. Surg.* 1997;21(5):505-510. doi: 10.1007/pl00012277.
7. Chowdhury T.S. A long journey to be diagnosed as a case of tuberculous cystitis: A Bangladeshi case report and review of literatures. T.S. Chowdhury, M.F. Naser, M. Haque. *Int. J. Mycobacteriol.* 2020;9(3):248-253. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_101_20.
8. Bansal P. Surgical treatment of urogenital tuberculosis. Version: 2020-08-12. P. Bansal. *Figueiredo Urogenital Infections and Inflammations*. T.E. Bjerklund Johansen, F.M.E. Wagenlehner, T. Matsumoto et al., editors. Berlin: German Medical Science GMS Publishing House. 2017. doi: 10.5680/luhui000051.
9. Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез внелегочной локализации в Западной Сибири. *Проблемы туберкулеза и болезней лёгких*. 2003;80(4):13-15.
10. Кульчавеня Е. В., Брижатюк Е.В., Ковешникова Е.Ю., Свешникова Н.Н. Новые тенденции в эпидемической ситуации по туберкулезу экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2009;86(10):27-31.
11. Figueiredo A.A., Lucon A.M., Srougi M. Urogenital Tuberculosis. *Microbiol Spectr.* 2017;5(1):10.1128/microbiolspec. doi:10.1128/microbiolspec.
12. Кульчавеня Е.В., Жукова И.И. Внелегочный туберкулез - вопросов больше, чем ответов. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(2):59-63.
13. Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез экстраторакальных локализаций в Сибири и на Дальнем Востоке. *Туберкулез и болезни лёгких*. 2005;82(6):23-26.
14. Щербань М.Н., Кульчавеня Е.В., Брижатюк Е.В. Диагностика, предупреждение и лечение нарушений репродуктивной функции у мужчин, больных туберкулезом легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2010;87(10):31-36.
15. Гусейналиева Н.В. Совершенствование выявления туберкулеза в учреждениях первичного медицинского звена и его влияние на показатель заболеваемости. Н.В. Гусейналиева. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(10):41-46. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-41-46>.
16. Gaudiano C., Tadolini M., Busato F., Vanino E., Pucci S., Corcioni B., Golfieri R. Multidetector CT urography in urogenital tuberculosis: use of reformatted images for the assessment of the radiological findings. A pictorial essay. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Sep;42(9):2314-2324. doi: 10.1007/s00261-017-1129-0.
17. Gupta R., Dorairajan L.N., Muruganandham K., Manikandan R., Kumar A., Kumar S. Laparoscopic ablative and reconstructive surgeries in genitourinary tuberculosis. *JSLs*. 2014 Jul-Sep;18(3):e2014.00203. doi: 10.4293/JSLs.2014.00203.
18. Huang TY, Hung CH, Hsu WH, Peng KT, Hung MS, Lai LJ, Chuang HJ, Tai WL, Ku YP, Wu TS. Genitourinary tuberculosis in Taiwan: A 15-year experience at a teaching hospital. *J Microbiol Immunol Infect.* 2019 Apr;52(2):312-319. doi:10.1016/j.jmii.2018.10.007.
19. Jamil B., Shakoor S., Hasan R. Sequelae of extrapulmonary tuberculosis after treatment: Addressing patient needs. *Int J Mycobacteriol.* 2016 Dec;5 Suppl 1:S149. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.08.013.
20. Krishnamoorthy S., Gopalakrishnan G. Surgical management of renal tuberculosis. *Indian J Urol.* 2008;24(3):369-375. doi:10.4103/0970-1591.42620.

References

1. Figueiredo, A.A. Urogenital Tuberculosis. A.A. Figueiredo, A.M. Lucon, M. Srougi. *Microbiol. Spectr.* 2017; 5(1): 10.1128/microbiolspec. – doi: 10.1128/microbiolspec.
2. First case report of tuberculous meningitis secondary to endometrial tuberculosis following a clandestine abortion. E.D. Meregildo Rodriguez, M.V. Chiroque, J.R. Rodriguez Llanos et al. *Infez Med.* 2020; 28(1):82-86.
3. Fischer M. The value of surgical therapy in the treatment of urogenital tuberculosis. M. Fischer, J. Flamm. *Urologe A*. 1990; 29:261-264.
4. Analysis of 17 children with renal abscess. X. Zhang, Y. Xie, G. Huang, H. Fu. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2019; 12(9): 3179-3184.
5. Can kidneys be saved in patients with urinary tuberculosis? A study in the era of modern chemotherapy and surgical armamentarium. A. Kumar, A.D. Dangi, R.P. Mukha et al. *Int. J. Urol.* 2019; 26(5):551-557. doi: 10.1111/iju.13926.
6. Carl P. Indications for surgical management of genitourinary tuberculosis. P. Carl, L. Stark. *World J. Surg.* 1997;21(5):505-510. doi: 10.1007/pl00012277.
7. Chowdhury T.S. A long journey to be diagnosed as a case of tuberculous cystitis: A Bangladeshi case report and review of literatures. T.S. Chowdhury, M.F. Naser, M. Haque. *Int. J.*

Mycobacteriol. 2020;9(3):248-253. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_101_20.

8. Bansal P. Surgical treatment of urogenital tuberculosis. Version: 2020-08-12. P. Bansal. Figueiredo Urogenital Infections and Inflammations. T.E. Bjerklund Johansen, F.M.E. Wagenlehner, T. Matsumoto et al., editors. Berlin: German Medical Science GMS Publishing House. 2017. doi: 10.5680/lhiii000051.

9. Kulchavenya E.V., Khomyakov V.T. Tuberculosis of extrapulmonary localization in Western Siberia. Problems of tuberculosis and pulmonary diseases. 2003;80(4):13-15. (In Russ.)

10. Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Koveshnikova E.Yu., Sveshnikova N.N. New trends in the epidemic situation of extrathoracic localization tuberculosis in Siberia and the Far East. Tuberculosis and Lung Diseases. 2009;86(10):27-31. (In Russ.)

11. Figueiredo A.A., Lucon A.M., Srougi M. Urogenital Tuberculosis. Microbiol Spectr. 2017;5(1):10.1128/microbiolspec. doi:10.1128/microbiolspec.

12. Kulchavenya E.V., Zhukova I.I. Extrapulmonary tuberculosis - more questions than answers. Tuberculosis and pulmonary diseases. 2017; 95(2):59-63. (In Russ.)

13. Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T. Tuberculosis of extrathoracic localizations in Siberia and the Far East. Tuberculosis and Lung Diseases. 2005;82(6):23-26. (In Russ.)

14. Scherban M.N., Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V. Diagnosis, prevention and treatment of reproductive failure in men with pulmonary tuberculosis. Tuberculosis and pulmonary diseases. 2010;87(10):31-36. (In Russ.)

15. Huseynalieva N.V. Perfection of tuberculosis detection in primary health care institutions and its impact on the morbidity rate. N.V. Huseynalieva. Tuberculosis and pulmonary diseases. 2020;98(10):41-46. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-10-41-46>. (In Russ.)

16. Gaudiano C, Tadolini M, Busato F, Vanino E, Pucci S, Corcioni B, Golfieri R. Multidetector CT urography in urogenital tuberculosis: use of reformatted images for the assessment of the radiological findings. A pictorial essay. Abdom

Radiol (NY). 2017 Sep;42(9):2314-2324. doi: 10.1007/s00261-017-1129-0.

17. Gupta R, Dorairajan LN, Muruganandham K, Manikandan R, Kumar A, Kumar S. Laparoscopic ablative and reconstructive surgeries in genitourinary tuberculosis. JSLS. 2014 Jul-Sep;18(3):e2014.00203. doi: 10.4293/JSLS.2014.00203.

18. Huang TY, Hung CH, Hsu WH, Peng KT, Hung MS, Lai LJ, ChuangHJ, Tai WL, Ku YP, Wu TS. Genitourinary tuberculosis in Taiwan: A 15-year experience at a teaching hospital. J Microbiol Immunol Infect. 2019 Apr;52(2):312-319. doi:10.1016/j.jmii.2018.10.007.

19. Jamil B, Shakoor S, Hasan R. Sequelae of extrapulmonary tuberculosis after treatment: Addressing patient needs. Int J Mycobacteriol. 2016 Dec;5 Suppl 1:S149. doi: 10.1016/j.ijmyco.2016.08.013.

20. Krishnamoorthy S, Gopalakrishnan G. Surgical management of renal tuberculosis. Indian J Urol. 2008;24(3):369-375. doi:10.4103/0970-1591.42620.

Контактные данные

Холтобин Денис Петрович, врач-уролог, заведующий хирургическим отделением №2 АО МЦ «Авиценна», г. Новосибирск
старший научный сотрудник отдела прикладных научных исследований ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» МЗ РФ, г. Новосибирск
E-mail: urology-avicenna@mail.ru>
Тел.: 8-913-890-80-01
Scopus: 54889009300
<https://orcid.org/0000-0001-6645-6455>

Поступила в редакцию 03.01.2022

Принята к публикации 29.01.2022

Для цитирования: Холтобин Д.П. Хирургическая помощь больным распространенным и осложненным урогенитальным туберкулезом. Бюллетень медицинской науки. 2022;1(25): 18-26.

Citation: Holtobin D.P. Surgical care for patients with disseminated and complicated urogenital tuberculosis. *Bulletin of Medical Science*. 2022;1(25): 18-26. (In Russ.)

УДК 616.12-005.4-009.861:616.13

DOI 10.31684/25418475_2022_1_27

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА С ПОГРАНИЧНЫМИ СТЕНОЗАМИ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ. КЛИНИКО-АНГИОГРАФИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ. СООТНОШЕНИЕ ПАСПОРТНОГО И СОСУДИСТОГО ВОЗРАСТА

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Лясковская А.А., Дуничева О.В., Бекшенева Е.М.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) остается основной причиной инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста. Значительную часть пациентов со стабильной стенокардией составляют пациенты с пограничными (40-70%) стенозами коронарных артерий.

Цель работы. Изучить факторы кардиоваскулярного риска и провести сравнительную оценку клинико-ангиографической картины и жесткости сосудистой стенки у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от соотношения биологического и паспортного возраста.

Материал и методы. Обследовано 40 больных стабильной стенокардией 1-3 ФК (36 - мужчины) в возрасте 33 - 68 лет с пограничными стенозами коронарных артерий. Исходя из значений коэффициента «паспортный возраст/сосудистый возраст» (К), больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты с биологическим возрастом, превышающим паспортный ($K < 1,0$; $M = 0,82$); во 2-ю – с биологическим возрастом равным, или уступающим паспортному ($K > 1,0$; $M = 1,4$); $P < 0,01$.

Результаты. Больные стабильной стенокардией с пограничными стенозами коронарных артерий представляют собой достаточно серьезную группу лиц в плане прогноза. Пациенты с повышенным сосудистым возрастом отличаются неблагоприятным течением заболевания и менее благоприятным кардиометаболическим профилем по сравнению с пациентами, у которых биологический возраст соответствовал паспортному.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, пограничные стенозы коронарных артерий, паспортный возраст, сосудистый возраст

CORONARY ARTERY DISEASE WITH BORDERLINE CORONARY ARTERY STENOSIS. CLINICAL AND ANGIOGRAPHIC PARALLELS. THE PASSPORT AND VASCULAR AGE RATIO

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

D.A. Yakhontov, Ju.O. Ostanina, A.A. Lyaskovskaya, O.V. Dunicheva, E.M. Beksheneva

Coronary Artery Disease (CAD) remains the leading cause of disability and mortality of working age people.

A significant proportion of the stable angina patients (pts) are pts with borderline coronary artery stenosis (40-70%).

Aim. To study cardiovascular risk factors and to conduct a comparative assessment of the clinical angiographic picture and vascular stiffness in stable angina pts with borderline coronary artery stenosis depending on the vascular and passport age ratio.

Material and methods. 40 stable angina class 1–3 pts (36 men) age 33–68 with borderline coronary artery stenosis were examined.

Depending on the vascular and passport age ratio values, all the pts were divided into two groups.

The 1st group included pts with a vascular age exceeding the passport age (ratio $< 1,0$; $M = 0,82$); the 2nd group included pts with a vascular age equal or inferior to the passport age (ratio $> 1,0$; $M = 1,4$); $P < 0,01$.

Results. Pts with stable angina with borderline coronary artery stenosis represent a rather serious group of people in terms of prognosis.

Pts with increased vascular age are characterized by an unfavorable course of the disease and they differ in a less favorable cardiometabolic profile in comparison with pts whose vascular age corresponded to the passport.

Keywords: Coronary artery disease, borderline coronary artery stenosis, passport age, vascular age

Ишемическая болезнь сердца (ИБС), несмотря на активное развитие медикаментозных и хирургических методов лечения, остается

основной причиной инвалидизации и смертности лиц трудоспособного возраста [1]. Несмотря на то, что тяжесть течения ИБС как

правило ассоциировано с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий (КА), с достаточно большой частотой при ангиографическом обследовании диагностируется пограничное поражение КА (40-70%). Ведение пациентов с подобными ангиографическими характеристиками продолжает оставаться дилеммой для кардиологов в плане предпочтения медикаментозного лечения, либо в отдельных случаях хирургической реваскуляризации [2].

Частое несовпадение тяжелой клинической картины ИБС, вплоть до развития инфаркта миокарда с пограничным поражением коронарных артерий, уже более полувека является предметом повышенного интереса кардиологов [3]. Безусловно, больные ИБС с пограничными стенозами КА представляют собой неоднородную группу. Тяжесть течения заболевания определяется количеством кардиоваскулярных факторов риска (возраст, пол, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия (ДЛП), ожирение, курение, нарушения углеводного обмена), а также возрастом манифестации ИБС, наличием инфаркта миокарда, или острого коронарного синдрома в анамнезе, характером поражения коронарного русла по данным коронароангиографии. [4,5,6]

Известно, что при атеросклерозе страдают эластические свойства артерий, что сопровождается повышением их жесткости и увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), что может вызывать повышение пред- и постнагрузки на левый желудочек, повышение АД и увеличение потребности миокарда в кислороде. Сегодня измерение СРПВ по мнению рабочей группы ERBP (European Best Practice Guidelines) является общепринятым и достаточно простым неинвазивным методом определения жесткости артериальной стенки и косвенным методом выявления кальцификации артерий [1]. Кроме этого, измерение СРПВ расценивается как один из простых и дешевых методов оценки сердечно-сосудистой кальцификации, а увеличение СРПВ предлагается рассматривать как признак субклинического коронарного атеросклероза [7]. В рамках Роттердамского исследования у 2835 практически здоровых людей было установлено, что риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) увеличивался с возрастанием СРПВ, в то же время СРПВ является независимым предиктором ИБС и инсультов у практически здоровых людей. Показано, что жесткость сосудистой стенки зависит от возраста, уровня АД, курения, массы тела, гиперхолестеринемии и других модифицируемых и немодифицируемых факторов риска [7]. По мере увеличения СРПВ линейно возрастает кардиоваскулярный риск (КВР), в особенности при превышении уровня СРПВ выше 12 м/с, что считается пороговым значе-

нием согласно Европейским рекомендациям по АГ 2018 года. [8] Увеличение СРПВ выше 12 м/сек ассоциировано с 50%-ным повышением риска сердечно-сосудистых событий, а увеличение выше 13 м/сек – с 10-летней смертностью больных АГ с чувствительностью 60% и специфичностью 80% [9]. Повышение СРПВ тесно взаимосвязано с процессом старения и является одним из маркеров так называемого синдрома «Раннего сосудистого старения» (Early vascular ageing – EVA-syndrome). При этом характерными клиническими проявлениями данного состояния является ранняя манифестация АГ и ИБС [10,11].

Однако, учитывая то, что метод определения СРПВ зависит от уровня АД, что ограничивает его клиническое использование, в последние годы стал широко использоваться такой показатель как Cardio-Ankle Vascular Index, CAVI - сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (СЛСИ), не имеющий подобных ограничений и позволяющий оценивать аорту на всем ее протяжении [8]. Показано, что повышение СЛСИ напрямую связано с возрастом, АД, наличием сахарного диабета (СД), отягощенной наследственностью, ожирением, ДЛП. Есть убедительные данные о том, что СЛСИ является маркером системного атеросклеротического процесса и критерием его прогрессирования. Имеются работы, свидетельствующие о взаимосвязи увеличения СЛСИ с поражением КА у больных ИБС, однако без четкой зависимости от гемодинамической значимости пораженных артерий [8,12].

Одним из важнейших факторов старения человека является биологический возраст сосудов, поскольку с возрастом происходит повышение «жесткости» артериальной стенки из-за изменений соотношения эластина и коллагена, уменьшается эластичность сосудов и нарушается функция эндотелия [8,13]. Поэтому соответствие возраста пациента и состояния артерий прослеживается не всегда и фактором риска сердечно-сосудистой патологии является не столько реальный возраст пациента, сколько «возраст» его сосудистой системы. На сосудистый возраст помимо возраста хронологического могут влиять показатели артериального давления, гликемии, ожирение, ГЛП, нарушения микроциркуляции. Сосудистый (сердечный, биологический) возраст является эквивалентом хронологического возраста «идеального» пациента с таким же уровнем риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), как и у обследуемого, но в отсутствие у него модифицируемых ФР [14]. Понятие «сосудистого» возраста более удобно в общении с пациентами, которые придают ему большее значение, чем риску по шкале SCORE. Более высокие цифры сосудистого возраста по сравнению с паспортным позволяют предположить наличие син-

дрома раннего сосудистого старения, о котором упоминалось выше. Высокая значимость оценки сосудистого возраста связана с необходимостью более точной оценки структурных и функциональных изменений в сосудах, внутренних органах и организма в целом [8,13].

Сосудистый (биологический) возраст может быть выше паспортного, или равным ему, а в отдельных случаях даже ниже (феномен здорового старения). Сосудистый возраст определяется по оценке значений CAVI [8]. Преобладание биологического возраста сосудов над паспортным, безусловно, является маркером сосудистого старения. Однако, до настоящего времени не определены критерии оценки взаимоотношения паспортного и сосудистого возраста. Так, Бояринова М. А. и соавторы предлагают считать сосудистый возраст повышенным в том случае, если он превышает паспортный более, чем на 4 года [15]. Нами для оценки взаимоотношения паспортного и сосудистого возраста предложено определение коэффициента «паспортный возраст/сосудистый возраст», значения которого менее единицы, свидетельствуют о преобладании сосудистого возраста над паспортным и могут служить маркером сосудистого старения.

Цель. Изучить факторы кардиоваскулярного риска и провести сравнительную оценку клинико-ангиографической картины и жесткости сосудистой стенки у больных стабильной ИБС с пограничными стенозами коронарных артерий в зависимости от соотношения биологического и паспортного возраста.

Материал и методы

Обследовано 40 больных стабильной стенокардией 1-3 ФК (36 – мужчины, средний возраст больных – 53,1 год [44,7; 57,1]) с пограничными (40-70%) стенозами коронарных артерий и средней давностью ишемического анамнеза 24 [7; 47] месяца. На момент осмотра все больные минимум 6 месяцев находились под наблюдением кардиолога, либо терапевта по месту жительства и получали медикаментозную терапию по поводу ИБС, АГ и при необходимости – сахарного диабета. У всех обследованных имелась артериальная гипертензия 1-2 степени. В исследование не включались больные с ОКС давностью менее 6 месяцев, стенозом КА более 70% по данным КАГ, оперативными вмешательствами на коронарных артериях, онкологическими заболеваниями, аутоиммунными заболеваниями, хроническими заболеваниями в стадии обострения, острыми инфекционными заболеваниями, психическими заболеваниями и семейной гиперхолестеринемией. Коронароангиография проводилась на ангиографическом аппарате INNOVA 3100 (США). Показатель сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (СЛСИ) и биологического возраста оце-

нивались с использованием сфигмоманометра VaSera VS-1500N, производства FUKUDA DENSHI (Япония). Далее вычислялся коэффициент «паспортный возраст/сосудистый возраст» (К), исходя из значений которого больные были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли пациенты с биологическим возрастом превышающим паспортный ($K < 1,0$; $M = 0,82$); во 2-ю – с биологическим возрастом равным, или уступающим паспортному ($K > 1,0$; $M = 1,4$); $P < 0,01$. Все статистические расчёты проводились в программе Rstudio (version 0.99.879 – © 2009-2016 RStudio, Inc., USA, 250 Northern Ave, Boston, MA 02210 844-448-121, info@rstudio.com) на языке R (R Core Team (2015). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Для сравнения показателей между группами использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Дескриптивные характеристики представлены в виде медианы [первый квартиль; третий квартиль] для числовых данных, процентов [нижняя граница 95% доверительный интервал (ДИ); верхняя граница 95% ДИ] для категориальных данных с вычислением границ ДИ по формуле Вильсона. Для статистической проверки гипотез о равенстве числовых характеристик выборочных распределений в сравниваемых группах использовался непарный U-критерий Манна-Уитни, производился расчет смещения распределений с построением 95% доверительного интервала для смещения. Для сравнения бинарных и категориальных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Проверку статистических гипотез проводили при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т.е. различие считали статистически значимым, если $p < 0,05$. Нижнюю границу доказательной мощности брали равной 80 %.

Результаты

По большинству клинико-анамнестических показателей больные обеих групп значимо не различались за исключением большей частоты дебюта в молодом (до 45 лет) возрасте АГ и ИБС в группе пациентов с повышенным сосудистым возрастом (табл.1).

Сопоставление показателей липидного обмена с показателями СЛСИ также выявило более неблагоприятную картину у пациентов 1-й группы, отличавшихся более высокими значениями ТГ, несколько большей частотой ДЛП и более высокими значениями СЛСИ (табл.2).

Наконец, не было выявлено значимых различий между группами в характере ангиографических изменений: практически не различалось количество больных с 1-, 2- и многососудистым поражением коронарного русла (рис. 1).

Таблица 1

Клинико-анамнестические показатели у больных ИБС в зависимости от соотношения паспортного и биологического возраста

Показатель	1-я группа (преобладание сосудистого возраста над паспортным; K1,0) n=21	2-я группа (сосудистый возраст равен, либо уступает паспортному; K1,0) n=19	P
Коэффициент «паспортный возраст/сосудистый возраст»	0,82 [0,53;0,99]	1,40 [1;1,7]	<0,01
Мужчины	19 (90,5%) [76,5%;95,4%]	17 (89,5%) [75,8%; 94,3%]	НД
Возраст, лет	53,0 [48,3; 55,2]	51,2 [45,4;54,1]	НД
Давность ишемического анамнеза, лет	1,9 [0,78; 4,3]	1,8 [0,84; 4,1]	
Давность гипертонического анамнеза, лет	5,1 [3,1;8,4]	4,9 [2,5;7,6]	НД
Семейный анамнез ИБС	19 (90,5%) [78,3%;95,6%]	18 (94,7%) [83,4%; 97,3%]	НД
Дебют АГ до 45 лет	9 (42,9%) [33,2%; 54,6%]	1 (5,3%) [3,7%; 7,2%]	<0,01
Дебют ИБС до 45 лет	7 (33,3%) [23,4%; 47,6%]	1 (5,3%) [3,5%; 6,9%]	<0,01
Курение	16 (76,2%) [54,6%; 85,4%]	15 (78,9%) [58,4%;81,2%]	НД
Индекс массы тела, кг/м ²	31,6 [22,3; 54,6]	31,0 [23;55,2]	НД
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (21,1%) [17,4%; 32,4%]	2 (10,5%) [5,4%; 14,3%]	НД
Ожирение	10 (47,6%) [32,5%; 57,4%]	9 (47,4%) [32,5%; 57,2%]	НД
Сахарный диабет	4 (21,1%) [14,5%; 32,6%]	1 (5,3%) [3,2%; 8,4%]	НД

Таблица 2

Показатели липидного обмена и СЛСИ у обследованных больных

Показатель	1-я группа	2-я группа	P
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,5 [2,5; 4,5]	3,2 [2,5; 4,2]	НД
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,47 [1,1; 1,8]	1,40 [1,0; 1,5]	НД
ТГ, ммоль/л	2,3 [2,7;3,9]	1,4 [1,2; 1,8]	0,01
Число больных с ДЛП	21 (100,0%) []	17 (89,5%) [72,4%;94,2%]	НД
СЛСИ	8,6 [7,9; 9,3]	7,2 [6,3; 7,9]	0,01

Обсуждение

Больные стабильной стенокардией с пограничными стенозами коронарных артерий представляют собой достаточно серьезную группу лиц в плане прогноза. Несмотря на отсутствие обструктивного поражения коронарных сосудов, риск кардиоваскулярных осложнений обусловлен практически 100%-м наличием АГ с преобладанием длительности гипертонического анамнеза над длительностью ишемического, а также такими кардио-метаболическими проявлениями, как высокие значения ИМТ, большая частота ДЛП и ожирения.

Преобладание сосудистого возраста над паспортным отражает более выраженные, а возможно и более ранние процессы старения, сопровождающиеся потерей эластичности

и нарастанием жесткости сосудов. В этом отношении предложенный нами коэффициент для определения отношения паспортного возраста к сосудистому при его значениях менее 1,0 может свидетельствовать о повышении сосудистого (биологического) возраста и быть основой для выделения соответствующего фенотипа пациентов.

Пациенты стабильной стенокардией с повышенным сосудистым возрастом отличаются неблагоприятным течением заболевания и менее благоприятным кардио-метаболическим профилем по сравнению с пациентами, у которых биологический возраст соответствовал паспортному. Так, при повышенном сосудистом возрасте чаще был инфаркт миокарда в анамнезе, чаще ИБС и АГ дебютировали в молодом

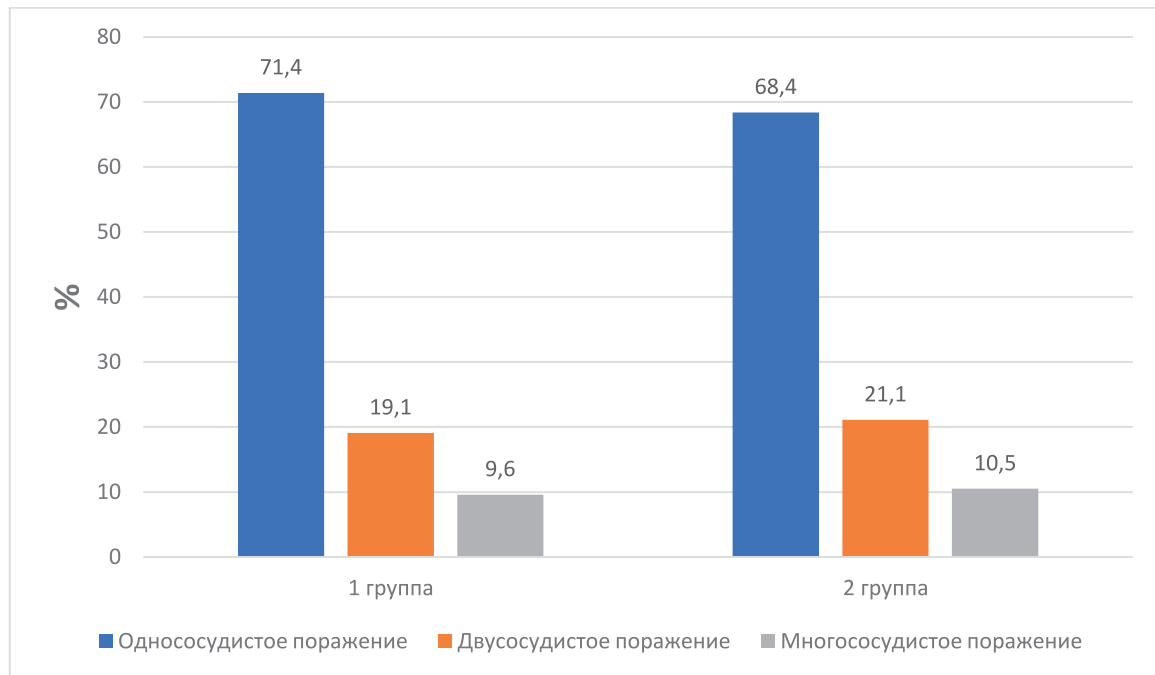


Рисунок 1. Характер поражения коронарного русла у обследованных больных

(до 45 лет) возрасте, чаще встречался сахарный диабет, были значимо более высокие значения триглицеридов и более высокая жесткость сосудистой стенки, определявшаяся по показателю СЛСИ.

Выводы

1. Больные стабильной ИБС с пограничными (40-70%) стенозами коронарных артерий представляют собой серьезный в прогностическом плане контингент вследствие длительного гипертонического анамнеза и выраженных кардио-метаболических ассоциаций.

2. Использование для оценки взаимоотношения паспортного и сосудистого возраста, предложенного нами коэффициента «паспортный возраст/сосудистый возраст», основанного на соотношении правого и левого СЛСИ, могут упростить выделение подгруппы лиц с повышенным биологическим (сосудистым) возрастом.

3. Больные стабильной стенокардией с повышенным сосудистым возрастом ($K < 1,0$) характеризуются более неблагоприятным течением заболевания и более неблагоприятным кардио-метаболическим профилем по сравнению с больными, у которых сосудистый возраст соответствует паспортному. По сравнению с пациентами, у которых биологический возраст соответствовал паспортному, у них чаще был инфаркт миокарда в анамнезе, чаще ИБС и АГ дебютировали в молодом возрасте, чаще встречался сахарный диабет, были значимо более высокие значения триглицеридов и более высокая жесткость сосудистой стенки, определявшаяся по показателю СЛСИ.

4. Влияние других, в том числе социальных и поведенческих факторов, также коморбидной патологии на уровень сосудистого возраста требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*. 2020, (41): 3 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
2. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019, (40): 2, 87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>
3. Gray CR, HA Hoffman HA, Hammond WS, Miller KL, Oseasohn RO. Correlation of arteriographic and pathologic findings in the coronary arteries in man. *Circulation*. 1962; 26:494–499 DOI: 10.1161/01.cir.26.4.494
4. Bai MF, Wang X. Risk factors associated with coronary heart disease in women: a systematic review. *Herz*. 2020; 45 (Suppl 1):52-57. doi: 10.1007/s00059-019-4835-2
5. Menotti A, Puddu PE. Epidemiology of Heart Disease of Uncertain Etiology: A Population Study and Review of the Problem. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(10): 687. doi: 10.3390/medicina55100687
6. Azevedo DFC, Lima EG, Ribeiro MOL, Linhares Filho JPP, Serrano Júnior CV. Critical analysis of the classic indications for myocardial r

evascularization. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2019; 65(3): 319-325. doi: 10.1590/1806-9282.65.3.319

7. Согласованное мнение российских экспертов по оценке артериальной жесткости в клинической практике. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016; 15(2): 4-19.

8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018; (39): 33, 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

9. Sehestedt Th, Jeppesen J, Hansen T W, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen Ch, Hildebrandt P, Olsen M H. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010; 31(7): 883-891. doi: 10.1093/eurheartj/ehp546

10. Яхонтов Д.А., Останина Ю.О. Синдром раннего сосудистого старения у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца молодого и среднего возраста. *Медицинский алфавит*. 2018;1(3):33-36.

11. Нилсон П.М., Яхонтов Д.А., Яхонтов Д.А. Раннее сосудистое старение. Современное состояние проблемы (обзор). *Сибирский научный медицинский журнал*. 2016; 36: 6-13.

12. Сумин А.Н., Карпович А.В., Барбараш О.Л. Сердечно-лодыжечный индекс у больных ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с распространенностью коронарного и периферического атеросклероза. *Российский кардиологический журнал*. 2012;(2):27-33.

13. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7:6. doi: 10.3389/fcvm.2020.00006.

14. Ротарь О.П., Толкунова К.М. Сосудистое старение в концепциях EVA и SUPERNOVA: непрерывный поиск повреждающих и протективных факторов. *Артериальная гипертензия*. 2020; 26(2): 133-145.

<https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145>.

15. Бояринова М.А., Алиева А.С., Ротарь О.П., Колесова Е.П., Могулая Е.В., Васильева Е.Ю., Солнцев В.Н., Баранова Е.И., Конради А.О. Ассоциация сосудистого возраста с метаболическим здоровьем у пациентов с ожирением. *Российский национальный конгресс кардиологов*. 2019; 813.

References

1. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC) *European Heart Journal*. 2020; (41): 3 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

2. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European Heart Journal*. 2019; (40): 2, 87–165. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy394>

3. Gray CR, HA Hoffman HA, Hammond WS, Miller KL, Oseasohn RO. Correlation of arteriographic and pathologic findings in the coronary arteries in man. *Circulation*. 1962; 26:494–499 DOI: 10.1161/01.cir.26.4.494

4. Bai MF, Wang X. Risk factors associated with coronary heart disease in women: a systematic review. *Herz*. 2020; 45 (Suppl 1):52-57. doi: 10.1007/s00059-019-4835-2

5. Menotti A, Puddu PE. Epidemiology of Heart Disease of Uncertain Etiology: A Population Study and Review of the Problem. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(10): 687. doi: 10.3390/medicina55100687

6. Azevedo DFC, Lima EG, Ribeiro MOL, Linhares Filho JPP, Serrano Júnior CV. Critical analysis of the classic indications for myocardial revascularization. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2019; 65(3): 319-325. doi: 10.1590/1806-9282.65.3.319

7. Harmonized Opinion of Russian Experts on Assessment of Arterial Stiffness in Clinical Practice Cardiovascular Therapy and Prevention. 2016; 15(2): 4-19. (In Russ)

8. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *European Heart Journal*. 2018; (39): 33, 3021–3104. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>

9. Sehestedt Th, Jeppesen J, Hansen T W, Wachtell K, Ibsen H, Torp-Pedersen Ch, Hildebrandt P, Olsen M H. Risk prediction is improved by adding markers of subclinical organ damage to SCORE. *Eur Heart J*. 2010; 31(7): 883-891. doi: 10.1093/eurheartj/ehp546

10. Yakhontov D.A., Ostanina Yu.O. Early vascular aging syndrome in young and middle age patients with hypertension and coronary artery disease. *Medical alphabet*. 2018;1(3):33-36 (In Russ.)

11. Nilson P.M., Yakhontov D.A., Yakhontov D.A. Early vascular aging. The modern state of the problem (review). *Siberian Scientific Medical Journal*. 2016; 36: 6-13. (In Russ.)

12. Sumin A.N., Karpovich A.V., Barbarash O.L. Cardio-ankle vascular index in patients with coronary heart disease association with the severity of coronary and peripheral artery atherosclerosis. *Russian Journal of Cardiology*. 2012;(2):27-33 (In Russ.)

13. Nilsson PM. Early Vascular Aging in Hypertension. *Front Cardiovasc Med*. 2020; 7:6. doi: 10.3389/fcvm.2020.00006.

14. Rotar O.P., Tolkunova K.M. EVA and SUPERNOVA concepts of vascular aging: ongoing research on damaging and protective

risk factors. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2020; 26(2): 133-145. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2020-26-2-133-145> (In Russ)

15. Boyarinova M.A., Alieva A.S., Rotar O.P., Kolesova E.P., Moguchaya E.V., Vasilieva E.Yu., Solntsev V.N., Baranova E.I., Konradi A.O. Association of vascular age with metabolic health in patients with obesity. *Russian National Congress of Cardiology*. 2019; 813. (In Russ).

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Останина Юлия Олеговна, к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет. 630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
Тел.: 89139206196,
E-mail: julia679@yandex.ru

Информация об авторах

Яхонтов Давыд Александрович, д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.
E-mail: mich99@mail.ru

Лясковская Анна Андреевна, студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.
630091, г. Новосибирск, Красный пр. 52.
E-mail: lyaskovskaya_00@mail.ru

Дуничева Оксана Витальевна, к.м.н., главный врач ГБУЗ НСО НОККД, ассистент кафедры факультетской терапии им. проф. Г.Д. Залесского ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск.

E-mail: nokkd@nso.ru

Бекшенева Екатерина Манзуровна, ассистент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины, Новосибирский государственный медицинский университет.

630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52.

E-mail: bekshenevacatherine@yandex.ru

Поступила в редакцию 30.01.2022

Принята к публикации 05.03.2022

Для цитирования: Яхонтов Д.А., Останина Ю.О., Лясковская А.А., Дуничева О.В., Бекшенева Е.М. Ишемическая болезнь сердца с пограничными стенозами коронарных артерий. Клинико-ангиографические параллели. Соотношение паспортного и сосудистого возраста. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;1(25): 27-33.

Citation: Yakhontov D.A., Ostanina Ju.O., Lyaskovskaya A.A., Dunicheva O.V., Beksheneva E.M. Coronary artery disease with borderline coronary artery stenosis. Clinical and angiographic parallels. The passport and vascular age ratio. *Bulletin of Medical Science*. 2022;1(25): 27-33. (In Russ.)

ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВотоКА НА ФОНЕ ГИПОКСИЧЕСКИ-ГИПЕРКАПНИЧЕСКИХ ТРЕНИРОВОК У БОЛЬНЫХ С ЭНУРЕЗОМ

¹Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

²Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Файзуллина Р.А.¹, Текутьева Н.А.², Лобанов Ю.Ф.², Латышев Д.Ю.², Строзенко Л.А.²

Цель работы: оценить динамику регионального и центрального кровотока на фоне гипоксически-гиперкапнических тренировок на аппарате «Карбоник» у детей с энурезом.

Материалы и методы: исследование основано на данных 20 пациентов с диагнозом: Энурез.

Результаты: На фоне курса гипоксически-гиперкапнических тренировок на аппарате «Карбоник» отмечается положительная клиническая динамика, по результатам дуплексного сканирования получена динамика центрального кровотока в виде снижения резистентности и скорости кровотока на уровне позвоночных артерий, а периферического – в виде снижения сосудистого сопротивления и скорости кровотока на уровне стволых, сегментарных и междолевых артерий почек.

Выводы: гипоксически-гиперкапнические тренировки на аппарате «Карбоник» у детей с энурезом оказывают положительный клинический эффект. Отмечается однонаправленное изменение тонуса центральных и периферических артерий, заключающиеся в снижении сосудистого сопротивления и скорости кровотока.

Ключевые слова: энурез, гипоксическая гиперкапния, дети

DYNAMIC CHANGES IN THE CENTRAL AND PERIPHERAL BLOOD FLOW AGAINST THE BACKGROUND OF HYPOXIC-HYPERCAPNIC TRAINING IN PATIENTS WITH ENURESIS

¹Kazan State Medical University, Kazan

²Altai State Medical University, Barnaul

R.A. Faizulina¹, N.A. Tekutyeva², Yu.F. Lobanov², D.Yu. Latyshev², L.A. Strozenko²

The purpose of this work: to evaluate the dynamics of regional and central blood flow against the background of hypoxic-hypercapnic training on the apparatus "Carbonic" in children with enuresis.

Materials and methods: the study is based on data on 20 patients with a diagnosis of enuresis.

Results: Against the background of a course of hypoxic-hypercapnic training on the Carbonic apparatus, positive clinical dynamics are noted, and according to the results of duplex scanning, the dynamics of central blood flow was obtained in the form of a decrease in resistance and blood flow velocity at the level of the vertebral arteries, and peripheral - in a decrease in vascular resistance and blood flow velocity at the level of the stem, segmental and interlobar arteries of the kidneys.

Conclusions: Hypoxic-hypercapnic training on the apparatus "Carbonic" in children with enuresis has a positive clinical effect. There is a unidirectional change in the tone of the central and peripheral arteries, which consists of a decrease in vascular resistance and blood flow velocity.

Keywords: enuresis, hypoxic hypercapnia, children.

Энурез – распространенная проблема, с которой сталкиваются дети. По данным зарубежных авторов, в 5 лет распространенность составляет до 20 %, в дальнейшем к 8 годам снижается до 10% и в 12 лет – до 3% [1]. Этиология заболевания связана с генетическими факторами, неадекватной секрецией антидиуретического гормона, психологическими факторами и патологией нервной системы, но определенное значение в патогенезе имеет нарушение периферического и центрального кровотока [2,3].

Эти изменения зачастую взаимосвязаны и взаимообусловлены и определяют патогенетический круг. Применяемая терапия нейрометаболическими стимуляторами, которые обладают ноотропным, мнемотропным, адаптогенным, антидепрессивным, седативным эффектами, дает результативность по различным оценкам от 10 до 36% [4,5,6]. При применении гипоксически-гиперкапнических тренировок улучшается микроциркуляция за счет расширения резервных капилляров и создания новых в ответ

на гипоксию, а за счет гиперкапнии увеличивается скорость кровотока, при этом снижается периферическое сопротивление в сосудах [7,8]. Учитывая, что этот вид терапии потенциально может оказывать влияние на звенья патогенеза энуреза, это делает перспективным его применение при данном заболевании.

Цель работы - оценка динамики регионального и центрального кровотока на фоне гипоксически-гиперкапнических тренировок у детей с энурезом.

Материалы и методы

В проспективное экспериментальное нерандомизированное когортное исследование включено 20 детей с энурезом. Диагноз устанавливался на основании отраслевых стандартов. Клиническую эффективность комбинированной терапии оценивали по бальной таблице терминологически стандартизированных симптомов Вишневого Е.Л. [4,5]. Проведено дуплексное сканирование брахиоцефальных и почечных сосудов до и на вторые сутки после окончания курса гипоксически-гиперкапнических тренировок на аппарате «Карбоник».

Результаты представлены в виде среднего значения (М) и доверительного интервала с ве-

роятностью 95% (ДИ,95%). Для оценки достоверности различий до и после лечения проводили расчет критерия Уилкоксона, значения менее 0,05 расценивались как значимые.

Результаты и обсуждения

При оценке клинической эффективности тренировок на аппарате «Карбоник» с помощью шкалы Вишневого Е.Е. установлена положительная клиническая динамика. Выраженность непроизвольных мочеиспусканий во время сна снизилась с $3,30 \pm 1,34$ до $1,05 \pm 1,29$ баллов ($p < 0,02$), а общий балл снизился с $4,55 \pm 2,11$ до $1,55 \pm 1,70$ баллов ($p < 0,02$).

В дальнейшем в соответствии с целью исследования, проведена оценка динамических изменений почечного и брахиоцефального кровотока.

Исследуя брахиоцефальный кровоток, достоверные изменения отмечены на уровне крупных позвоночных артерий справа и слева, заключающиеся в снижении сосудистого сопротивления (индекса резистентности) и снижении скорости кровотока (Vps). Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели брахиоцефального кровотока на уровне позвоночных артерий

Артерия	До лечения (n=20)		После лечения (n=20)		P
	М	ДИ, 95%	М	ДИ, 95%	
Позвоночные артерии справа:					
1.Vps (см \ сек) *					
V1	77,35	(64,72-89,98)	70,95	(60,29-81,61)	<0,02
V2	67,55	(57,20-77,90)	58,55	(50,44-66,66)	<0,02
2.RI (y \ e) **					
V1	0,76	(0,68-0,84)	0,68	(0,60-0,76)	<0,02
V2	0,76	(0,74-0,78)	0,70	(0,67-0,73)	<0,02
Позвоночные артерии слева:					
1.Vps (см \ сек)					
V1	73,45	(60,94-85,96)	64,75	(54,46-75,04)	<0,02
V2	66,35	(57,76-74,94)	59,20	(52,67-65,73)	<0,02
2.RI (y \ e)					
V1	0,74	(0,66-0,82)	0,68	(0,60-0,76)	<0,02
V2	0,75	(0,73-0,77)	0,68	(0,66-0,70)	<0,02

Примечание:

* - скорость кровотока,

** - индекс сосудистой резистентности

Большое влияние гиперкапническая гипоксия оказала на показатели регионального (почечного) кровотока. Отмечено достоверное снижение индекса резистентности и скорости кровотока на уровне стволых, сегментных и междолевых почечных артерий справа и слева. Следует подчеркнуть идентичность изменений показателей центрального и перифериче-

ского кровотока на фоне терапии. Результаты представлены в таблице 2.

Заключение

Учитывая актуальность поиска новых или дополнительных методов лечения энуреза, нами показана клиническая эффективность гипоксически-гиперкапнических тренировок на аппарате «Карбоник». Патогенетической ос-

новой эффективности данного метода терапии может быть влияние на центральный и периферический (почечный) кровоток. Данное влияние более выражено на уровне периферического кровотока и заключается в снижении резистентности и скорости кровотока на уровне

стволовых, сегментарных и междолевых почечных артерий и аналогичных изменений на уровне позвоночных артерий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Таблица 2

Показатели почечного кровотока

Артерии	до лечения (n=20)		после лечения (n=20)		P
	M	ДИ, 95%	M	ДИ, 95%	
Стволовые артерии справа					
Vps (см\сек)	100,8	(93,10-108,50)	90,25	(83,26-97,24)	<0,02
Ved (см\сек)	32,3	(27,84-36,76)	26,9	(23,01-30,79)	<0,02
RI, у.е.	0,68	(0,65-0,71)	0,63	(0,60-0,66)	<0,02
Стволовые артерии слева					
Vps (см\сек)	97,9	(84,64-111,16)	89,75	(78,11-110,39)	<0,02
Ved (см\сек)	29,9	(25,32-34,48)	25,15	(21,14-29,16)	<0,02
RI, у.е.	0,66	(0,59-0,73)	0,59	(0,52-0,66)	<0,02
Сегментарные артерии справа					
Vps (см\сек)	52,05	(47,65-56,45)	45,85	(41,90-49,80)	<0,02
Ved (см\сек)	16,65	(14,62-18,68)	12,65	(10,67-14,63)	<0,02
RI, у.е.	0,67	(0,65-0,68)	0,61	(0,58-0,64)	<0,02
Сегментарные артерии слева					
Vps* (см\сек)	50,6	(43,92-57,28)	44,10	(38,07-50,13)	<0,02
Ved (см\сек)	15,65	(13,44-17,89)	12,2	(10,14-14,26)	<0,02
RI, у.е.**	0,64	(0,57-0,71)	0,58	(0,51-0,65)	<0,02
Междолевые артерии справа					
Vps (см\сек)	30,8	(27,20-34,40)	24,9	(22,00-27,80)	<0,02
Ved (см\сек)	10,15	(8,79-11,51)	8,1	(7,17-9,03)	<0,02
RI, у.е.	0,66	(0,64-0,68)	0,61	(0,59-0,63)	<0,02
Междолевые артерии слева					
Vps (см\сек)	29,75	(25,35-34,15)	24	(20,61-27,39)	<0,02
Ved (см\сек)	10	(8,30-11,70)	7,65	(6,32-8,98)	<0,02
RI, у.е.	0,63	(0,56-0,70)	0,58	(0,51-0,65)	<0,02

Примечание:

* - скорость кровотока

** - индекс сосудистой резистентности

Список литературы:

1. Esezobor C. Enuresis in children and adolescents with sickle cell anaemia is more frequent and substantially different from the general population PLoS One. 2018; 13(8): e0201860. Published online 2018 Aug 10. doi: 10.1371/journal.pone.0201860
2. Ellen M. Predictors and Outcomes of Childhood Primary Enuresis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Author manuscript; available in PMC 2018 Jan. doi: 10.1016/j.jaac.2016.12.007

3 Белоусова И.С., Вишневский Е.Л., Сухоруков В.С., Шабельникова Е.И. Обоснование и эффективность применения L-карнитина в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2004; 1: 51–55.

4. Вишневский Е.Л. Диагностика и лечение нейрогенных дисфункций мочевого пузыря у детей. Е.Л. Вишневский. Педиатрия. 1997;3:27-30.

5. Вишневский Е.Л. Клиническая оценка расстройств мочеиспускания. Е.Л. Вишневский, О.Б. Лоран, А.Е. Вишневский. М.: Терра. 2001;93 с.

6. Морозов С.Л. Перспектива энерготропной терапии нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. С.Л. Морозов, Н.Б. Гусева, В.В. Длин. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013;58(5): 35-38.

7. Абрамова М.Ф. Показатели нормы и особенности проведения ультразвуковых исследований брахицефальных сосудов у детей в возрастном аспекте. М.Ф. Абрамова, И.А. Степанова, С.Н. Новоселова. Детские болезни сердца и сосудов. НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2014;2:46-57.

8. Куликов В.П. Реакция мозгового кровотока и системного артериального давления на гиперкапнию и гипокapнию у людей. В.П. Куликов, В.Н. Кузнецова. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2013;1:11-44.

References

1. Esezobor C. Enuresis in children and adolescents with sickle cell anaemia is more frequent and substantially different from the general population PLoS One. 2018; 13(8): e0201860. Published online 2018 Aug 10. doi: 10.1371/journal.pone.0201860

2. Ellen M. Predictors and Outcomes of Childhood Primary Enuresis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Author manuscript; available in PMC 2018 Jan. doi: 10.1016/j.jaac.2016.12.007

3. Belousova IS, Vishnevsky EL, Sukhorukov VS, Shabelnikova EI. Rationale and efficacy of L-carnitine in the treatment of children with overactive bladder. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2004; 1: 51-55. (In Russ.)

4. Vishnevsky E.L. Diagnosis and treatment of neurogenic bladder dysfunction in children. E.L. Vishnevsky. Pediatrics. 1997;3:27-30. (In Russ.)

5. Vishnevsky E.L. Clinical evaluation of urinary disorders. E.L. Vishnevsky, O.B. Laurent, A.E. Vishnevsky. Moscow: Terra. 2001;93 с. (In Russ.)

6. Morozov S.L. Prospect of energotropic therapy of neurogenic bladder dysfunction. S.L. Morozov, N.B. Guseva, V.V. Dlin. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2013;58(5): 35-38. (In Russ.)

7. Abramova M.F. Norm indicators and peculiarities of ultrasound examination of brachycephalic vessels in children in the age aspect. Abramova M.F., Stepanova I.A., Novoselova S.N. Pediatric Heart and Vascular Diseases. National Center for Cardiovascular Surgery named after A.N. Bakulev. A.N. Bakouleva, Russian Academy of Medical Sciences. 2014;2:46-57. (In Russ.)

8. Kulikov V.P. Response of cerebral blood flow and systemic arterial pressure to hypercapnia and hypocapnia in humans. V.P. Kulikov, V.N.

Kuznetsova. Pathological physiology and experimental therapy. 2013;1:11-44. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Файзуллина Резеда Абдулахатовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии Казанского государственного медицинского университета.

420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д.49

E-mail: r868@mail.ru

Тел.: +7(843) 236-06-52

ORCID: 0000-0002-7209-5737

Информация об авторах

Текутьева Надежда Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета МЗ РФ.

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

E-mail: Tekuteva.N@mail.ru

Тел.: +7 (3852) 507-344,

ORCID: 0000-0003-1878-7502

Лобанов Юрий Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета МЗ РФ.

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

E-mail: luf@list.ru

Тел.: +7 (3852) 566-800

ORCID: 0000-0001-6284-1604

Латышев Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета МЗ РФ.

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

E-mail: ldy2014@mail.ru

Тел.: +7 (3852) 566-800

ORCID: 0000-0002-0014-2581

Строзенко Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета.

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

E-mail: strozen@mail.ru

Тел.: +7 (3852) 566-800

ORCID: 0000-0002-8586-1330

Поступила в редакцию 29.12.2021
Принята к публикации 04.02.2022

Для цитирования: Файзуллина Р.А., Текутьева Н.А., Лобанов Ю.Ф., Латышев Д.Ю., Строзенко Л.А. Динамические изменения центрального и периферического кровотока на фоне гипоксически-гиперкапнических тренировок у больных с энурезом. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;1(25): 34-38.

Citation: Faizulina R.A., Tekutyeva N.A., Lobanov Yu.F., Latyshev D.Yu., Strozenko L.A. Dynamic changes in the central and peripheral blood flow against the background of hypoxic-hypercapnic training in patients with enuresis. *Bulletin of Medical Science*. 2022;1(25): 34-38. (In Russ.)

УДК 616.613-003.7:616-092.4-092.9

DOI 10.31684/25418475_2022_1_39

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА НОВОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СМЕШАННОГО УРАТНО- ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Бобров И.П.

В статье представлено описание патоморфологической картины новой экспериментальной модели уратно-оксалатного нефролитиаза. В качестве биологической системы было использовано 43 крысы Вистар. Моделирование заболевания осуществлялось в течение 21 дня путем комбинации традиционных способов моделирования уратного и оксалатного нефролитиаза. После эфирной эвтаназии были взяты почки лабораторных животных с последующим изготовлением срезов для изучения количества и площади почечных конкрементов, а также общего патогистологического состояния почечной ткани. По результатам исследования были выявлены основные патоморфологические признаки смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза: образование почечных депозитов, явления нефросклероза, а также воспалительно-дистрофические изменения тканей почек.

Ключевые слова: патоморфологическая картина, уратно-оксалатный нефролитиаз

PATHOMORPHOLOGICAL PICTURE OF A NEW EXPERIMENTAL MODEL OF MIXED URATE-OXALATE NEPHROLITHIASIS

Altai State Medical University, Barnaul

A.Yu. Zharikov, A.S. Kalnitsky, I.P. Bobrov

The article presents a description of the pathomorphological picture of a new experimental model of urate-oxalate nephrolithiasis. 43 Wistar rats were used as a biological system.

Modeling of the disease was carried out for 21 days by a combination of traditional methods of modeling urate and oxalate nephrolithiasis.

After ether euthanasia, the kidneys of laboratory animals were taken, followed by sectioning to study the number and area of renal calculi, as well as the general pathological state of the renal tissue.

According to the results of the study, the main pathomorphological signs of mixed urate-oxalate nephrolithiasis were identified: the formation of renal deposits, the phenomena of nephrosclerosis, as well as inflammatory and dystrophic changes in the tissues of the kidneys.

Keywords: pathomorphological picture, urate-oxalate nephrolithiasis

Мочекаменная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний как среди патологий мочеполовой системы, так и в целом в рамках популяции взрослого населения [1]. Стоит отметить, что в последнее время, ввиду распространения дисметаболических состояний, увеличилась частота регистрации уратно-оксалатного нефролитиаза (УОН) – комбинированной формы мочекаменной болезни [5], на данный момент не имеющей таргетного способа фармакотерапии. В связи с этим, актуален поиск веществ, перспективных для создания эффективного препарата для лечения УОН.

Известно, что важнейшим этапом исследования фармакотерапевтических средств является апробация эффективности действия препарата на течение исследуемого заболевания. Следовательно, необходимым условием проведения полноценного анализа степени влияния препарата на развитие патологии является возможность осуществить моделирование заболе-

вания в условиях *in vivo*. При этом адекватная экспериментальная модель УОН должна обеспечить достоверное формирование почечных конкрементов, а также сопутствующих воспалительно-дистрофических изменений почечной ткани, которые могут быть зафиксированы при патоморфологическом исследовании почек экспериментальных животных.

Цель работы - изучить патоморфологические признаки новой экспериментальной модели уратно-оксалатного нефролитиаза.

Задачи исследования:

1. Провести моделирование смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза на крысах Вистар.

2. Произвести взятие почек лабораторных животных после эфирной эвтаназии.

3. Осуществить патоморфологическое исследование почек лабораторных животных с целью определения количества и площади почечных

депозитов, а также изучения патогистологической картины смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза.

Материалы и методы

Эксперимент проводился в течение 3 недель на 43 крысах Вистар, разделенных на интактную группу ($n=8$), контрольную группу 1 ($n=12$, 500 мг/кг мочевого + 250 мг/кг оксониевой кислоты + 1% раствор этиленгликоля), контрольную группу 2 ($n=10$, 750 мг/кг мочевого + 375 мг/кг оксониевой кислоты + 0,75% раствор этиленгликоля) и контрольную группу 3 ($n=13$, 500 мг/кг мочевого + 250 мг/кг оксониевой кислоты + 0,75% раствор этиленгликоля). Методика моделирования УОН в контрольных группах основывалась на комбинации существующих способов моделирования уратного нефролитиаза (внутрижелудочное введение мочевого кислоты на фоне ингибирования уриказы оксониевой кислотой [4]), а также оксалатного нефролитиаза (замена воды, предназначенной для питья лабораторных животных на раствор этиленгликоля, продуктом биотрансформации которого является ион оксалата [2]). По истечении 21 дня исследования животные подверглись эфирной эвтаназии и взятию почек для исследования патогистологической картины, определения количества и площади конкрементов. Для этого было выполнено изготовление 6-микрометровых срезов почечной ткани с последующей окраской гематоксилином и эозином. Для обнаружения депозитов применяли окрашивание серебра нитратом по методу Косса. Статистическая обработка осуществлялась в программе Statistica 12.0. Использовались критерии Шапиро-Уилка и Стьюдента для независимых выборок. Результаты представлены средним значением и стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$).

По результатам морфологических исследований, почки интактных крыс находились в состоянии гистологической нормы. На этом фоне в почках крыс всех контрольных групп при окраске гематоксилином и эозином было выявлено кистозное расширение канальцев с уплотнением их эпителия. Вокруг канальцев определялась лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, а также явления нефросклероза. При этом выраженные воспалительно-склеротические изменения были выявлены в почках крыс контрольной группы 1, умеренные – в контрольных группах 2 и 3.

При гистохимическом окрашивании по методу Косса в почках крыс контрольной группы 1 явления нефролитиаза были наиболее выражены, из 12 животных камни выявляли у 8 (66,7 %) (рис. 1а). В контрольной группе 2 из 10 случаев наличие депозитов камней выявляли в 5 (50%) случаях (рис. 1б), а в контрольной группе 3 – в 3 из 13 случаев (23,1%) (рис. 1в). При этом в почках

лабораторных животных контрольных групп 1 и 2 при увеличении $\times 400$ среднее количество депозитов составило $21,4 \pm 1,7$ и $19,8 \pm 1,3$ соответственно. На этом фоне в контрольной группе 3 были обнаружены конкременты средним количеством $8,8 \pm 1,6$, что статистически значимо ниже аналогичных показателей контрольных групп 1 и 2 в 2,4 ($p=0,0006$) и 2,3 раза ($p=0,0007$) соответственно.

При проведении компьютерной морфометрии было выявлено, что средняя площадь камней в контрольной группе 1 составила $330,4 \pm 23,6$ мкм², будучи в 1,3 раза статистически значимо выше аналогичного показателя контрольной группы 2 ($252,5 \pm 18,3$ мкм², $p=0,008$). В то же время средняя площадь конкрементов в контрольной группе 3 составила $283,3 \pm 29,4$ мкм² при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий. При этом доля камней площадью свыше 200 мкм² в контрольной группе 1 составила 63,5%, в контрольной группе 2 – 47,2%, в контрольной группе 3 – 50,9%.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, при использовании комбинированной методики моделирования уратно-оксалатного нефролитиаза, заключающейся в 21-дневном интрагастральном введении смеси оксониевой и мочевого кислот, а также предоставлении в качестве питья раствора этиленгликоля, происходит формирование нефролитиаза, характеризующегося наличием почечных депозитов, а также развитием патогистологических изменений почечной ткани как воспалительного, так и дисфункционального характера. При этом данные изменения фиксировались на 21 день моделирования заболевания, в то время как в проведенных ранее экспериментальных работах по моделированию самой распространенной формы мочекаменной болезни – оксалатного нефролитиаза, было выявлено, что наиболее полное формирование заболевания происходит на 42 день исследования [3].

Это может быть объяснено спецификой патогенеза уратно-оксалатного нефролитиаза, заключающейся в том, что мочевого кислота и ее соли, находясь преимущественно в коллоидном состоянии, выступают в качестве активатора кристаллизации оксалата кальция, являющегося основным компонентом камней [6,7].

Кроме того, по результатам настоящего исследования, в почках крыс контрольной группы 1, получавших 1% раствор этиленгликоля в комбинации с ежедневным внутрижелудочным введением смеси 250 мг/кг оксониевой кислоты и 500 мг/кг мочевого кислоты было отмечено наиболее активное образование почечных конкрементов. В данной группе был зафиксирован наивысший процент животных с признаками

почечного камнеобразования, а также более высокая степень повреждения почечных тканей, чем в контрольных группах 2 и 3, получавших 0,75% раствор этиленгликоля совместно с вве-

дением смеси 375 мг/кг оксониевой и 750 мг/кг мочево-й кислот (контрольная группа 2), а также 250 мг/кг оксониевой и 500 мг/кг мочево-й кислот (контрольная группа 3).

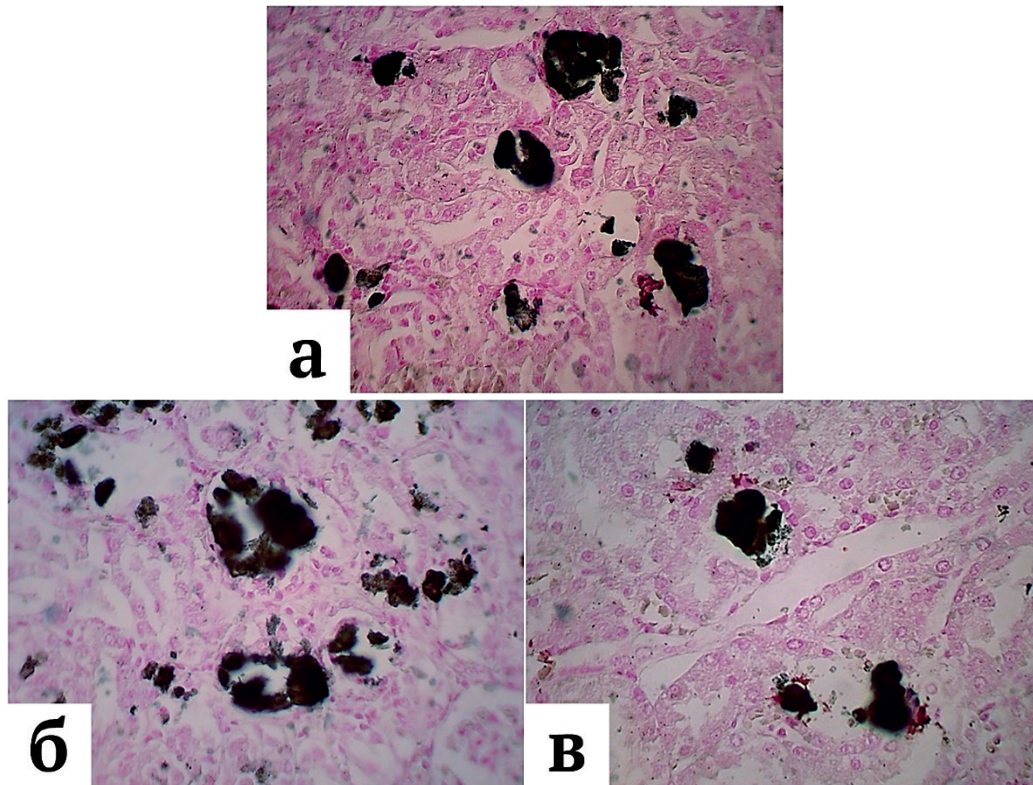


Рисунок 1. Депозиты камней в канальцах почек животных контрольных групп. Окраска по Косса. Увеличение $\times 400$.

Примечание: 1а – контрольная группа 1, 1б – контрольная группа 2, 1в – контрольная группа 3

Выводы

Таким образом, основными патоморфологическими признаками новой модели уратно-оксалатного нефролитиаза являются наличие конкрементов в почечных тканях, кистозное расширение канальцев, а также явления нефросклероза и воспалительной инфильтрации, наиболее выраженные при моделировании заболевания путем внутрижелудочного введения 250 мг/кг оксониевой и 500 мг/кг мочево-й кислот, а также предоставления в качестве питья 1% раствора этиленгликоля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Аполихин О.И. Заболеваемость моче-каменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.А. Комарова и др. Экспериментальная и клиническая урология. 2018;4:4-14.
2. Жариков А.Ю. Современные методы мо-делирования оксалатного нефролитиаза. А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лам-патов. Нефрология. 2008;12(4):28-35.

3. Мотин Ю.Г. Морфологическое исследова-ние почек крыс при экспериментальном окса-латном нефролитиазе. Ю.Г. Мотин, Г.А. Лапий, А.В. Лепилов, Н.П. Бгатова, А.Ю. Жариков, Н.В. Мотина, Л.М. Непомнящих. Фундаментальные исследования. 2015;1(8):1639-1664.

4. Перфильев В.Ю. Условия развития урат-ного нефролитиаза и подходы к его моделиро-ванию. В.Ю. Перфильев, Я.Ф. Зверев, А.Ю. Жа-риков. Нефрология. 2017;21(4):48-54.

5. Fernandez A. A comparison of the metabolic profiles of diabetic and non-diabetic uric acid stone formers. A. Fernandez, A. Fuller, R. Al-Bareeq, L. Nott, H. Razvi. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(3-4):190-192.

6. Gao J. Nanouric acid or nanocalcium phosphate as central nidus to induce calcium oxalate stone formation: a high-resolution transmission electron microscopy study on urinary nanocrystallites. J. Gao, J.F. Xue, M. Xu, B.S. Gui, F.X. Wang, J.M. Ouyang. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:4399-4409.

7. Moe O.W. Hyperuricosuric calcium urolithiasis. O.W. Moe, L.H.R. Xu. *J Nephrol.* 2018;31(2):189-196.

References

1. Apolikhin O.I. Morbidity of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016 years). Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. et al. *Experimental and Clinical Urology*. 2018;4:4-14. (In Russ.)
2. Zharikov A.Yu. Modern methods for modeling oxalate nephrolithiasis. A.Yu. Zharikov, V.M. Bryukhanov, Y.F. Zverev, V.V. Lampatov. *Nephrology*. 2008;12(4):28-35. (In Russ.)
3. Motin Y.G. Morphological study of rat kidneys at experimental oxalate nephrolithiasis. Y.G. Motin, G.A. Lapii, A.V. Lepilov, N.P. Bratova, A.Yu. Zharikov, N.V. Motina, L.M. Nepomnyashchikh. *Fundamental Research*. 2015;1(8):1639-1664. (In Russ.)
4. Perfiliev V.Y. Conditions for the development of urate nephrolithiasis and approaches to its modeling. V.Yu. Perfiliev, Y.F. Zverev, A.Yu. Zharikov. *Nephrology*. 2017;21(4):48-54. (In Russ.)
5. Fernandez A. A comparison of the metabolic profiles of diabetic and non-diabetic uric acid stone formers. A. Fernandez, A. Fuller, R. Al-Bareeq, L. Nott, H. Razvi. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(3-4):190-192.
6. Gao J. Nanouric acid or nanocalcium phosphate as central nidus to induce calcium oxalate stone formation: a high-resolution transmission electron microscopy study on urinary nanocrystallites. J. Gao, J.F. Xue, M. Xu, B.S. Gui, F.X. Wang, J.M. Ouyang. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:4399-4409.
7. Moe O.W. Hyperuricosuric calcium urolithiasis. O.W. Moe, L.H.R. Xu. *J Nephrol*. 2018;31(2):189-196.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Кальницкий Артем Сергеевич, преподаватель кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Тел.: + 8(3852) 566-891
E-mail: artem_kalnitsky@mail.ru

Информация об авторах

Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., заведующий кафедрой фармакологии имени профессора В.М. Брюханова, проректор по научной работе и инновациям, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Тел.: +7 (3852) 566-806
E-mail: zharikov@agmu.ru

Бобров Игорь Петрович, д.б.н., профессор кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
656050, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Юрина, 168 Н
Тел.: +7 (3852) 566-945
E-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.01.2022

Принята к публикации 08.02.2022

Для цитирования: Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Бобров И.П. Патоморфологическая картина новой экспериментальной модели смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;1(25): 39-42.
Citation: Zharikov A.Yu., Kalnitsky A.S., Bobrov I.P. Pathomorphological picture of a new experimental model of mixed urate-oxalate nephrolithiasis. *Bulletin of Medical Science*. 2022;1(25): 39-42. (In Russ.)

УДК 616.24-005.6-092.4: 615.272:615.272.52

DOI 10.31684/25418475_2022_1_43

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ТРОМБОЛИТИКА НА ОСНОВЕ ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ СУБТИЛИЗИНОВ И АНТИКОАГУЛЯНТА НА ОСНОВЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНОГО ГЕПАРИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЗА СОСУДОВ ЛЕГКИХ ПРИ COVID-19

¹Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск

²Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦИГ СО РАН, г. Новосибирск

Чурин А.А.¹, Фёдорова Е.П.¹, Фомина Т.И.¹, Филонова М.В.¹, Ершов К.И.², Леонов Н.П.², Байкалов Г.И.², Бахарева К.С.², Мадонов П.Г.²

Резюме. При заболевании COVID-19 очень высокий риск развития тромбоза сосудов лёгких. Целью проведённого исследования было представить экспериментальное обоснование возможности применения лекарственного препарата (ЛП) перорального тромболитика Тромбовазим, ЛП низкомолекулярного гепарина Эноксапарин натрия и их совместного введения при COVID-19 посредством оценки исходов легочного тромбоза у лабораторных животных. Исследование выполнено на мышах-самцах линии CD I. Для получения модели легочного тромбоза вводили тромбопластин в дозе 10 мг/кг. Факт образования лёгочного тромбоза подтверждался морфологически. ЛП Тромбовазим (350 Ед/кг) и ЛП Эноксапарин натрия (10 мг/кг) вводили в профилактическом и лечебном режимах. ЛП Тромбовазим вводился внутривенно 0,5 мл (8 ЕД), Эноксапарин натрия вводился инъекционно подкожно 10 мг/кг/сут – 0,2 мг/мышь. В профилактическом режиме исследуемые препараты вводили утром, а затем через 4 часа вводили тромбопластин. В лечебном режиме вводили тромбопластин, а затем исследуемые препараты. В контрольной группе животных, получавших один тромбопластин, наблюдалась гибель 40% животных. В профилактическом режиме как при совместном применении ЛП Тромбовазима и ЛП Эноксапарина натрия, так и при применении только ЛП Эноксапарина натрия гибели животных не наблюдалось. В лечебных режимах при применении ЛП Эноксапарина натрия, а также при применении ЛП Тромбовазима выявлена гибель и в одной, и в другой группе по 1 животному. В лечебной группе при совместном применении ЛП Тромбовазима и ЛП Эноксапарина натрия гибели животных не наблюдалось. **Ключевые слова:** экспериментальный тромбоз, иммобилизованные субтилизины, антикоагулянты, Тромбовазим, Эноксапарин натрия.

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF THE USE OF AN ORAL THROMBOLYTIC BASED ON IMMOBILIZED SUBTILISIN AND AN ANTICOAGULANT BASED ON LOW-MOLECULAR-WEIGHT HEPARIN FOR TREATING PULMONARY VASCULAR THROMBOSIS IN COVID-19

¹E.D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk

²Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology - Branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

A.A. Churin¹, E.P. Fedorova¹, T.I. Fomina¹, M.V. Filonova¹, K.I. Ershov², N.P. Leonov², G.I. Baikarov², K.S. Bakhareva², P.G. Madonov²

Summary. In COVID-19 there is a very high risk of pulmonary vascular thrombosis. This study presented an experimental substantiation of the possibility of using the oral thrombolytic drug (LP) Thrombovazim, LP of low-molecular-weight heparin Enoxaparin sodium and their combined administration in COVID-19 by evaluating the outcomes of pulmonary thrombosis in laboratory animals. The study was conducted

on male CD 1 mice. Thromboplastin at a dose of 10 mg/kg administered to produce a model of pulmonary thrombosis. The fact of pulmonary thrombosis formation was confirmed morphologically. LP Thrombovasim (350 units/kg) and LP Enoxaparin sodium (10 mg/kg) were administered in prophylactic and therapeutic regimens. LP Trombovazim was injected intragastrically 0.5 ml (8 units), enoxaparin sodium was injected subcutaneously 10 mg/kg/day - 0.2 mg/mouse. In the prophylactic mode, the drugs under study were injected in the morning, and then thromboplastin was administered 4 hours later. In the therapeutic regimen, thromboplastin was administered, followed by the study drugs. In the control group of animals that received a single thromboplastin, there was 40% death of the animals. No animal death was observed in the prophylactic regimen both with combined use of LP Thrombovasim and LP Enoxaparin sodium, or with the use of LP Enoxaparin sodium alone. In the treatment regimens with Enoxaparin sodium LP, as well as with Trombovasim LP, 1 animal death was detected in each group. No animal death was observed in the treatment group when Enoxaparin sodium LP and Trombovazim LP were used together.

Keywords: experimental thrombosis, immobilized subtilisins, anticoagulants, Thrombovasim, Enoxaparin sodium.

С самого начала пандемии COVID-19 установлено, что тяжёлое течение этого заболевания во многом обусловлено развитием тромбоза сосудистого русла лёгких. Это отражено во всех версиях временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» и в ряде научных публикаций с соответствующими протоколами антитромботической терапии [1-4]. В зарубежных и отечественных публикациях детально исследованы механизмы тромбообразования при COVID-19. Отмечено, что тромбоз возникает не только в крупных магистральных сосудах, но и в системе микроциркуляции. Микротромбоз (MicroCLOTS) малого круга кровообращения может быть ведущей причиной COVID-19-ассоциированного респираторного дистресс-синдрома [5]. Изучены ведущие этиологические факторы COVID-19-ассоциированного тромбоза [6-7]. Во многих публикациях приводятся убедительные доказательства связи новой коронавирусной инфекции и развития кардиоваскулярной патологии у больных COVID-19 [8-12]. Появились публикации о связи вакцинопрофилактики от COVID-19 с развитием тромботических осложнений [13]. В исследовании [14] авторы использовали данные из электронных медицинских карт 46 миллионов взрослых, из которых 21 миллион были вакцинированы во время исследования, и сравнили частоту венозных и артериальных событий до и после первой вакцинации вакциной от COVID-19 Vaxzevria (ChAdOx1-S). У людей моложе 70 лет частота госпитализаций из-за внутричерепного венозного тромбоза или из-за тромбоцитопении была выше после вакцинации ChAdOx1-S. Частота внутричерепного венозного тромбоза и тромбоцитопении у взрослых в возрасте до 70 лет была выше через 1-28 дней после ChAdOx1-S (HR 2,27, 95% ДИ: 1,33-3,88 и 1,71, 1,35-2,16 соответственно). Таким образом, патологическое тромбообразование при COVID-19 становится одним из решающих факторов исхода данного заболевания, значимым фактором риска развития осложнений.

Исходя из вышесказанного, становится очевидным, патогенетическое лечение COVID-19 должно включать в себя антитромботическую терапию, как в формате антикоагулянтной профилактики, так и тромболитической терапии. Антикоагулянтная терапия обеспечивается достаточно большим реестром парентеральных препаратов и высокоэффективными пероральными средствами. Тромболитическая терапия представляет собой большую проблему, ввиду того обстоятельства, что подавляющее большинство тромболитиков – это активаторы плазминогена, введение которых сопряжено с большим риском геморрагических осложнений. Между тем, существует альтернатива активаторам плазминогена в виде прямого тромболитического препарата на основе иммобилизованных субтилизинов. В России зарегистрирован лекарственный препарат Тромбовазим в качестве тромболитика для лечения острого инфаркта миокарда (лиофилизат для инфузии) и для лечения венозной недостаточности (капсулы для приёма внутрь). Основой фармадинамики Тромбовазима является прямое фибринолитическое действие на фибриновый каркас и прямое протеолитическое на клеточно-белковый детрит тромба. Фармакологически активным ингредиентом ЛП ТРБ является протеиназа - субтилизин. Субтилизин имеет молекулярную массу ≈ 30 кДа, что существенно превышает порог аллергогенности и может вызывать нежелательные побочные эффекты аллергического и иммунотоксического характера. Для преодоления аллергогенности и иммунотоксичности субтилизина была применена уникальная технология его иммобилизации на полиэтиленоксиде (ПЭГ) посредством электронно-лучевого воздействия потоком ускоренных электронов в ускорителе ИЛУ-10, производства Института ядерной физики им. Будкера СО РАН. В результате образуется ПЭГ-субтилизиновый конъюгат, который экранирует субтилизин от рецепторного контакта с иммунокомпетентными клетками, но при этом сохраняет его

специфическую ферментативную активность в части гидролиза пептидных связей белковых структур. Более того, ПЭГ-субтилизиновый конъюгат приобретает дополнительные фармакокинетические свойства, а именно, достаточно высокую для белковых молекул энтеральную биодоступность (18 %). В ранее проведенных исследованиях было показано, что Тромбовазим демонстрирует высокую тромболитическую эффективность в экспериментальных и клинических исследованиях [15-17].

В проведенном исследовании провели сравнение нескольких режимов антитромботической терапии с применением лекарственных препаратов Тромбовазим и Эноксапарин натрия. Эноксапарин натрия – широко известный антикоагулянт из группы низкомолекулярных гепаринов, применяется для лечения и профилактики тромботических заболеваний. In vitro Эноксапарин натрия обладает высокой активностью в отношении фактора Ха свертывания крови (анти-Ха активность примерно 100 МЕ/мл) и низкой активностью в отношении фактора Па свертывания (анти-Па или антитромбиновая активность примерно 28 МЕ/мл). Эта антикоагулянтная активность опосредована антитромбином III (АТ-III). Кроме анти-Ха/Па активности также выявлены дополнительные антикоагулянтные и противовоспалительные

свойства Эноксапарина натрия как у человека, так и на моделях животных, которые включают АТ-III зависимое ингибирование других факторов свертывания, таких как фактор Va, активацию высвобождения ингибитора пути тканевого фактора, а также снижение высвобождения фактора Виллебранда из эндотелия сосудов в кровоток. Эти факторы обеспечивают антикоагулянтный эффект Эноксапарина натрия в целом.

Цель исследования: показать преимущество сочетанного введения ЛП Тромбовазим и ЛП Эноксапарин натрия перед введением только ЛП Эноксапарин натрия в отношении показателей летальности на модели генерализованного тромбоза.

Задачи исследования:

1. Сравнить параметры летальности двух групп экспериментальных животных при однократном профилактическом введении ЛП Тромбовазим и ЛП Эноксапарин натрия и только ЛП Эноксапарин натрия

2. Сравнить параметры летальности двух групп экспериментальных животных при лечебном введении в течение 10 дней ЛП Тромбовазим и ЛП Эноксапарин натрия и только ЛП Эноксапарин натрия.

Таблица 1

Дизайн исследования

Исследуемые группы, (количество животных)	Дни эксперимента, введение препаратов									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Контрольная, (n=10)	ТПЛ									
2. Профилактическое введение, (n=10)	ТРБ, ЭНП, через 4 ч. ТПЛ									
3. Профилактическое введение, (n=10)	ЭНП, через 4 ч. ТПЛ									
4. Лечебное введение, (n=10)	ТПЛ, ТРБ, ЭНП	ТРБ ЭНП	ТРБ ЭНП	ТРБ ЭНП	ТРБ ЭНП	ТРБ ЭНП	ТРБ ЭНП	ТРБ ЭНП	ТРБ ЭНП	ТРБ ЭНП
5. Лечебное введение, (n=10)	ТПЛ, ЭНП	ЭНП	ЭНП	ЭНП	ЭНП	ЭНП	ЭНП	ЭНП	ЭНП	ЭНП
6. Лечебное введение, (n=10)	ТПЛ, ТРБ	ТРБ	ТРБ	ТРБ	ТРБ	ТРБ	ТРБ	ТРБ	ТРБ	ТРБ

Примечание: ТПЛ – тромбопластин в/в однократно; ТРБ – Тромбовазим per/os 2 раза в сутки (лечебный режим введения), ЭНП – Эноксапарин натрия п/к 1 раз в сутки. В каждый день эксперимента контроль летальности во всех группах.

Материалы и методы.

Дизайн исследования (табл.1). Экспериментальное сравнительное исследование в параллельных группах по количеству летальных исходов сочетанного введения ЛП Тромбовазим (ЛП ТРБ) и ЛП Эноксапарин натрия (ЛП ЭНП) против введения только ЛП ЭНП. Исследования были выполнены согласно Руководству по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая /Под. общей редакцией Миронова А.Н. – М.: Гриф и К, 2013. – 944 с; «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (утв. Приказом Минздрава РФ № 199н от 01 апреля 2016 г.)

Животные. Вид: *Mus musculus*. Линия/Сток: мыши – CD1 конвенциональной категории качества. Поставщик: отдел экспериментальных биологических моделей НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга (имеется сертификат здоровья лабораторных животных). Возраст к началу введения: 7-8 недель. Масса к началу введения: 22-28 г. Количество мышей: 60 самцов. Животные содержались в отдельных комнатах вивария, принадлежащих лаборатории лекарственной токсикологии НИИФирм им. Е.Д. Гольдберга и кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Содержание животных осуществлялось в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных (Страсбург, 1986); ГОСТ 33216-2014 Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными; Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами от 2016-07-01; ГОСТ 33215-2014 Межгосударственный стандарт. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур от 2016-07-01.

Было сформировано 6 экспериментальных групп.

1 группа – контрольная (10 животных). В первый день эксперимента предварительно наркотизированным животным в вену хвоста было однократно введено 10 мг/кг тромбопластина («Технология-стандарт», Россия), далее - ТПЛ. Была отслежена продолжительность жизни каждого животного.

2 группа – профилактическое введение (10 животных). В первый день эксперимента животным было осуществлено интрагастральное через зонд введение ЛП ТРБ в дозе 350 Ед/кг и подкожная инъекция ЛП ЭНП в дозе 10 мг/кг. Через 4 часа (время достижения максимальной концентрации в крови ЛП ТРБ и ЛП ЭНП) предварительно наркотизированным животным в вену хвоста было однократно введено 10 мг/кг ТПЛ. Отслеживалась продолжительность жизни каждого животного.

3 группа – профилактическое введение (10 животных). В первый день эксперимента животным была осуществлена подкожная инъекция ЛП ЭНП в дозе 10 мг/кг. Через 4 часа (время достижения максимальной концентрации ЛП ЭНП) предварительно наркотизированным животным в вену хвоста однократно вводилось 10 мг/кг ТПЛ. Была отслежена продолжительность жизни каждого животного.

4 группа – лечебное введение (10 животных). В первый день эксперимента предварительно наркотизированным животным в вену хвоста однократно вводилось 10 мг/кг ТПЛ. Затем было осуществлено интрагастральное через зонд введение ЛП ТРБ в дозе 350 Ед/кг и подкожная инъекция ЛП ЭНП в дозе 10 мг/кг. Введение ЛП ТРБ и ЛП ЭНП осуществлялось каждый день в одно и то же время. Была отслежена продолжительность жизни каждого животного.

5 группа – лечебное введение (10 животных). В первый день эксперимента предварительно наркотизированным животным в вену хвоста однократно вводилось 10 мг/кг ТПЛ. Затем осуществлялась подкожная инъекция ЛП ЭНП в дозе 10 мг/кг. Введение ЛП ЭНП осуществлялось каждый день в одно и то же время. Была отслежена продолжительность жизни каждого животного.

6 группа – лечебное введение (10 животных). В первый день эксперимента предварительно наркотизированным животным в вену хвоста однократно вводилось 10 мг/кг ТПЛ. Затем было осуществлено интрагастральное через зонд введение ЛП ТРБ дозе 350 Ед/кг. Введение Тромбовазима осуществлялось каждый день в одно и то же время. Была отслежена продолжительность жизни каждого животного.

Исследуемые препараты

1. Раствор фармацевтической субстанции ЛП ТРБ (растворитель NaCl 0,9%) вводился внутривенно с помощью металлических зондов с оливой на конце. Приготовление раствора производилось в день эксперимента в максимально короткий срок перед введением. Объём на одно введение составил 0,5 мл (8 ЕД) из расчёта 350 Ед/кг.

2. ЛП ЭНП вводился инъекционно подкожно. Доза препарата на каждое животное была 10 мг/кг/сут – 0,2 мг/мышь. Для данного эксперимента были взяты ампулы с раствором для инъекций ЛП ЭНП («Эниксум», ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) из расчёта масса/объём: 40 мг - 0,4 мл (4000 анти-ХаМЕ). Ампула вскрывалась в день эксперимента в максимально короткий срок перед введением препарата. Из ампулы с использованием «инсулинового» шприца извлекалось 0,2 мл (20 мг) раствора ЛП ЭНП, вводилось в 100 мл р-ра NaCl 0,9% (полиэтиленовый флакон/контейнер) и осторожно пе-

ремешивалось без встряхивания. Каждому животному «инсулиновым» шприцем вводилось 0,2 мл (0,2 мг) подкожно.

Факт развития системного тромбоза подтверждался морфологическим изучением лёгких

Результаты и обсуждение

В таблице 2 представлены результаты экспериментов в контрольной и опытных группах. На модели генерализованного тромбоза и морфологически подтверждённого в сосудах лёгких, наблюдалась гибель животных как в контрольной группе, так и в экспериментальных группах (табл. 2). В контрольной группе животных, которым однократно внутривенно вводили тромбопластин отмечалась гибель трех самцов в течение 30 минут после введения и одного самца через 24 часа после введения (рис. 1, табл. 2).



Рисунок 1. Летальность животных в контрольной группе

В профилактической группе, где проводилось введение ЛП ТРБ однократно внутривенно и ЛП ЭНП однократно подкожно, затем через 4 часа введение тромбопластина внутривенно однократно, гибели мышей не наблюдалось (табл. 2). В профилактической группе, где проводилось введение ЛП ЭНП подкожно однократно, затем через 4 часа введение тромбопластина внутривенно однократно, гибели животных не наблюдалось (табл.2).

В лечебной группе, где животным после внутривенного однократного введения тромбопластина вводили в течение 10 дней ЛП ЭНП подкожно, отмечалась гибель одного самца в течение 30 минут после применения препаратов (рис. 2, табл. 2).



Рисунок 2. Летальность животных в группе введения ЛП ЭНП подкожно в течение 10 дней

В лечебной группе, где животным после внутривенного однократного введения тромбопластина вводили в течение 10 дней ЛП ТРБ перорально, отмечалась гибель одного самца через 3 часа после применения препаратов (рис. 3, табл. 2).



Рисунок 3. Летальность животных в группе введения ЛП ТРБ перорально в течение 10 дней

В лечебной группе, где животным после внутривенного однократного введения тромбопластина вводили в течение 10 дней ЛП ЭНП подкожно и ЛП ТРБ двукратно (интервал 6 часов), гибели животных не наблюдалось (рис. 4, табл. 2).



Рисунок 4. Летальность животных в группе введения ЛП ЭНП подкожно и ЛП ТРБ перорально в течение 10 дней

Таблица 2

Гибель лабораторных животных с экспериментальной моделью системного тромбоза после применения ЛП ТРБ и ЛП ЭНП в разных режимах введения

Исследуемые группы, (количество животных)	Препарат, схема введения	Погибло животных/ гибель (час) от начала введения ТПЛ									
		1 сут	2 сут	3 сут	4 сут	5 сут	6 сут	7 сут	8 сут	9 сут	10 сут
1. Контроль, (n=10)	ТПЛ	3/0 час	1/24	0	0	0	0	0	0	0	0
2. Профилактическое введение (n=10)	ТРБ, ЭНП, ТПЛ через 4 часа	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3. Профилактическое введение (n=10)	ЭНП, ТПЛ через 4 часа	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4. Лечебное введение (n=10)	ТПЛ, ТРБ, ЭНП	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5. Лечебное введение (n=10)	ТПЛ, ЭНП	1/0 час	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6. Лечебное введение (n=10)	ТПЛ, ТРБ	1/3 час	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Примечание: ТПЛ – тромбопластин в/в однократно; ТРБ – Тромбовазим п/о 2 раза в сутки (лечебная группа), ЭНП – Эноксапарин п/к 1 раз в сутки.

В каждый день эксперимента контроль летальности во всех группах.

Выводы

На модели генерализованного тромбоза с морфологически подтверждённым тромбозом сосудов лёгких совместное введение препаратов Тромбовазим и Эноксапарин натрия в течение 10 суток эксперимента обеспечивает выживание всех животных. В контрольной группе без введения препаратов летальность составляет 40%.

Профилактическое введение препаратов Тромбовазим и Эноксапарин натрия на модели генерализованного тромбоза с морфологически подтверждённым тромбозом сосудов лёгких в течение 10 суток эксперимента обеспечивает выживание 90% животных. В контрольной группе без введения препаратов летальность составляет 40%.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Ройтман Е.В., Маркин С., Кравцов П., Мазайшвили К.В. Изменение отношения врачей к антикоагулянтной терапии при новой коронавирусной инфекции в 2021 году. Тромбоз, гемостаз и реология. 2021;4:53-60.

2. Razi M, Gu J, He X, Kong J, Ahmed MJ. Venous thromboembolism in patients with COVID-19. A prevalent and a preventable complication of the pandemic. J Interv Med. 2021 May;4(2):62-65. doi: 10.1016/j.jimed.2021.02.006. Epub 2021 Feb 26. PMID: 34557323; PMCID: PMC7908849.

3. Seeherman S, Suzuki YJ. Viral Infection and Cardiovascular Disease: Implications for the Molecular Basis of COVID-19 Pathogenesis. Int J Mol Sci. 2021 Feb 7;22(4):1659. doi: 10.3390/ijms22041659. PMID: 33562193; PMCID: PMC7914972.

4. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. Thromb Haemost. 2020 Dec;120(12):1642-1653. doi: 10.1055/s-0040-1718532. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33099284; PMCID: PMC7869046.

5. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Ciceri F, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. Crit Care Resusc. 2020 Apr 15. Online ahead of print. Crit Care Resusc. 2020. PMID: 32294809.

6. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial

activation. *Thromb Reserch*. 2020 Apr 15;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.

7. Mackman N, Grover SP, Antoniak S. Tissue factor expression, extracellular vesicles, and thrombosis after infection with the respiratory viruses influenza A virus and coronavirus. *J Thromb Haemost*. 2021 Nov;19(11):2652-2658. doi: 10.1111/jth.15509. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34418279.

8. Tufano A, Rendina D, Abate V, Casoria A, Marra A, Buonanno P, Galletti F, Di Minno G, Servillo G, Vargas M. Venous Thromboembolism in COVID-19 Compared to Non-COVID-19 Cohorts: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Oct 25;10(21):4925. doi: 10.3390/jcm10214925. PMID: 34768445; PMCID: PMC8584903.

9. Stein LK, Mayman NA, Dhamoon MS, Fifi JT. The emerging association between COVID-19 and acute stroke. *Trends Neurosci*. 2021 Jul;44(7):527-537. doi: 10.1016/j.tins.2021.03.005. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33879319; PMCID: PMC8026270.

10. Voicu S, Ketfi C, Stépanian A, Chousterman BG, Mohamedi N, Siguret V, Mebazaa A, Mégarbane B, Bonnin P. Pathophysiological Processes Underlying the High Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Critically Ill COVID-19 Patients. *Front Physiol*. 2021 Jan 8;11:608788. doi: 10.3389/fphys.2020.608788. PMID: 33488398; PMCID: PMC7820906.

11. Ishigami J, Kou M, Ding N, Matsushita K. Cardiovascular Disease and Coronavirus Disease 2019: Epidemiology, Management, and Prevention. *Curr Epidemiol Rep*. 2021 Jan 2;1-8. doi: 10.1007/s40471-020-00261-2. Epub ahead of print. PMID: 33425654; PMCID: PMC7778411.

12. Khan MS, Shahid I, Anker SD, Solomon SD, Vardeny O, Michos ED, Fonarow GC, Butler J. Cardiovascular implications of COVID-19 versus influenza infection: a review. *BMC Med*. 2020 Dec 18;18(1):403. doi: 10.1186/s12916-020-01816-2. PMID: 33334360; PMCID: PMC7746485.

13. Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination: a systematic review. *J Neurol Sci*. 2021 Sep 15;428:117607. doi: 10.1016/j.jns.2021.117607. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34365148; PMCID: PMC8330139.

14. Whiteley WN, Ip S, Cooper JA, Bolton T, Keene S, et al. (2022) Association of COVID-19 vaccines ChAdOx1 and BNT162b2 with major venous, arterial, or thrombocytopenic events: A population-based cohort study of 46 million adults in England. *PLOS Medicine* 19(2): e1003926. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003926>

15. Мадонов П.Г., Момот А.П., Мамаев А.Н., Ройтман Е.В., Мишенина С.В. Неплазминовый фибринолиз субтилизидами. *Тромбоз, гемос-*

таз и реология. 2019;3(79):24-32. doi:10.25555/THR.2019.3.0886.

16. Pavel Madonov, Stanialav Leont'ev, Sergey Zotov, Maksim Ufimtsev, Svetlana Mishenina, Dmitrii Kinsht Initial Results of Oral Thrombolytic Agent Clinical Application. *Proceedings 2018*; 2(9): 530; <https://doi.org/10.3390/proceedings2090530>.

17. Артамонов А.В., Бекарев А.А., Клишт Д.Н., Мадонов П.Г., Мишенина С.В. Патент RU 2613155 от 25.05.2016. Способ лечения больных с острыми тромбозами венозного русла нижних конечностей.

References

1. Roitman E.V., Markin S., Kravtsov P., Mazayshvili K.V. Changing attitudes of physicians to anticoagulant therapy in new coronavirus infection in 2021. *Thrombosis, Hemostasis, and Rheology*. 2021;4:53-60. (In Russ.)

2. Razi M, Gu J, He X, Kong J, Ahmed MJ. Venous thromboembolism in patients with COVID-19. A prevalent and a preventable complication of the pandemic. *J Interv Med*. 2021 May;4(2):62-65. doi: 10.1016/j.jimed.2021.02.006. Epub 2021 Feb 26. PMID: 34557323; PMCID: PMC7908849.

3. Seeherman S, Suzuki YJ. Viral Infection and Cardiovascular Disease: Implications for the Molecular Basis of COVID-19 Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 7;22(4):1659. doi: 10.3390/ijms22041659. PMID: 33562193; PMCID: PMC7914972.

4. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost*. 2020 Dec;120(12):1642-1653. doi: 10.1055/s-0040-1718532. Epub 2020 Oct 24. PMID: 33099284; PMCID: PMC7869046.

5. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, Colombo S, Landoni G, Ruggeri A, Peccatori J, D'Angelo A, De Cobelli F, Rovere-Querini P, Tresoldi M, Dagna L, Zangrillo A. Ciceri F, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc*. 2020 Apr 15. Online ahead of print. *Crit Care Resusc*. 2020. PMID: 32294809.

6. Escher R, Breakey N, Lämmle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation. *Thromb Reserch*. 2020 Apr 15;190:62. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.014.

7. Mackman N, Grover SP, Antoniak S. Tissue factor expression, extracellular vesicles, and thrombosis after infection with the respiratory viruses influenza A virus and coronavirus. *J Thromb Haemost*. 2021 Nov;19(11):2652-2658. doi: 10.1111/jth.15509. Epub 2021 Sep 3. PMID: 34418279.

8. Tufano A, Rendina D, Abate V, Casoria A, Marra A, Buonanno P, Galletti F, Di Minno G, Servillo G, Vargas M. Venous Thromboembolism in

COVID-19 Compared to Non-COVID-19 Cohorts: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021 Oct 25;10(21):4925. doi: 10.3390/jcm10214925. PMID: 34768445; PMCID: PMC8584903.

9. Stein LK, Mayman NA, Dhamoon MS, Fifi JT. The emerging association between COVID-19 and acute stroke. *Trends Neurosci*. 2021 Jul;44(7):527-537. doi: 10.1016/j.tins.2021.03.005. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33879319; PMCID: PMC8026270.

10. Voicu S, Ketfi C, Stépanian A, Chousterman BG, Mohamedi N, Siguret V, Mebazaa A, Mégarbane B, Bonnin P. Pathophysiological Processes Underlying the High Prevalence of Deep Vein Thrombosis in Critically Ill COVID-19 Patients. *Front Physiol*. 2021 Jan 8;11:608788. doi: 10.3389/fphys.2020.608788. PMID: 33488398; PMCID: PMC7820906.

11. Ishigami J, Kou M, Ding N, Matsushita K. Cardiovascular Disease and Coronavirus Disease 2019: Epidemiology, Management, and Prevention. *Curr Epidemiol Rep*. 2021 Jan 2:1-8. doi: 10.1007/s40471-020-00261-2. Epub ahead of print. PMID: 33425654; PMCID: PMC7778411.

12. Khan MS, Shahid I, Anker SD, Solomon SD, Vardeny O, Michos ED, Fonarow GC, Butler J. Cardiovascular implications of COVID-19 versus influenza infection: a review. *BMC Med*. 2020 Dec 18;18(1):403. doi: 10.1186/s12916-020-01816-2. PMID: 33334360; PMCID: PMC7746485.

13. Sharifian-Dorche M, Bahmanyar M, Sharifian-Dorche A, Mohammadi P, Nomovi M, Mowla A. Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia and cerebral venous sinus thrombosis post COVID-19 vaccination; a systematic review. *J Neurol Sci*. 2021 Sep 15;428:117607. doi: 10.1016/j.jns.2021.117607. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34365148; PMCID: PMC8330139.

14. Whiteley WN, Ip S, Cooper JA, Bolton T, Keene S, et al. (2022) Association of COVID-19 vaccines ChAdOx1 and BNT162b2 with major venous, arterial, or thrombocytopenic events: A population-based cohort study of 46 million adults in England. *PLOS Medicine* 19(2): e1003926. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003926>

15. Madonov P.G., Momot A.P., Mamaev A.N., Roitman E.V., Mishenina S.V. Nonplasminic fibrinolysis by subtilisins. *Thrombosis, hemostasis, and rheology*. 2019;3(79):24-32. doi.org/10.25555/THR.2019.3.0886. (In Russ.)

16. Pavel Madonov, Stanialav Leont'ev, Sergey Zotov, Maksim Ufimtsev, Svetlana Mishenina, Dmitrii Kinsht Initial Results of Oral Thrombolytic Agent Clinical Application. *Proceedings 2018*; 2(9): 530; <https://doi.org/10.3390/proceedings2090530>.

17. Artamonov AV, Bekarev AA, Kinsht DN, Madonov PG, Mishenina SV Patent RU 2613155 of 25.05.2016. Method for the treatment of patients with acute venous thrombosis of the lower limbs.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Фёдорова Елена Павловна, к.м.н., научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск.

634028, г. Томск, пр. Ленина, 3.

Тел.: (3822) 418375

E-mail: fedorova-elen@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6788-964X>

Информация об авторах

Чурин Алексей Александрович, д.м.н., заведующий отделом лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск.

634028, г. Томск, пр. Ленина, 3.

Тел.: (3822) 418375

E-mail: fedorova-elen@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6088-7286>

Фомина Татьяна Ивановна, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск.

634028, г. Томск, пр. Ленина, 3.

Тел.: (3822) 418375

E-mail: fedorova-elen@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9863-9464>

Филонова Мария Васильевна, лаборант-исследователь лаборатории лекарственной токсикологии Научно-исследовательского института фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук, г. Томск.

634028, г. Томск, пр. Ленина, 3.

Тел.: (3822) 418375

E-mail: Maria-Caurus7@yandex.ru

Ершов Константин Игоревич, к.б.н. научный сотрудник, лаборатория фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
Тел.: (383) 316-59-05
E-mail: kaffarm@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-1050-6921

Леонов Николай Петрович, к.м.н., научный сотрудник, лаборатория фармацевтических технологий «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
Тел.: (383) 316-59-05
E-mail: kaffarm@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-4364-8937

Байкалов Герман Игоревич, младший научный сотрудник, лаборатория фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
Тел.: (383) 316-59-05
E-mail: kaffarm@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-5445-9920

Бахарева Ксения Игоревна, младший научный сотрудник, лаборатория фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цито-

логии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
Тел.: (383) 316-59-05
E-mail: kaffarm@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-2054-1659

Мадонов Павел Геннадьевич, д-р мед. наук, доцент, руководитель отдела экспериментальной фармакологии «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

630060, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
Тел. (383) 316-59-05
E-mail: pmadonov@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-1093-8938

Поступила в редакцию 22.01.2022

Принята к публикации 15.02.2022

Для цитирования: Чуринов А.А., Фёдорова Е.П., Фомина Т.И., Филонова М.В., Ершов К.И., Леонов Н.П., Байкалов Г.И., Бахарева К.С., Мадонов П.Г. Экспериментальное обоснование применения перорального тромболитика на основе иммобилизованных субтилизинов и антикоагулянта на основе низкомолекулярного гепарина для лечения тромбоза сосудов легких при COVID-19. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;1(25): 43-51.

Citation: Churin A.A., Fedorova E.P., Fomina T.I., Filonova M.V., Ershov K.I., Leonov N.P., Baikarov G.I., Bakhareva K.S., Madonov P.G. Experimental substantiation of the use of an oral thrombolytic based on immobilized subtilisin and an anticoagulant based on low-molecular-weight heparin for treating pulmonary vascular thrombosis in COVID-19. *Bulletin of Medical Science*. 2022;1(25): 43-51. (In Russ.)

СЛОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РЕДКИХ КАРДИОМИОПАТИЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул

³Краевая клиническая больница, г. Барнаул

Отт А.В.^{1,2}, Веселовская Н.Г.^{1,2}, Чумакова Г.А.¹, Мотин Ю.Г.^{1,3}, Мотина Н.В.¹

Амилоидоз сердца относится к редким заболеваниям. Вместе с тем, ранняя диагностика данной патологии имеет ключевое значение в успехе лечения. Золотым стандартом диагностики является биопсия миокарда, однако ее проведение ограничено в связи с инвазивностью, сложностью проведения, ограниченными возможностями в большинстве лечебных учреждений в России. Ранним косвенным прогностическим маркером амилоидоза сердца является выявление диастолической дисфункции миокарда по рестриктивному типу, сопряженной с наличием выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ), увеличением объема левого предсердия по данным эхокардиографии (Эхо КГ). Зачастую роль диастолической дисфункции в развитии кардиальной патологии остается недооцененной врачами первичного звена, что приводит к ошибкам и поздней диагностике заболевания, отрицательно влияя на прогноз.

В данной статье описан клинический случай поздней диагностики амилоидоза сердца, повлиявший на неблагоприятный прогноз пациентки.

Ключевые слова: амилоидоз, диастолическая дисфункция, гипертрофия левого желудочка.

DIFFICULTIES OF EARLY DIAGNOSIS OF RARE CARDIOMYOPATHIES (CLINICAL CASE)

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Altai Krai Cardiology Dispensary, Barnaul

³Regional Clinical Hospital, Barnaul

A.V. Ott^{1,2}, N.G. Veselovskaya^{1,2}, G.A. Chumakova¹, Yu.G. Motin^{1,3}, N.V. Motina¹

Cardiac amyloidosis is a rare disease. However, early diagnosis is essential for key treatment. Heart biopsy result is the gold standard for diagnosis, but is limited due to invasiveness, circulation, and limited sensation in most hospitals in Russia.

An early indirect prognostic marker of cardiac amyloidosis is the detection of diastolic myocardial dysfunction of a restrictive type, associated with the presence of severe left ventricular myocardial hypertrophy (LVH), an increase in the volume of the left atrium according to echocardiography (Echo CG). Often, the role of diastolic dysfunction in the development of cardiac pathology remains underestimated by primary care physicians, which leads to errors and late diagnosis of the disease, which negatively affects the prognosis.

This article describes a clinical case of late diagnosis of cardiac amyloidosis, which affected the unfavorable prognosis of the patient.

Keywords: amyloidosis, diastolic dysfunction, left ventricular hypertrophy.

Амилоидоз (первичный системный амилоидоз AL) — системное заболевание, при котором происходит отложение в тканях нерастворимого фибриллярного белка, амилоида, образующегося за счет избыточной продукции свободных легких цепей иммуноглобулинов (СЛЦ) клональными плазматическими клетками, является наиболее частым кардиотропным типом амилоидоза [1]. Для диагностики данного типа амилоидоза проводят иммунохимическое исследование сыворотки крови на СЛЦ иммуноглобулинов, в последующем подтверждая диагноз биопсией миокарда.

К сожалению, при изолированном поражении сердца без экстракардиальных проявлений чаще всего диагноз AL-амилоидоза ставится на поздних стадиях, что связано с отсутствием специфических симптомов на ранних стадиях, течением под «маской» гипертрофической кардиомиопатии [2]. В патогенезе поражения сердца при амилоидозе лежит скопление в межклеточном пространстве миокарда и периваскулярно патологического белка амилоида, что приводит к атрофии мышечных волокон, потере их эластичности, нарушению диастолического расслабления, в результате чего миокард становится ригидным, и форми-

руется диастолическая дисфункция по рестриктивному типу [3, 4]. На более поздних стадиях заболевания диастолическая дисфункция переходит в систолическую с развитием сердечной недостаточности рефрактерной к проводимой кардиотропной терапии [5]. Скопление амилоида в коронарных сосудах может давать клинику ишемической болезни сердца у пациентов. Также патологический белок может откладываться в проводящей системе сердца, приводя к возникновению жизнеугрожающих аритмий [6]. Так, в одном из исследований по данным аутопсий, умерших в результате внезапной сердечной смерти, в ряде случаев диагностировалась амилоидная кардиомиопатия [7].

Таким образом, постановка диагноза амилоидоза сердца сложна и требует врачебного опыта, проведения комплекса лабораторно-инструментальных исследований [8].

Клинический случай

Пациентка М, 56 лет, без отягощенного анамнеза по сердечно-сосудистой патологии, имеющая АГ не выше 1 степени, стала отмечать снижение толерантности к физическим нагрузкам в связи с одышкой.

По поводу вышеописанных жалоб была направлена на дообследование к кардиологу. По данным суточного мониторингирования ЭКГ (СМЭКГ): ритм синусовый с частотой в среднем 67 уд/мин. Зарегистрированы единичные наджелудочковые экстрасистолы, частые одиночные желудочковые экстрасистолы (ЖЭ) (1200/сут). Эпизод желудочковой тахикардии (ЖТ) длительностью до 3 сек с частотой 125 уд/мин. Ишемических изменений сегмента ST не выявлено.

По результатам лабораторных анализов: ОАК, ОАМ, БАК – патологии не выявлено. Была проведена Эхо КГ: Небольшое увеличение левого предсердия (ЛП - 41 мм), сократительная функция миокарда левого желудочка в пределах нормы (ФВ - 75%), отсутствие легочной гипертензии, выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ без обструкции выходного отдела левого желудочка (толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) - 17 мм, толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) - 17 мм. Индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ) 219,928 г\м²).

По результатам проведенных обследований, учитывая отсутствие анамнеза тяжелой некорригируемой АГ, был выставлен клинический диагноз: Гипертрофическая кардиомиопатия без обструкции выходного отдела левого желудочка (ВОЛЖ). Частая ЖЭ. Неустойчивые пароксизмы ЖТ по СМЭКГ. Даны рекомендации: прием б-блокаторов с контролем СМЭКГ, Эхо КГ через 3-6 месяцев. Дообследование у пуль-

монолога по месту жительства (по поводу симптомов одышки).

Далее у пациентки отмечалось прогрессирование одышки и снижение ТФН.

Через 4 месяца от начала дебюта заболевания появились отеки нижних конечностей, которые стали нарастать, увеличение живота в объеме. Проведено УЗИ ОБП: выявлен асцит без структурной патологии внутренних органов. В связи с наличием асцита было проведено дообследование и исключена онкопатология органов брюшной полости и малого таза.

При проведении повторной Эхо КГ сохранялась выраженная гипертрофия левого желудочка, нарастание легочной гипертензии и наличие диастолической дисфункции ЛЖ по рестриктивному типу.

На фоне назначенной мочегонной терапии сохранялся рефрактерный отечный синдром, асцит, одышка при минимальных физических нагрузках. Пациентка была госпитализирована в Алтайский краевой кардиологический диспансер с клиникой декомпенсации ХСН через 1 год после появления первых признаков заболевания.

У пациентки на момент поступления наблюдались признаки декомпенсации сердечной недостаточности по двум кругам кровообращения, выраженный отечный синдром, асцит.

По Эхо КГ: Умеренное увеличение левого предсердия (ЛП - 52 мм), небольшое снижение сократимости левого желудочка (ФВ - 54,55 %), увеличение правого предсердия (ПП - 63х49мм), небольшая недостаточность на аортальном, митральном и трикуспидальном клапанах, повышение давления в легочной артерии (СД в ЛА - 44 мм. рт. ст), выраженная гипертрофия миокарда ЛЖ без обструкции выходного отдела левого желудочка (толщина МЖП-18 мм, толщина ЗСЛЖ-19 мм. ИММ ЛЖ - 256,582 г\м²). Нарушение диастолической функции ЛЖ доплер-методом по рестриктивному типу (Е\А=2,78). Минимальное количество жидкости в полости перикарда: за ЗСЛЖ - 2мм, за ПП - 6мм (рис. 1).

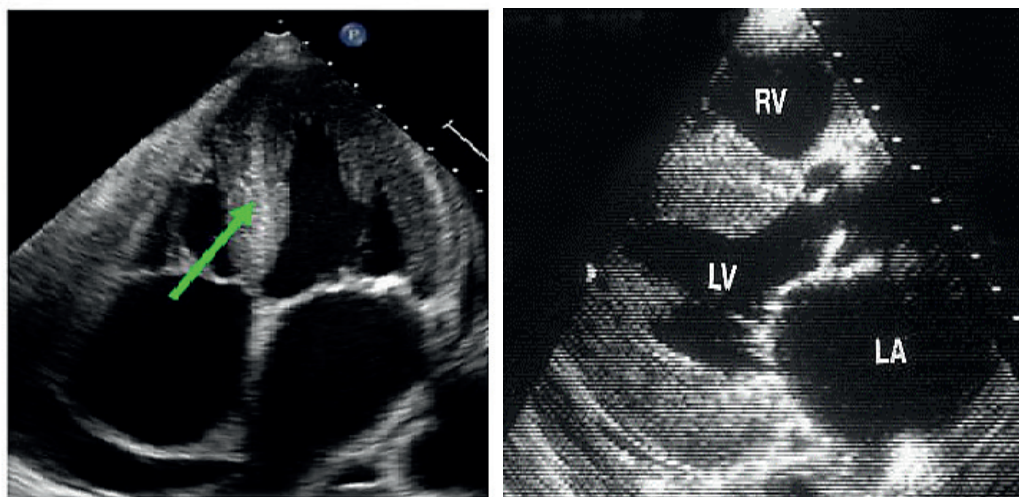
С учетом наличия диастолической дисфункции по рестриктивному типу, гипертрофии стенок левого желудочка без видимой причины и специфический блеск миокарда, прогрессирующий нефротический синдром, у пациентки была заподозрена болезнь накопления с поражением сердца и почек.

При проведении иммунохимического исследования выявлено повышение Λ СЛЦ иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентки.

Следующим этапом была проведена эндомикардиальная биопсия миокарда (ЭМБ) правого желудочка с применением специфических для амилоидоза красителей и иммуногистохимическим исследованием биопсийного матери-

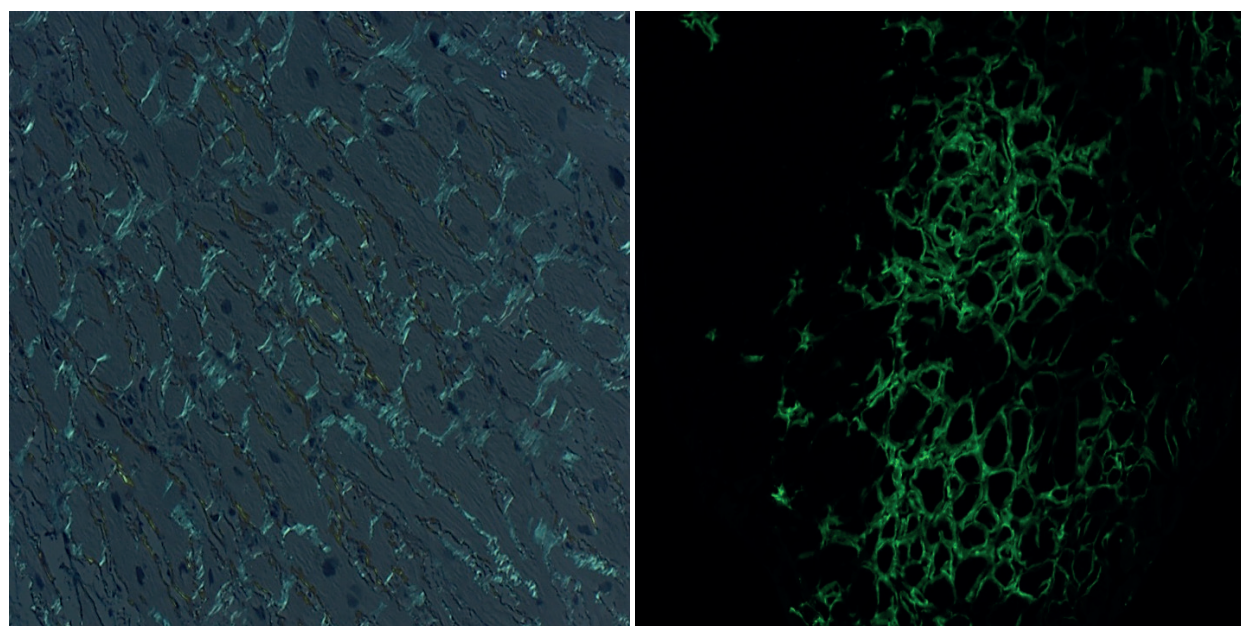
ала. В результате гистологического и иммуногистохимического исследования с применением светового микроскопа было выявлено скопление гранул в интерстициальном пространстве, окрашивающихся по Массону в серо-сиренево-голубой цвет, дающих положительную реак-

цию при окраске конго-красным, специфичную для амилоидоза. При исследовании в поляризованном свете эти участки показывали умеренно-выраженное патологическое яблочно-зеленое свечение (рис. 2).



А. Б.
Рисунок 1. ЭхоКГ пациентки 56 лет

Примечание: Апикальная (А) и парастеральная (Б) длинная ось левого желудочка. RV — правый желудочек. LV — левый желудочек, LA — левое предсердие. Стрелками указана выраженная гипертрофия межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка. Также отмечается специфический блеск миокарда.



А. Б.

Рисунок 2. А. Фрагмент миокарда правого желудочка пациентки 56 лет.

Расширение интерстициальных пространств с отложением аморфного, бледного материала перимускулярно и в стенках элементов микроциркуляторного русла с характерным патологическим свечением (от яблочно-зеленого до лазурно-голубого) при исследовании в поляризованном свете. Окрашивание конго-крас-

ным, исследование в поляризованном свете. X400.

Б. Отложение λ -легких цепей между кардиомиоцитами и ассоциировано с сарколеммой клеток. Прямая иммунофлуоресцентная реакция на свежемороженых срезах с антителами к λ -легким цепям. X400.

На основании полученных клинико-лабораторных данных и результатов биопсии, больной был выставлен клинический диагноз: Основной: Первичный AL-амилоидоз с преимущественным поражением сердца, почек.

Осложнения: ХСН II Б, III ф. кл. Асцит.

ХБП С3а А3.

Согласно современным рекомендациям лечение AL-амилоидоза включает полихимиотерапию на основе хин-гамина, колхицина, сочетание мелфалана (алкеран) и преднизолона, а также симптоматическую терапию диастолической сердечной недостаточности [9].

Учитывая тяжесть состояния пациентки М, 56 лет, назначение полихимиотерапии было уже противопоказано. Пациентке было предложено паллиативное лечение. Через 1,5 года от дебюта заболевания пациентка скончалась.

Таким образом, до настоящего времени сохраняется проблема в диагностике амилоидоза, в связи с наличием в клинике заболевания неспецифичных симптомов, отсутствие достаточной осведомленности врачей в отношении данной патологии и как следствие малой распространенности, а также отсутствие специализированных центров для лечения данной категории пациентов в регионах России.

Заключение

Несмотря на высокие научные достижения современной кардиологии, диагностика основного заболевания, дебютом которого является хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка, остается сложной и нерешенной проблемой. Вместе с тем, от своевременно поставленного правильного диагноза зачастую зависит результат лечения и прогноз пациентов молодого трудоспособного возраста.

При выявлении диастолической дисфункции у пациентов по данным Эхо КГ и выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка без других причин (аортальный стеноз, некорректируемая артериальная гипертензия) необходимо иметь врачебную настороженность в отношении диагностики болезней накопления и проводить дополнительные обследования, к которым относятся исследование крови на к и λ СЛЦ, иммуноглобулинов крови или белок Бенс-Джонса мочи, консультация кардиолога в учреждении третьего уровня оказания помощи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Шилов Е.М. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007; 346 с.

2. Кэмм А. Дж., Люшер Т. Ф., Серруис П. В. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов: Пер. с англ. под ред. Е. В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Falk R. H., Durbey S. W. Amyloid heart disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010; 52:347–361.
4. Clemmensen TS, Mølgaard H, Andersen NF, et al. A rare presentation of cardiac amyloid deposits isolated to intramural vessels. *Echocardiography.* 2016 Nov; 33(11): 1777-80. doi: 10.1111/echo.13365
5. Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016; 32 (9):1403-13.
6. Hamon D, Algarrondo V, Gandjbakhch E, et al. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol.* 2016; 222: 562-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.254
7. Siegismund CS, Lassner D, Kuehl U, et al. Inflammation in cardiac amyloidosis correlates with poor prognosis. *European Heart Journal,* 2016, 37 (Abstract Supplement): 366.
8. Tebbe U, Bramlage K, John F, et al. Endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathy of unknown origin: does specialized center experience apply to a tertiary care hospital? *BMC Res Notes.* 2016; 9(1): 459.
9. Badar T, Cornelison AM, Shah ND, et al. Outcome of patients with systemic light chain amyloidosis with concurrent renal and cardiac involvement. *Eur J Haematol.* 2016; 97(4): 342-7. doi: 10.1111/ejh.12736

References

1. Shilov E.M. Nephrology: study guide for postgraduate education. M.: GEOTAR- Media, 2007; 346 p.
2. Kamm A.J., Lusher T.F., Serruis P.V. Heart and Vascular Disease. Guidelines of the European Society of Cardiology: Translated from English, ed. by E.V. Shlyakhto. Moscow: GEOTAR-Media, 2011.
3. Falk R. H., Durbey S. W. Amyloid heart disease. *Prog. Cardiovasc. Dis.* 2010. Vol. 52. P. 347–361.
4. Clemmensen TS, Mølgaard H, Andersen NF, et al. A rare presentation of cardiac amyloid deposits isolated to intramural vessels. *Echocardiography.* 2016 Nov; 33(11): 1777-80. doi: 10.1111/echo.13365
5. Bennani Smires Y, Victor G, Ribes D, et al. Pilot study for left ventricular imaging phenotype of patients over 65 years old with heart failure and preserved ejection fraction: the high prevalence of amyloid cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016; 32 (9):1403-13.

6. Hamon D, Algalarrondo V, Gandjbakhch E, et al. Outcome and incidence of appropriate implantable cardioverter-defibrillator therapy in patients with cardiac amyloidosis. *Int J Cardiol.* 2016; 222: 562-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.254

7. Siegismund CS, Lassner D, Kuehl U, et al. Inflammation in cardiac amyloidosis correlates with poor prognosis. *European Heart Journal*, 2016, 37 (Abstract Supplement): 366

8. Tebbe U, Bramlage K, John F, et al. Endomyocardial biopsy in patients with cardiomyopathy of unknown origin: does specialized center experience apply to a tertiary care hospital? *BMC Res Notes.* 2016; 9(1): 459.

9. Badar T, Cornelison AM, Shah ND, et al. Outcome of patients with systemic light chain amyloidosis with concurrent renal and cardiac involvement. *Eur J Haematol.* 2016; 97(4): 342-7. doi: 10.1111/ejh.12736

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Отт Анна Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

Тел.: 8-923-652-79-98

E-mail: ott-88@mail.ru

Информация об авторах

Веселовская Надежда Григорьевна, д.м.н., доцент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

E-mail: nadezhda100@rambler.ru

Чумакова Галина Александровна, д.м.н., профессор кафедры терапии и общей врачебной практики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

E-mail: g.a.chumakova@mail.ru

Мотин Юрий Григорьевич, д.м.н., доцент кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ляпидевского, 1, корп. 3

E-mail: ygmotin@gmail.ru

Мотина Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры биологии, гистологии, эмбриологии и цитологии Алтайского государственного медицинского университета.

656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

E-mail: ygmotin@gmail.ru

Поступила в редакцию 05.01.2022

Принята к публикации 30.01.2022

Для цитирования: Отт А.В., Веселовская Н.Г., Чумакова Г.А., Мотин Ю.Г., Мотина Н.В. Сложности ранней диагностики редких кардиомиопатий (клинический случай). *Бюллетень медицинской науки.* 2022;1(25): 52-56.

Citation: Ott A.V., Veselovskaya N.G., Chumakova G.A., Motin Yu.G., Motina N.V. Difficulties of early diagnosis of rare cardiomyopathies (clinical case). *Bulletin of Medical Science.* 2022;1(25): 52-56. (In Russ.)

УДК 616.98: 616.72-053.26

DOI 10.31684/25418475_2022_1_57

СЛУЧАЙ БОЛЕЗНИ РЕЙТЕРА У ПОДРОСТКА¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово³Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства, г. БарнаулКолесникова О.И.¹, Строева В.П.², Выходцева Г.И.¹, Мироненко И.И.¹, Сероклинов В.Н.¹, Сапкина М.Р.³, Григорьевская О.А.³, Баюнова Л.М.³*Описан случай диагностики и лечения болезни Рейтера у 16-летней девочки-подростка в ревматологическом отделении КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства».***Ключевые слова:** дети, заболевания суставов, болезнь Рейтера.**A CASE OF REITER'S DISEASE IN A TEENAGER**¹Altai State Medical University, Barnaul,²Kemerovo State Medical University, Kemerovo³Altai Krai Clinical Center for Maternal and Child Health, BarnaulO.I. Kolesnikova¹, V.P. Stroeveva², G.I. Vykhodtseva¹, I.I. Mironenko¹, V.N. Seroklinov¹, M.R. Sapkina³, O.A. Grigorevskaya³, L.M. Bayunova³*A case of diagnosis and treatment of Reiter's disease in a 16-year-old teenage girl in the rheumatology department of the Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health is described.***Keywords:** children, joint diseases, Reiter's disease.

Заболевания костно-суставного аппарата удерживают одну из ведущих позиций в структуре соматических и хирургических заболеваний у детей различного возраста. В последние десятилетия в Сибирском федеральном округе, в том числе и у детей Алтайского края и Кемеровской области значительно увеличился рост ювенильных идиопатических артритов (ЮИА) [1, 2]. В данную группу заболеваний входят и реактивные артриты (РеА). Представленное заболевание (РеА) характеризуется асептическим воспалением суставов, синхронно вовлекаются в патологический процесс инфекционного генеза кишечник или мочеполовая система, часто связанное с антигенами гистосовместимости HLA B-27. Этиология воспалительных заболеваний суставов у детей разнообразна. Наряду с перенесенной кишечной или мочеполовой инфекцией в дебюте заболевания у некоторых больных выявляются хронические очаги инфекции, паразитарные заболевания или другие инфекционные заболевания (туберкулез, бруцеллез и др.). Все реактивные артриты объединяет то, что при этом предполагаемый инфекционный агент не может быть выделен из суставов на обычных искусственных питательных средах. Реактивные артриты относятся к группе серонегативных спондилоартритов [3,4,5,6]. Согласно МКБ-Х РеА классифицируются как реактивные артропатии с шифром M02 (включая болезнь Рейтера с шифром M02.3.).

По данным ряда авторов, дебют РеА у большинства больных связан с острой или персистирующей кишечной инфекцией, индуцируемой инфекциями урогенитального тракта (*Chlamydia trachomatis*) или энтеробактериями (чаще *Yersinia enterocolitica*, реже другими энтеробактериями) [5,6,7,8,9]. Одним из ярких представителей РеА является синдром Рейтера (уретро-окуло-синовиальный синдром). В основе данной патологии лежит ряд патологических факторов, как иммунной, так и не иммунной природы. Особенностью данной патологии у детей, как правило, является высокая активность патологического процесса, полисиндромность заболевания, наличие выраженных воспалительных изменений в анализах крови, иммунологических нарушений, а также повышение белков острой фазы заболевания (фибриноген, СРБ, ферритин и др.). В течение 2015-2020 года в ревматологическом отделении КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства» («АККЦОМД») проходили лечение 54 ребенка с реактивными артритами, в том числе и 4 детей с синдромом Рейтера, что составило 7,4 % от общего количества больных.

Синдром Рейтера - воспалительный процесс, развивающийся в хронологической связи с урогенитальной или кишечной инфекцией, которые как правило являются триггерными механизмами заболевания, и проявляющийся классической триадой симптомов - уретритом,

конъюнктивитом, артритом. Указанная триада симптомов относится к основным клиническим критериям заболевания и выявляется у значительной части больных с данным синдромом. Однако, для постановки диагноза РеА и дифференциальной диагностики с другими ревматическими заболеваниями, необходимо и лабораторное подтверждение заболевания (общий развернутый анализ крови, наличие антигена гистосовместимости HLA B-27, серологическое исследование методом иммуноферментного анализа с выявлением специфических антител к хламидиям, РФ, белков острой фазы, криоглобулинов, титра АСЛО, антител к ДНК и др.)

Согласно литературным данным, синдром Рейтера чаще всего начинается с симптомов поражения урогенитального тракта через 2-4 недели после перенесенной кишечной инфекции или предполагаемого заражения хламидиозом или бактериями кишечной группы. В последующем присоединяются интоксикационный синдром и симптомы поражения глаз и суставов. В качестве иллюстрации данной патологии приводим описание клинического случая одного из 4-х пациентов с болезнью Рейтера, находившихся на лечении в ревматологическом отделении КГБУЗ «АККЦОМД».

Клинический случай

В мае 2018 г. в ревматологическое отделение КГБУЗ «АККЦОМД» поступила девочка в возрасте 16 лет, которая предъявляла жалобы на выраженную боль и отечность в правом коленном суставе, а также боль и отечность плюснефаланговых суставов 2-3 пальцев правой стопы, затруднение в них движения, нарушение походки.

Объективный статус. Состояние средней степени тяжести. Самочувствие страдает умеренно. Походка нарушена. Девочка правильного телосложения, удовлетворительного питания (масса - 70,5 кг, рост - 174 см). Параметры физического развития соответствуют средним нормам, развитие гармоничное. Цвет кожных покровов бледный, патологических высыпаний не обнаружено, влажность умеренная. При осмотре молочных желез обнаружены белые стрии. Слизистая ротовой полости бледно-розовая, чистая. Миндалины ротоглотки не увеличены. Периферические лимфатические узлы пальпируются мелкие, до 0,5 см, безболезненные, эластичной консистенции, подвижные, не спаянные между собой.

При исследовании суставного статуса, определены ограничения движения в шейном отделе позвоночника, височно-нижнечелюстных, плечевых, локтевых, лучезапястных суставов, мелких суставов костей рук, тазобедренных суставов, но при этом болезненности не выявлено. Вместе с тем, установлено, что правый колен-

ный сустав отечен, движения в полном объеме затруднены, незначительно болезненны. При измерении окружности коленных суставов констатируется изменение: справа - 39,5 см, слева - 38,0 см. Голеностопные суставы деформированы. Определяется отечность правого голеностопного сустава с ограничением движений, пальпация безболезненна, местная температура не повышена. При измерении окружности голеностопных суставов установлено: справа - 28,0 см, слева - 27,0 см. Область мелких суставов стопы изменена. Плюснефаланговые суставы 2-3 пальцев правой стопы и межфаланговый сустав 2-го пальца правой стопы гиперемизированы и отечны, безболезненные при пальпации.

При исследовании дыхательной и сердечно-сосудистой систем патологических изменений не обнаружено. При пальпации живота болезненности не определяется, живот округлой формы, мягкий. При пальпации печени и селезенки увеличения размеров не отмечено. При исследовании почек – симптом поколачивания (Пастернацкого) отрицательный. Стул регулярный, мочеиспускание не нарушено.

Были проведены лабораторные исследования, обнаружены следующие изменения: в ОАК (общий анализ крови) – увеличение количества лейкоцитов до $11,47 \times 10^9/\text{л}$, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ до 120 мм/ч; в биохимическом анализе крови – уровень фибриногена – 8,0 г/л, С-реактивный белок – 18 мг/л.

В анализах мочи признаки инфекции мочевыводящих путей (лейкоциты до 33600 в 1 мл в анализе мочи по Нечипоренко, выделение *E. Coli* при бактериологическом исследовании мочи на микрофлору в титре 10^3).

Серологическое исследование методом иммуноферментного анализа (ХламиБест): выявлены антитела к *Chlamydia trachomatis* - IgM - положительный титр 1:40, IgA - положительный титр 1:10, IgG - отрицательно; через 2 недели - антитела к *Chlamydia trachomatis* - IgM - отрицательно, IgA - положительный титр 1:10, IgG - положительный титр 1:160. Серологическое исследование методом иммуноферментного анализа (ИФА-БЕСТ): антитела классов к *Chlamydophila pneumoniae* – отрицательно.

ПЦР крови на ВИЧ – отрицательно; ПЦР мочи – обнаружено ДНК *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*; исследование мазка из вульвы методом ПЦР – обнаружено ДНК *Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum*, *Neisseria gonorrhoeae*, ВПЧ.

УЗИ суставов: выпот в полости правого коленного сустава, киста Бейкера справа, признаки теносиновиита медиальной группы сухожилий правого голеностопного сустава, выпот

в полости суставов, утолщение синовиальной оболочки, остеохондральные изменения 2 и 3 плюснефаланговых суставов правой стопы с признаками отека окружающих тканей.

Рентгенография правой нижней конечности: утолщение кортикального слоя малоберцовой кости. Рентгенография коленных суставов: признаки артрита правого коленного сустава.

Консультация офтальмолога – диагноз: Кератоконъюнктивит ОУ. Венозная дисфункция.

Консультация гинеколога - диагноз: Урогенитальный микоплазмоз, уреаплазмоз. Гонококковая инфекция. ВПЧ-инфекция.

Учитывая жалобы, анамнез заболевания, данные объективного осмотра и лабораторные методы исследования, выставлен основной клинический диагноз: Болезнь Рейтера (полиартрит, кератоконъюнктивит, инфекция мочевыводящих путей), подострое течение, активность 3 степени. Функциональная недостаточность суставов 2 степени.

Получала лечение: цефтриаксон 1,0 г. внутримышечно однократно - 10 дней, доксициклин моногидрат по 100 мг (1 капсула) 2 раза в день после еды - 10 дней, метронидазол по 500 мг (1 таблетка) 2 раза в день - 7 дней, флуконазол по 150 мг (1 капсула) 1 раз в день - 3 приема с интервалом 3-4 дня. диклофенак 3,0 мл внутримышечно 1 раз в день № 5, затем по 0,05 г 2 раза в день - 1 месяц, раствор ципрофлоксацина 0,3% по 1 капле в оба глаза 8 раз в день - 14 дней, раствор диклофенака 0,1% - по 1 капле 4 раза в день в оба глаза - 14 дней, раствор тобрекса (тобрамицина) 0,3% по 1 капле 4 раза в день в оба глаза - 14 дней, раствор тропикамида 0,5% по 1 капле в оба глаза на ночь - 14 дней. На фоне проводимого лечения состояние больной улучшилось, что проявлялось уменьшением отека правого коленного сустава плюснефаланговых суставов правой стопы, уменьшением признаков кератоконъюнктивита. Назначен сульфасалазин 0,5 г 2 раза в день - 10 дней, по 0,5 г 3 раза в день - 14 дней, далее по 1,0 г 2 раза в день - длительно, более 3 месяцев. Пациентка выписана с улучшением для дальнейшего лечения и наблюдения в поликлинику по месту жительства.

Как видно из представленного клинического примера, заболевание у ребенка протекало с высокой активностью воспалительного процесса, о чем свидетельствовали лабораторные показатели (лейкоцитоз до $11,47 \times 10^9/\text{л}$, со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, ускорение СОЭ до 120 мм/ч, фибриноген – 8,0 г/л, С-реактивный белок – 18 мг/л.). У больного выявлены все основные клинические проявления болезни Рейтера (уретрит, конъюнктивит, артрит), заболевание подтверждено серологическими методами исследования, что и позволило диагностировать заболевание и назначить терапию.

Заключение

На основании приведенного клинического примера можно сделать следующие выводы. В связи с тем, что инфекция, предшествующая развитию РеА, не всегда бывает ярко выражена, в процессе диагностики особую значимость приобретают данные дополнительных лабораторных исследований. Для постановки точного диагноза необходимо выделение возбудителя, вызвавшего инфекцию. Мерами профилактики являются своевременное выявление хламидийной инфекции у ребенка и членов его семьи, адекватная терапия урогенитальной инфекции. Таким образом, своевременная диагностика и лечение инфекционной патологии, являющейся триггерным фактором РеА у детей, является важным направлением в профилактике этой патологии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Скударнов Е.В., Колесникова О.И., Выходцева Г.И., Григорьевская 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.
2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Алексеева Е.И., Валиева С.И., Бзарова Т.М., Слепцова Т.В., Чистякова Е.Г. Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с реактивным артритом. 2015.
3. 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.
4. Алексеева Е.И. Ювенильный идиопатический артрит: клиническая картина, диагностика и лечение. Вопросы современной педиатрии. 2015;14(1): 78-94.
5. Selmi C., Gershwin M.E. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev.* Apr.-May 2014;13(4-5):546. 9.
6. Plesca D.A., Luminos M., Spataru L. et al. Postinfectious arthritis in pediatric practice. *Maedica (Buchar).* 2013;8:164. 9.
7. 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.
8. Wu I.B., Schwartz R.A. Reiter's syndrome: the classic triad and more. *J. Am Acad. Dermatol.* 2008; 59:113. 21.
9. Скударнов Е.В., Колесникова О.И., Лобанов Ю.Ф., Малюга О.М., Скударнова А.П., Серо-

клинов В.Н., Горобченко В.М. Этиологические аспекты реактивных артритов у детей. Журнал инфектологии. Приложение 1. 2021;13(2): 76-77.

References

1. Skudarnov E.V., Kolesnikova O.I., Vykhodtseva G.I., Grigorevskaya O.A., Skudarnova A.P., Malyuga O.M., Kotovschikova T.A. Peculiarities of the debut and clinical course of reactive arthritis in children. *Bulletin of Medical Science*. 2021;4(24): 39-45. (In Russ.)
2. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Alekseeva E.I., Valieva S.I., Bzarova T.M., Sleptsova T.W., Chistyakova E.G. Federal clinical guidelines for medical care for children with reactive arthritis. 2015. (In Russ.)
3. Sevostyanov V.K., Zholobova E.S., Melik-Guseinov 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.)
4. Alexeeva E.I. Juvenile idiopathic arthritis: clinical picture, diagnosis and treatment. *Issues of Modern Pediatrics*. 2015;14(1): 78-94. (In Russ.)
5. Selmi C., Gershwin M.E. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmun Rev*. Apr.-May 2014;13(4-5):546. 9.
6. Plesca D.A., Luminos M., Spataru L. et al. Postinfectious arthritis in pediatric practice. *Maedica (Buchar)*. 2013;8:164. 9.
7. 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.
8. Wu I.B., Schwartz R.A. Reiter's syndrome: the classic triad and more. *J. Am Acad. Dermatol*. 2008; 59:113. 21.
9. Skudarnov E.V., Kolesnikova O.I., Lobanov Y.F., Malyuga O.M., Skudarnova A.P., Seroklinov V.N., Gorobchenko V.M. Etiological aspects of reactive arthritis in children. *Journal of Infectiology. Appendix 1*. 2021;13(2): 76-77. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Колесникова Ольга Ивановна, профессор, доктор медицинских наук, профессор кафедры педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ. 656036, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Петра Сухова, д. 62А, кв. 58.
Тел.: +79039577931
E-mail: vasculit@list.ru

Информация об авторах

Строева Вероника Павловна, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ «Кемеровский государ-

ственный медицинский университет» Минздрава России.

650056, Кемеровская область – Кузбасс, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А. Тел.: +79039439320
E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

Выходцева Галина Ивановна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

656066, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Комсомольский 44, кв. 27.

Тел.: +79050849172

E-mail: dekanat1966@bk.ru

Мироненко Ирина Игоревна, ассистент кафедры педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

656015, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Советская 7, кв. 3.

Тел.: +79132144460

E-mail: irina.mironenko1@yandex.ru

Сероклинов Валерий Николаевич, доцент, кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

656066, Алтайский край, г. Барнаул, Павловский тракт, д. 128, кв. 45.

Тел.: +79635287171

E-mail: v.seroklinov@mail.ru

Сапкина Моника Руслановна, заведующая клинико-диагностической лабораторией КГБУЗ «Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства».

656065, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Энтузиастов 51, кв. 99.

Тел.: +79231649635

E-mail: dom_u_sea@mail.ru

Григоревская Ольга Александровна, заведующая ревматологическим отделением, Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства.

656055, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Юрина д. 182, кв. 136.

Тел.: +7(3852)569825

E-mail: grigorevskaya.olga@mail.ru

Баюнова Людмила Михайловна, врач-ординатор ревматологического отделения Алтайского краевого клинического центра охраны материнства и детства.

656055, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Островского, д. 21, кв. 7.
Тел.: +7(3852)569825
E-mail: danbar@inbox.ru

Поступила в редакцию 04.01.2022

Принята к публикации 23.02.2022

Для цитирования: Колесникова О.И., Строева В.П., Выходцева Г.И., Мироненко И.И., Се-

роклинов В.Н., Сапкина М.Р., Григорьевская О.А., Баюнова Л.М. Случай болезни Рейтера у подростка. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;1(25): 57-61.

Citation: Kolesnikova O.I., Stroeve V.P., Vykhodtseva G.I., Mironenko I.I., Seroklinov V.N., Sapkina M.R., Grigorevskaya O.A., Bayunova L.M. A case of Reiter's disease in a teenager. *Bulletin of Medical Science.* 2022;1(25): 57-61. (In Russ.)

УДК 616.718.1/3-0039:616-002.365:616.98:616-005.1

DOI 10.31684/25418475_2022_1_62

ВАРИАНТ ЛЕЧЕБНОЙ ТАКТИКИ ОСТАНОВКИ АРРОЗИВНОГО КРОВОТЕЧЕНИЯ ПРИ ОСТЕОМИЕЛИТЕ КОСТЕЙ ТАЗА, ОСЛОЖНЕННОГО ФЛЕГМОНОЙ ЗАБРЮШИННОГО ПРОСТРАНСТВА, НА ФОНЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Барнаул

Цеймах Е.А.^{1,2}, Савеленок И.Д.², Макин А.А.², Губаренко Е.Ю.², Булдаков П.Н.^{1,2}, Аверкина А.А.^{1,2}, Удовиченко А.В.^{1,2}, Иванов А.С.², Тимошников А.А.²

Резюме. Ряд особенностей заставляет выделить остеомиелит таза в отдельную группу заболеваний. Это массив тазовых костей, трудная доступность очагов инфекции, расположенные рядом внутренние органы, магистральные сосуды, нервные стволы. Данные особенности определяют трудности как диагностики, так и лечения остеомиелита таза. Для остеомиелита таза характерны сложные по форме и распространенности гнойные затеки и свищи, которые могут располагаться как внутри, так и вне таза. При остеомиелите таза чаще, чем при поражении костей другой локализации, отмечается развитие осложнений, в частности сепсиса, нередко с явлениями полиорганной недостаточности. В клиническом наблюдении представлен случай лечения тяжелой больной с хроническим вторичным гематогенным остеомиелитом таза, флегмоной забрюшинного пространства, осложненной аррозивным кровотечением из верхней ягодичной артерии, геморрагическим шоком III степени, на фоне ВИЧ-инфекции. Применение малоинвазивных эндоваскулярных технологий позволило установить источник и надежно остановить кровотечение, что в конечном итоге привело к быстрой стабилизации состояния пациентки.

Ключевые слова: остеомиелит костей таза, флегмона забрюшинного пространства, аррозивное кровотечение, эндоваскулярная остановка кровотечения.

A VARIANT OF THERAPEUTIC TACTICS FOR STOPPING EROSION BLEEDING IN OSTEOMYELITIS OF THE PELVIC BONES COMPLICATED BY RETROPERITONEAL PHLEGMON, AGAINST THE BACKGROUND OF HIV INFECTION

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Barnaul

E.A. Tseymakh^{1,2}, I.D. Savelenok², A.A. Makin², E.Yu. Gubarenko², P.N. Buldakov^{1,2}, A.A. Averkina^{1,2}, A.V. Udovichenko^{1,2}, A.S. Ivanov², A.A. Timoshnikova²

Summary: A number of features make pelvic osteomyelitis stand out as a separate group of diseases.

This is an array of pelvic bones, difficult access to foci of infection, nearby internal organs, major vessels, nerve trunks.

All this determines the difficulties of both diagnosis and treatment of pelvic osteomyelitis.

Pelvic osteomyelitis is characterized by complex in shape and prevalence of purulent congestion and fistulas, which can be located both inside and outside the pelvis.

With osteomyelitis of the pelvis more often than with bone lesions of other localization, there is the development of complications, in particular sepsis, often with the phenomena of multiple organ failure.

A case of treatment of a patient with severe chronic secondary hematogenous pelvic osteomyelitis, retroperitoneal phlegmon complicated by erosive bleeding from the superior gluteal artery, grade III hemorrhagic shock, against the background of HIV infection is presented in clinical observation.

The use of minimally invasive endovascular technologies made it possible to identify the source and reliably stop the bleeding, which ultimately led to rapid stabilization of the patient's condition.

Keywords: osteomyelitis of pelvic bones, retroperitoneal space phlegmon, erosive bleeding, endovascular bleeding arrest.

Актуальность. Остеомиелит таза представляет собой собирательное понятие, которое включает целую группу заболеваний, характеризующихся костно-деструктивными изменениями бактериальной этиологии, но существенно отличающихся по патогенезу. При этом ряд особенностей заставляет выделить остеомиелит таза в отдельную группу. Это массив тазовых костей, трудная доступность очагов инфекции, расположенные рядом внутренние органы, магистральные сосуды, нервные стволы. Все это определяет трудности как диагностики, так и лечения остеомиелита таза [4]. В большинстве наблюдений остеомиелит таза протекает значительно тяжелее остеомиелита другой локализации, так как губчатое строение костей способствует быстрому распространению воспалительного процесса [3, 5, 11, 15]. Для остеомиелита таза характерны сложные по форме и распространенности гнойные затеки и свищи, которые могут располагаться как внутри, так и вне таза [2, 6, 9, 14]. Значительное число наблюдений хронического течения этого заболевания обусловлено несвоевременной диагностикой и поздно начатым лечением [7, 8, 12]. При остеомиелите таза чаще, чем при поражении костей другой локализации, отмечается развитие осложнений, в частности сепсиса, нередко с явлениями полиорганной недостаточности [3, 16]. Еще одной особенностью остеомиелита таза является его полифокальное поражение, что в еще большей степени усложняет диагностику и лечение этой категории больных [1, 3, 10, 13].

Приводим клиническое наблюдение успешной остановки аррозивного кровотечения из верхней ягодичной артерии при остеомиелите костей таза, осложненного флегмоной забрюшинного пространства.

Описание клинического наблюдения

Больная Х., 41 года поступила во второе хирургическое отделение краевой клинической больницы скорой медицинской помощи 7.10.2020 года в крайне тяжелом состоянии. Заторможена, контакт затруднен. Согласно анамнезу заболевания, неоднократно находилась на лечении в отделении гнойной хирургии городской больницы №8 с диагнозом: остеомиелит костей таза. Последняя госпитализация с 21.09.2020 года по 24.09.2020 года. В отделении была вскрыта гнойная полость в левой подвздошной области, производились ежедневные перевязки гнойной раны, получала антибактериальную терапию. К моменту выписки гнойная полость сократилась в объеме, в левой подвздошной области имелся свищевой ход, по которому отделялся гнойный экссудат до 5 мл в сутки. На амбулаторном этапе продолжала прием антибактериальных препаратов, еже-

дневные перевязки. 4.10.2020 отметила появление геморрагического экссудата из свищевого хода в левой подвздошной области до 100 мл в сутки, появилось головокружение, слабость. Была экстренно госпитализирована в хирургическое отделение краевой клинической больницы скорой медицинской помощи. Из анамнеза жизни известно: бывшая героиновая наркоманка (последнее употребление около 10 лет назад), имеет ВИЧ статус на протяжении 18 лет, противовирусную терапию получает в полном объеме. При поступлении в клинику состояние крайне тяжелое, обследована в условиях операционной с участием реаниматолога. Объективно: состояние тяжелое. Заторможена, в сознании, сопор. Дыхание самостоятельное, аускультативно хрипы в легких не выслушиваются. Сатурация методом пульсоксиметрии 94%. АД 80/60 мм рт. ст., пульс 120 ударов в минуту слабого наполнения и напряжения. Индекс Алговера равен 1,5. Живот не вздут, мягкий, безболезненный. Перитонеальные симптомы отрицательные. Диурез сохранен. В левой подвздошной области имеется свищевой ход, по которому выделяется геморрагический, гнойный экссудат. Анализ крови при поступлении в клинику: гемоглобин 36 г/л, эритроциты $1,23 \times 10^{12}/л$, гематокрит 9,6%, лейкоциты $22,1 \times 10^9/л$, МНО 2,54 мин, фибриноген 1,7 г/л, активированное парциальное тромбопластиновое время 41,6 сек. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: увеличение размеров и диффузно-неоднородные изменения структуры печени. Конкременты желчного пузыря. Диффузные изменения структуры поджелудочной железы. Увеличение размеров селезенки. Взвесь мочевого пузыря. В условиях операционной выполнена заместительная гемотрансфузия компонентами крови: эритроцитарная масса в объеме 1362 мл. Выполнена первичная хирургическая обработка раны, ревизия гнойной полости: над гребнем подвздошной кости слева произведено расширение свищевого хода, вскрыта полость с гнойным содержимым и сгустком крови до 100 мл. Дном раны является подвздошная кость с деструкцией и кровотечением. После санации гнойной полости, выполнено тампонирующее марлевыми салфетками с 3% перекисью водорода.

Далее пациентка переведена в отделение реанимации. В отделении реанимации продолжена интенсивная терапия. Выполнена заместительная гемотрансфузия компонентов крови: свежезамороженной плазмы в объеме 210 мл. Состояние пациентки оставалось тяжелым, тяжесть состояния обусловлена массивной кровопотерей. С целью коррекции гемостаза, анемии произведена заместительная гемотрансфузия компонентами крови: эритроцитарная масса в объеме 849 мл, свежезамороженная плазма

в объеме 960 мл, 10 доз криопреципитата. При фиброгастродуоденоскопии выявлено мало-кровие слизистой желудка. По компьютерной томографии органов брюшной полости и костей таза - признаки утолщения подвздошно-поясничной мышцы, ягодичной мышцы с абсцессом слева (рис. 1, 2). Дефект передней

брюшной стенки, геморрагическое пропитывание забрюшинной клетчатки, флегмона. Гепатоспленомегалия. Желчнокаменная болезнь, хронический холецистит, хронический панкреатит. Деструктивные изменения крестцово-подвздошных сочленений, латеральной части крестца, подвздошной кости (рис. 3, 4).



Рисунок 1. Компьютерная томограмма малого таза больной 41 года.

Примечание: стрелкой обозначена гнойная полость, тампонирующая марлевыми салфетками.

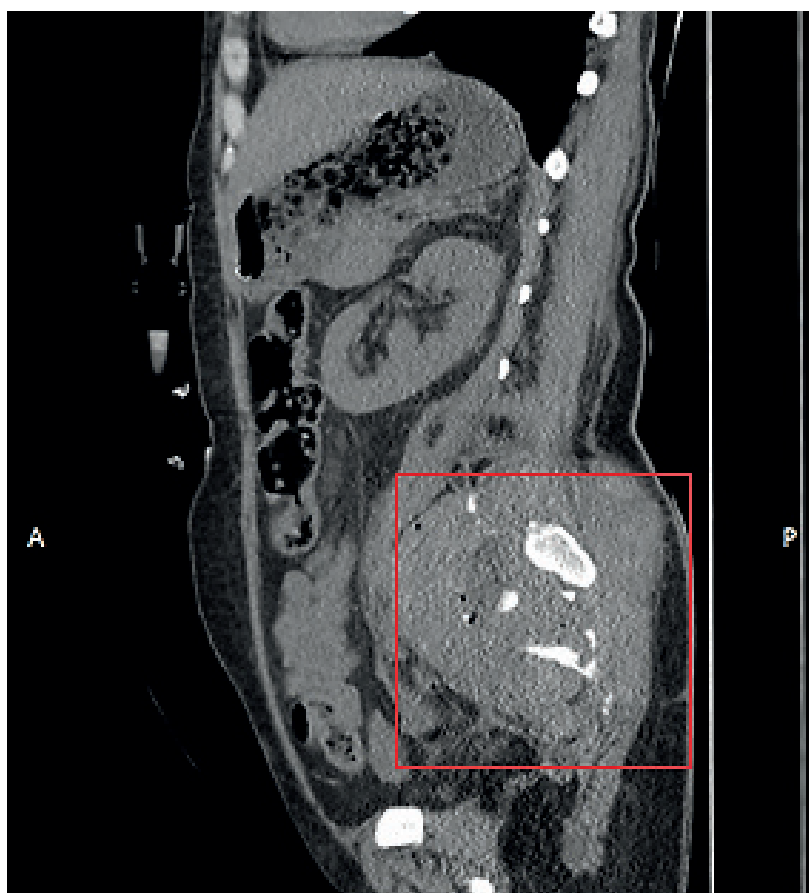


Рисунок 2. Компьютерная томограмма малого таза больной 41 года.

Примечание: квадратом обозначена гнойная полость, тампонирующая марлевыми салфетками.

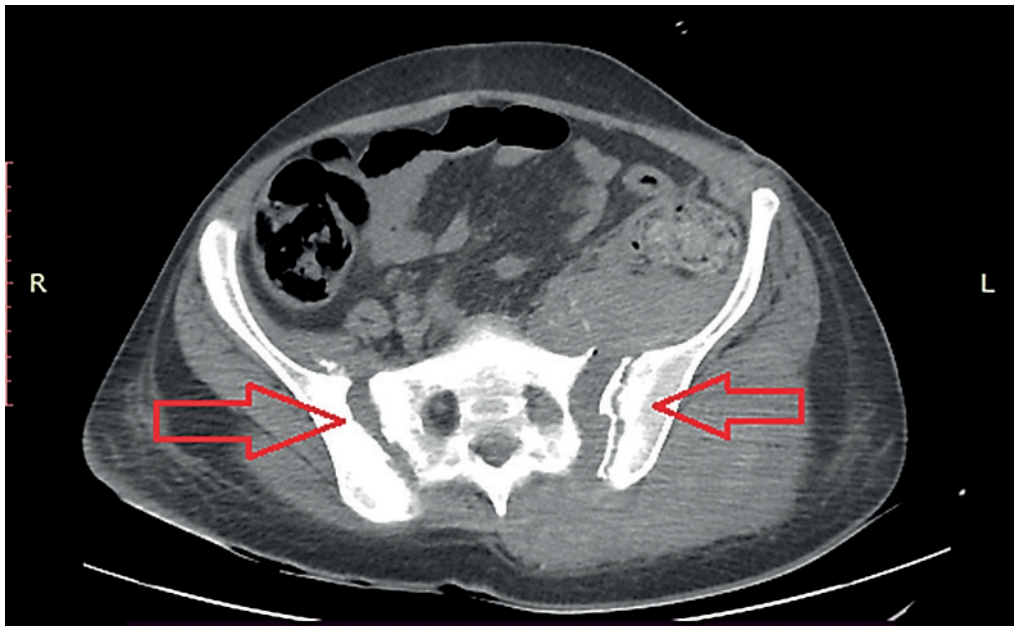


Рисунок 3. Компьютерная томограмма малого таза больной 41 года.

Примечание: стрелками обозначены области деструкции крестцово-подвздошного сочленения с обеих сторон.

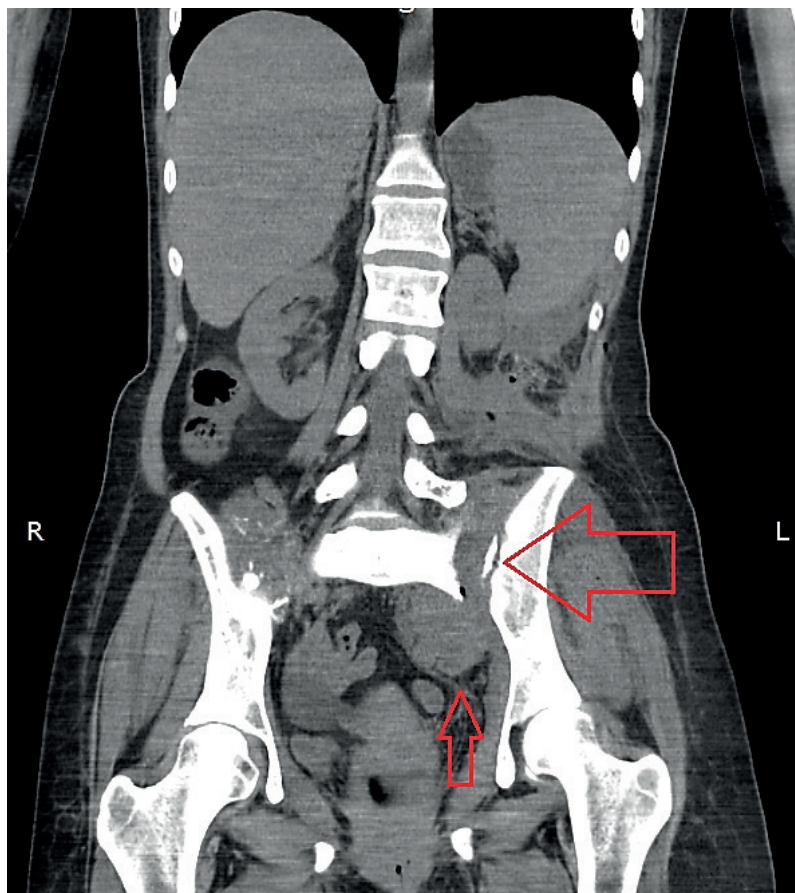


Рисунок 4. Компьютерная томограмма малого таза больной 41 года.

Примечание: большой стрелкой обозначена область деструкции крестцово-подвздошного сочленения, маленькой стрелкой область пропитывания геморрагическим, гнойным экссудатом забрюшинной клетчатки.

Поставлен диагноз: хронический вторичный гематогенный полифокальный остеомиелит таза, гнойный сакроилеит, свищевая форма, обострение, флегмона забрюшинного пространства, осложненная аррозивным кро-

вотечением из верхней ягодичной артерии. Острая постгеморрагическая анемия. Геморрагический шок III степени. ВИЧ инфекция. Хронический калькулезный холецистит в стадии

ремиссии. Хронический панкреатит в стадии ремиссии.

08.10.2020 года - резкое ухудшение состояния: АД 70/40 мм рт. ст. пульс 124 удара в минуту слабого наполнения и напряжения, повязка на бедре пропитана алой кровью (в объеме около 500 мл). Выполнена повторная ревизия раны, попытка гемостаза: в области дна раны имеется диффузное пропитывание кровью, традиционный гемостаз невозможен, ввиду диффузного пропитывания, невозможности визуализации источника кровотечения. Произведена тампонада гнойной полости. В связи с возникшими трудностями принято решение о проведении ангиографии подвздошных артерий с последу-

ющей эмболизацией. На этапах транспортировки в операционную пациентке произведена заместительная гемотрансфузия: эритроцитарная масса в объеме 466 мл, свежзамороженная плазма в объеме 780 мл, 10 доз криопреципитата. Для выполнения эмболизации ветвей внутренней подвздошной артерии использован бедренный доступ, произведена пункция бедренной артерии, установлен интратрадиусер. Произведена катетеризация катетером Roberts Uterine Curve внутренней подвздошной артерии слева. После установки катетера выполнена ангиография внутренней подвздошной артерии слева (рис.5).

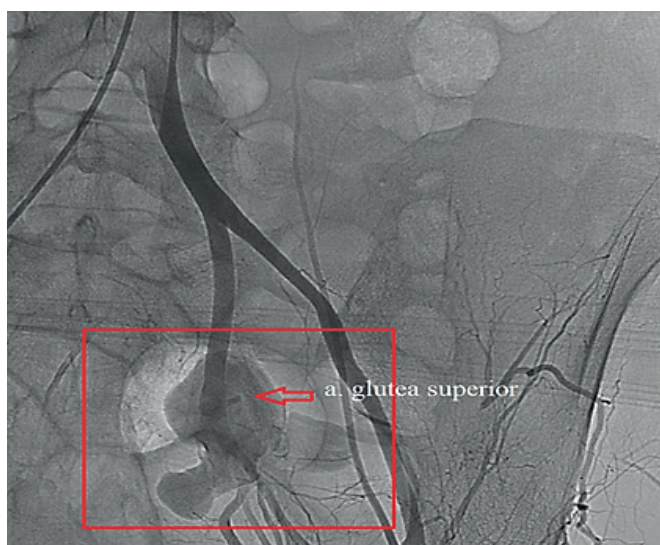


Рисунок 5. Ангиограмма внутренней подвздошной артерии больной 41 года.

Примечание: катетер установлен в a. glutea superior, имеется экстравазация контрастного вещества.

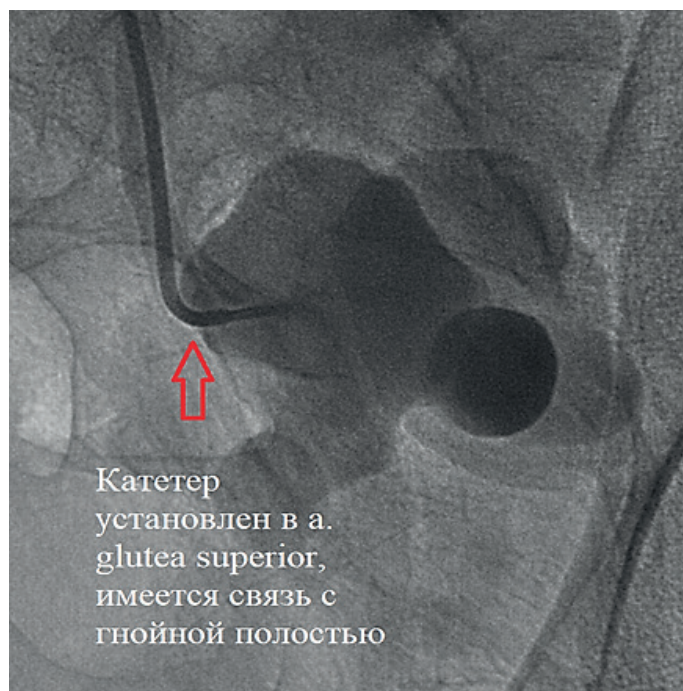


Рисунок 6. Ангиограмма внутренней подвздошной артерии больной 41 года.

Примечание: катетер установлен в a. glutea superior, имеется связь с гнойной полостью.

В бассейне внутренней подвздошной артерии визуализируется экстравазация контрастного вещества. Стрелкой обозначена верхняя ягодичная артерия (a. glutea superior), которая сообщается с полостью абсцесса. Далее селективно установлен катетер в a. glutea superior, контрастное вещество попадает в полость абсцесса (рис. 6).

Селективно эмболизировать верхнюю ягодичную артерию невозможно, артерия повреждена от устья, имеется сообщение с гнойной полостью. На интраоперационном консилиуме принято решение о эмболизации внутренней

подвздошной артерии проксимальнее устья верхней ягодичной артерии. Выполнена эмболизация спиралями 5, 6 мм (рис. 7).

На контрольной ангиограмме стагнация контраста, эффект от эмболизации достигнут. Система доставки, интродьюсер удалены. Давящая повязка на место пункции. После проведения эмболизации, в раннем послеоперационном периоде, состояние пациентки стабилизировалось, АД 110/60 мм рт. ст., пульс 92 удара в минуту удовлетворительного наполнения и напряжения.

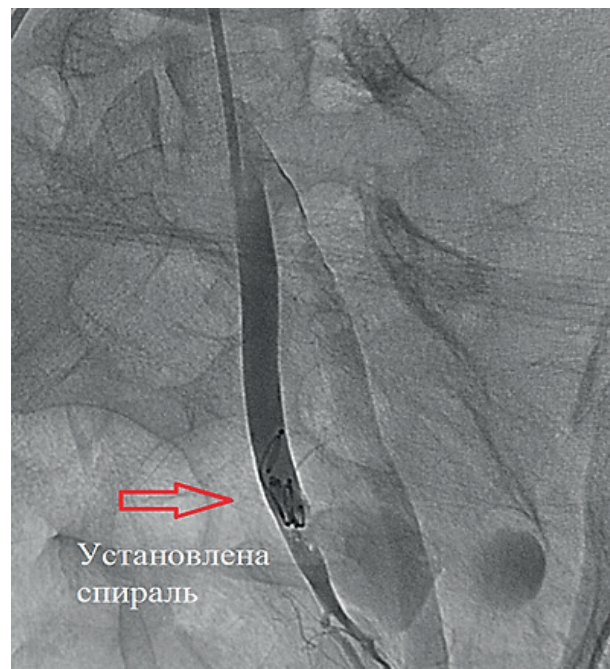


Рисунок 7. Ангиограмма внутренней подвздошной артерии больной 41 года. Состояние после эмболизации
Примечание: стрелкой обозначена установленная спираль

В отделении реанимации после проведения эмболизации пациентка получала заместительную терапию компонентами крови: эритроцитарная масса в объеме 500 мл, свежезамороженная плазма в объеме 500 мл, также по жизненным показаниям - октаплекс. В последующем компоненты крови не переливались. В целом в отделении реанимации больной перелито 2677 мл эритроцитарной массы, 1950 мл свежезамороженной плазмы, 20 доз криопреципитата. За последующий период нахождения в стационаре заместительная гемотрансфузия препаратами крови не производилась. 10.10.2020г. пациентка переведена в отделение хирургии для дальнейшего лечения. В отделении хирургии больная получала антибактериальную терапию, препараты трехвалентного железа, ежедневные перевязки гнойной полости. 1.11.2020г. выписана на амбулаторный этап лечения с улучшением, гнойная полость значительно сократилась в объеме, кровотечение не рецидивировало.

Заключение

На основе представленного клинического наблюдения можно констатировать, что в тех случаях, когда визуализация кровоточащего сосуда в ране затруднена, применение малоинвазивных эндоваскулярных технологий позволяет установить источник и надежно остановить кровотечение, что в конечном итоге приводит к быстрой стабилизации состояния пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Басков А.В. Хирургия пролежней. ГЭОТАР-МЕД. 2001.
2. Гостищев В.К. Оперативная гнойная хирургия. М: Медицина. 1996.
3. Гостищев В.К., Шалчкова Л.П. Гнойная хирургия таза. М: Медицина. 2000.
4. Гостищев В.К., Липатов К.В., Шалчкова Л.П., Комарова Е.А. Особенности течения, диагностики и лечения остеомиелита таза. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова, 2011; 5(4): 4-9.

5. Надеин А.П. Очерки гнойной хирургии таза. Л: Медицина. 1962.

6. Никитин Г.Д., Рак А.В., Линник С.А. и др. Хирургическое лечение остеомиелита. Ст-Петербург: Русская графика. 2000.

7. Селиванов В.П., Воронянский Ю.П. Остеомиелиты таза. М: Медицина. 1975.

8. Стручков В.И., Гостищев В.К., Стручков Ю.В. Хирургическая инфекция. М: Медицина. 1991.

9. Connolly S.A., Connolly L.P., Drubach L.A. et al. MPI for detection of abscess in acute osteomyelitis of the pelvis in children. AJR Am J Roentgenol 2007; 189(4): 867—872.

10. Deogaonkar K., Ghndour A., Jones A. et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis presenting as acute scoliosis: a case report and review of literature. Eur Spine J 2008; 17: Suppl 2: 248—252.

11. Gamble K., Dardarian T.S., Finstein J. Osteomyelitis of the pubic symphysis in pregnancy. Obstet Gynecol 2006; 107: 2 Pt2: 477—481.

12. Hamzaoni A., Salem R., Koubaa M. et al. Escherichia coli osteomyelitis of the ischium in an adult. Orthop Traumatol Surg Res 2009; 95(8):636—638.

13. Mamalis I.P., Panagopoulos M.I., Papanastasion D.A. et al. Sacroiliitis and osteomyelitis of the humeral bone due to Brucella melitensis in an adolescent. Rev Med Liege 2008; 63(12): 742—745.

14. Ocubo T., Yabe S., Otsuka T. et al. Multifocal pelvic abscesses and osteomyelitis from community — acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a 17-years-old basketball player. Diagn Microbiol Infect Dis 2008; 60(3): 313—318.

15. Weber O., Gravius S., Henkel S. et al. Pelvic osseous infections: clinical outcome and surgical treatment. Z Orthop Unfall 2008; 146(4): 510—519.

16. Weber-Chrysochoou C., Corti N., Goetschel P. et al. Pelvic osteomyelitis: a diagnostic challenge in children. J Pediatr Surg 2007; 42(3): 553—557.

References

1. Baskov A.V. Surgery of bedsores. GEOTAR-MED. 2001.

2. Gostishev V.K. Operative purulent surgery. Moscow: Medicine. 1996.

3. Gostishev V.K., Shalchkova L.P. Purulent surgery of the pelvis. Moscow: Meditsina. 2000.

4. Gostishev V.K., Lipatov K.V., Shalchkova L.P., Komarova E.A. Features of the course, diagnosis and treatment of pelvic osteomyelitis. Surgery. Magazine named after N.I. Pirogov, 2011; 5(4): 4-9.

5. Nadein A.P. Essays on purulent pelvic surgery. L: Medicine 1962.

6. Nikitin G.D., Cancer A.V., Linnik S.A., etc. Surgical treatment of osteomyelitis. St. Petersburg: Russian Graphics. 2000.

7. Selivanov V.P., Voronyansky Yu.P. Osteomyelitis of the pelvis. Moscow: Meditsina. 1975.

8. Struchkov V.I., Gostishev V.K., Struchkov Yu.V. Surgical infection. M: Medicine. 1991.

9. Connolly S.A., Connolly L.P., Drubach L.A. et al. MPI for detection of abscess in acute osteomyelitis of the pelvis in children. AJR Am J Roentgenol. 2007; 189(4): 867—872.

10. Deogaonkar K., Ghndour A., Jones A. et al. Chronic recurrent multifocal osteomyelitis presenting as acute scoliosis: a case report and review of literature. Eur Spine J. 2008; 17: Suppl 2: 248—252.

11. Gamble K., Dardarian T.S., Finstein J. Osteomyelitis of the pubic symphysis in pregnancy. Obstet Gynecol. 2006; 107: 2 Pt2: 477—481.

12. Hamzaoni A., Salem R., Koubaa M. et al. Escherichia coli osteomyelitis of the ischium in an adult. Orthop Traumatol Surg Res. 2009; 95(8):636—638.

13. Mamalis I.P., Panagopoulos M.I., Papanastasion D.A. et al. Sacroiliitis and osteomyelitis of the humeral bone due to Brucella melitensis in an adolescent. Rev Med Liege. 2008; 63(12): 742—745.

14. Ocubo T., Yabe S., Otsuka T. et al. Multifocal pelvic abscesses and osteomyelitis from community — acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus in a 17-years-old basketball player. Diagn Microbiol Infect Dis. 2008; 60(3): 313—318.

15. Weber O., Gravius S., Henkel S. et al. Pelvic osseous infections: clinical outcome and surgical treatment. Z Orthop Unfall. 2008; 146(4): 510—519.

16. Weber-Chrysochoou C., Corti N., Goetschel P. et al. Pelvic osteomyelitis: a diagnostic challenge in children. J Pediatr Surg. 2007; 42(3): 553—557.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Савеленок Иван Дмитриевич, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Барнаул 656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский пр-т, д.73
E-mail: moejd@mail.ru

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
врач хирург второго хирургического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Барнаул

656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский пр-т, д.73
E-mail: yea220257@mail.ru
Тел.: 8 (3852) 24 48 73
<https://orcid.org/0000-0002-0628-8688>.

Макин Андрей Анатольевич, главный врач КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский пр-т, д.73
E-mail: gb1_barnaul@mail.ru
Тел.: 8 (3852) 66 95 21

Губаренко Евгений Юрьевич, заведующий кабинетом рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения, КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский пр-т, д.73
E-mail: evgeny04021982@mail.ru
Тел.: 8 (3852) 24 24 10

Булдаков Павел Николаевич, 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
старший ординатор, врач-хирург второго хирургического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский пр-т, д.73
E-mail: zifer@yandex.ru
Тел.: 8 (3852) 36 74 78

Аверкина Анна Алексеевна, врач хирург второго хирургического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский пр-т, д.73
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: avera85@inbox.ru
Тел.: 8 (3852) 36 74 78

Тимошников Анна Андреевна, врач-рентгенолог рентгеновского отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский пр-т, д.73
Тел.: 8 (3852) 24 24 10

Иванов Алексей Сергеевич, заведующий отделением анестезиологии и реанимации КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский пр-т, д.73
E-mail: yellowphk@mail.ru
Тел.: 8 (3852) 24 58 25

Удовиченко Андрей Викторович, 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
врач-хирург второго хирургического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский пр-т, д.73
Тел.: 8 (3852) 36 74 78

Поступила в редакцию 11.01.2022

Принята к публикации 08.02.2022

Для цитирования: Цеймах Е.А., Савеленок И.Д., Макин А.А., Губаренко Е.Ю., Булдаков П.Н., Аверкина А.А., Удовиченко А.В., Иванов А.С., Тимошников А.А. Вариант лечебной тактики остановки аррозивного кровотечения при остеомиелите костей таза, осложненного флегмоной забрюшинного пространства, на фоне ВИЧ-инфекции. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;1(25): 62-69.

Citation: Tseymakh E.A., Savelenok I.D., Makin A.A., Gubarenko E.Yu., Buldakov P.N., Averkina A.A., Udovichenko A.V., Ivanov A.S., Timoshnikova A.A. A variant of therapeutic tactics for stopping erosive bleeding in osteomyelitis of the pelvic bones complicated by retroperitoneal phlegmon, against the background of HIV infection. *Bulletin of Medical Science*. 2022;1(25): 62-69. (In Russ.)

ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У ОНКОГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Гиматдинова Г.Р., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Хайретдинов Р.К.

Вирус SARS-CoV-2 является причиной пандемии, объявленной в 2020 году. Кроме существующих осложнений со стороны дыхательной системы, инфекция вызывает выраженные изменения в системе гемостаза, что, в ряде случаев, сопряжено с развитием тромботических осложнений. Актуальной проблемой остается вопрос об изменениях реологических свойств крови у пациентов онкогематологического профиля. Токсические химиотерапевтические агенты, прокоагуляционный настрой гемостаза при онкологических заболеваниях, иммунодефицитное состояние с высокой подверженностью к заболеванию новой коронавирусной инфекцией, в особенности, при лимфопролиферативных заболеваниях - являются безусловными факторами риска для возникновения неблагоприятных исходов у интересующей группы пациентов. В данном литературном обзоре отобраны достоверные медицинские литературные источники, в которых отражены особенности гемостаза у пациентов, перенесших COVID-19, с прицельным изучением группы больных с отягощенным онкогематологическим анамнезом.

Ключевые слова: гемостаз, коагулопатия, D-димер, COVID-19, тромбозы.

FEATURES OF HEMOSTASIS IN ONCOHEMATOLOGICAL PATIENTS WHO HAVE UNDERGONE COVID-19 (LITERATURE REVIEW)

Samara State Medical University, Samara

G.R. Gimatdinova, I.L. Davydkin, O.E. Danilova, R.K. Khayretdinov

The SARS-CoV-2 is the cause of the pandemic announced in 2020. In addition to the existing complications from the respiratory system, the infection causes pronounced changes in the hemostasis system, which, in some cases, is associated with the development of thrombotic complications. An urgent problem remains the question of changes in the rheological properties of blood in patients with oncohematological profile. Toxic chemotherapeutic agents, the procoagulation mood of hemostasis in oncological diseases, an immunodeficiency state with a high susceptibility to the disease of a new coronavirus infection, especially in lymphoproliferative diseases, are unconditional risk factors for the occurrence of adverse outcomes in the group of patients of interest. In this literature review, reliable medical literature sources have been selected, which reflect the features of hemostasis in patients who have undergone COVID-19, with a targeted study of a group of patients with a burdened oncohematological history.

Keywords: hemostasis, coagulopathy, D-dimer, COVID-19, thrombosis.

Новая коронавирусная инфекция, зарегистрированная в 2019 году, обладая высокой контагиозностью, быстро распространилась по всему миру [1, 2]. Разнообразие клинических проявлений, поражение разных возрастных групп, непредсказуемое течение, неблагоприятные исходы сделали инфекцию серьезной проблемой человечества [3-5]. В настоящее время новая коронавирусная инфекция достаточно изучена. Существуют официально доказанные данные в отношении изменения системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции у пациентов, инфицированных или уже перенесших COVID-19 [6-8].

Гемостаз - защитный механизм хозяина, который не только поддерживает текучее состояние крови, но и помогает защитить целостность сосудистой системы после повреждения ткани

[9]. Решающее значение в регуляции процесса имеют тромбоциты, лейкоциты, эндотелиальные клетки, белки свертывания крови [10]. Доказано, что пациенты, встречающиеся с инфекцией COVID-19, имеют достоверное повышение показателей свертывающей системы и естественных антикоагулянтов [11]. Отдаленные микро- и макротромбозы коснулись пациентов разных областей, в особенности, имеющих злокачественные заболевания крови. Учитывая иммунодефицитное состояние пациентов с отягощенным онкогематологическим анамнезом, наиболее часто, инфекция COVID-19 у исследуемой группы протекает в тяжелой или крайне тяжелой формах, что отягощает общесоматический статус [12]. Учитывая имеющуюся по основному заболеванию коагулопатию, у пациентов предложенного профиля с более высокой

вероятностью возникают ранние или поздние тромботические осложнения [13, 14]. Актуальными остаются вопросы о длительности изменений в системе гемостаза, о возможности его коррекции, о необходимости динамического наблюдения за показателями коагулопатии. Учитывая рост смертности от негематологических причин, в данном литературном обзоре освещены особенности гемостаза у пациентов соответствующего профиля, изучив данные достоверных медицинских литературных источников [15, 16].

Цель исследования – обобщение и анализ данных исследовательской литературы о системе гемостаза пациентов онкогематологического профиля, сталкивающихся с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы

Исследование проведено на основании обзора научно-исследовательской литературы на двух языках (русский, английский) в электронно-поисковых системах Cochrane, eLIBRARY, EMBASE, Clinicalevidence, CentreforEvidencebasedmedicine за период 2019–2021 гг. Ключевыми словами для отбора публикаций являлись: гемостаз, коагулопатия, D-димер, COVID-19, микро и макротромбозы. В выборку были включены работы с высокой и средней цитируемостью, достаточным количеством достоверных медицинских литературных источников. Прицельно изучались исследования, содержащие метаанализ с когортным контролем, случай-контролем, или вложенным дизайн-случай-контролем, а также исследования, содержащие систематический обзор.

Учитывая предложенные критерии отбора источников достоверной медицинской литературы, была отобрана 31 работа, которые в последующем были включены в данный обзор.

Результаты и обсуждения

При тщательном изучении пациентов с новой коронавирусной инфекцией были выявлены серьезные отклонения в параметрах свертывания крови [17]. Анализ клинико-лабораторных данных в 2020 году у пациентов (средний возраст 59 лет) с различными сопутствующими заболеваниями с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения показал основные критерии гиперкоагуляционного синдрома у исследуемой группы пациентов: закономерный рост D-димера и продуктов распада фибрина по мере прогрессирования инфекции, что в дальнейшем связали с плохим прогнозом заболевания [18].

2020 год был во многом посвящен изучению особенностей коагулопатии и тромбообразования у пациентов с COVID-19. Изучение 338 пациентов в Милане, у которых в 100%

случаев проводилась тромбопрофилактика по стандартным признанным схемам, у 21% исследуемых обнаружены артериальные и венозные тромбоэмболические осложнения [19]. В Нью-Йорке зафиксировано 5 случаев крупных инсультов у пациентов молодого возраста (до 40 лет) с подтвержденной лабораторно новой коронавирусной инфекцией. Ангиографические исследования у пациентов, претерпевших отсроченное осложнение COVID-19 в виде нарушений мозгового кровообращения, показали полное нарушение проходимости по правой средней мозговой артерии с частично окклюзионным тромбом в правой сонной артерии [20]. Расследование клинического случая 75-летней пациентки с COVID-19 и подтвержденной тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) показало прямую связь инфекции и вытекающего осложнения [21]. После вскрытия и гистологических исследований трупных тканей пациентов, скончавшихся в результате коронавирусной инфекции – ТЭЛА, как выяснилось, была причиной летального исхода 4 из 12 госпитализированных больных [22]. Обращает на себя внимание, зафиксированный клинический случай 64-летнего мужчины безотягощенного сердечно-сосудистого анамнеза с подтвержденной новой коронавирусной инфекцией, доставленного в госпиталь с обширным инфарктом миокарда [23].

Опубликованные сведения позволили ученым обнаружить взаимосвязь между показателями гемостаза и течением COVID-19 и подтолкнули на более тщательное изучение особенностей системы свертывания крови у пациентов с имеющимися коагулопатиями. Целью исследований являлась оптимизация подходов к наиболее раннему выявлению нарушений или прогрессии изменений (при имеющихся) в системе гемостаза.

Несмотря на то, что в настоящее время наиболее доступными маркерами гиперкоагуляционного синдрома являются продукты распада фибрина (Д-димер) и активное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), существует несколько дополнительных критериев коагулопатии у пациентов с COVID-19.

Комплексный анализ гемостаза у 94 пациента с обнаруженным Sars-Cov-2 отметил значительное снижение антитромбина по сравнению с контрольной группой здоровых людей [24]. Антитромбин был также значительно снижен при исследовании состояния гемостаза у интересующих пациентов с помощью тромбоэластографии на устройстве TEG; к тому же, и остальные параметры систем гемостаза были характерны для состояния гиперкоагуляции. Зафиксировано стойкое увеличение фактора VIII, фон Виллебранда (n = 11), протеина С (n = 11) [25].

Многоэтапное исследование системы гемостаза у 183 пациентов с коронавирусной пневмонией выявило значительное удлинение протромбинового времени в сравнении с контрольной группой, что интерпретировалось как один из факторов, увеличивающих вероятность наступления летального исхода [26]. Не осталась без внимания роль нейтрофилов в возникновении тромботических осложнений, в особенности, у пациентов с отягощенным онкоисторией. Участие нейтрофилов в процессе образования тромбов были охарактеризованы совершенно недавно. Считается, что они могут ускорить момент наступления тромбоза за счет высвобождения внеклеточных ловушек нейтрофилов [27]. Нейтрофилы одни из первых привлекаются к участку дисфункции эндотелия, в котором, вероятнее всего, наступит микро или макротромбоз. Несмотря на то, что точные механизмы, участвующие в активации данных клеток до конца не изучены, многочисленные исследования подчеркивают роль внеклеточных ловушек нейтрофилов в сдвиге гемостаза в сторону гиперкоагуляции [28, 29].

Особое внимание ученые всего мира уделили тромбоцитам. Анализ 192 пациентов г. Ухань выявил повышение уровня тромбоцитов, как один из факторов, связанный с повышенным риском смертности в результате отсроченных микротромбозов [30]. Полифосфаты, которые высвобождаются из микроорганизмов, активируют тромбоциты, тучные клетки и фактор XII (FXII), усиливают процессы внутреннего пути свертывания, вызывая состояние гиперкоагуляции [31].

Выводы

Медикаментозно вызванная иммуносупрессия, проявляющая себя в процессе полихимиотерапии у пациентов гематологического профиля, повышает вероятность тяжелого и крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции. Особенно наглядно это показано при лимфопролиферативных заболеваниях. Учитывая имеющиеся онкоассоциированные коагулопатии у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, крайне важно знать параметры системы гемостаза, которые будут подвержены пристальному вниманию с целью мониторинга возникновения отсроченных тромботических осложнений.

Изучив обзор научно-исследовательской литературы на двух языках (русский, английский) в электронно-поисковых системах Cochrane, eLIBRARY, EMBASE, Clinicalevidence, CentreforEvidencebasedmedicine, были выявлены основные маркеры отсроченных микро и макротромбозов у интересующей группы пациентов.

Продукты распада фибрина (в частности, Д-димер), активное частичное тромбoplastинное время, протромбиновое время, антитромбин, факторы VIII, фон Виллебранда, протеин С, уровень нейтрофилов и тромбоцитов крови – одни из важных показателей, выход показателей за рамки референсных значений которых ассоциируются с высокой вероятностью наступления летального исхода от тромбоассоциированных состояний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References

1. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., et.al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30;382(18):1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
2. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et.al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
3. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., et.al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., et.al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020 Mar 26;382(13):1199-1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
5. Mohamadian M., Chiti H., Shoghli A., Biglari S., Parsamanesh D., Esmaeilzadeh A. COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021 Feb;23(2): e3303. doi: 10.1002/jgm.3303.
6. Fogarty H., Townsend L., Cheallagh C., Bergin C., et.al. COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol.* 2020 Jun;189(6):1044-1049. doi: 10.1111/bjh.16749.
7. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., et.al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J ThrombHaemost.* 2020 May;18(5):1023-1026. doi: 10.1111/jth.14810.
8. Rai P., Kumar B., Deekshit V., Karunasagar I., Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2021 Jan;105(2):441-455. doi: 10.1007/s00253-020-11061-5.
9. O'Donnell J., M O'Sullivan J., Preston R. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol.* 2019 Jul;186(1):24-36. doi: 10.1111/bjh.15872.

10. Furie B., Furie B. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *N Engl J Med.* 1992 Mar 19;326(12):800-6. doi: 10.1056/NEJM199203193261205.
11. Yu H., Qin C., Chen M., Wang W., Tian D. D-dimer level is associated with the severity of COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Nov; 195:219-225. doi: 10.1016/j.thromres.2020.07.047.
12. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., et.al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
13. Klok F., Kruip M., van der Meer M., Arbous M., et.al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020 Jul;191: 145-147. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013.
14. Thachil J., Tang N., Gando S., Falanga A., Levi M., Clark C., Iba T. Laboratory haemostasis monitoring in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Aug;18(8):2058-2060. doi: 10.1111/jth.14866.
15. Tripodi A., Chantarangkul V., Gianniello F., Clerici M., Lemma L., et.al. Global coagulation in myeloproliferative neoplasms. *AnnHematol.* 2013 Dec;92(12):1633-9. doi: 10.1007/s00277-013-1834-x.
16. Becker R. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jul;50(1):54-67. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
17. Al-Ani F., Chehade S., Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020 Aug; 192:152-160. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039.
18. Zhang Y., Cao W., Xiao M., Li Y., Yang Y., et.al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *ZhonghuaXue Ye XueZaZhi.* 2020 Mar 28;41(0): E006. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006.
19. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L., Cecconi M., et.al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res.* 2020 Jul; 191:9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
20. Oxley T., Mocco J., Majidi S., Kellner C., Shoirah H., et.al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20): e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
21. Danzi G., Loffi M., Galeazzi G., Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020 May 14;41(19):1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.
22. Wichmann D., Sperhake J., Lütgehetmann M., Steurer S., et.al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020 Aug 18;173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003.
23. Dominguez-Erquicia P., Dobarro D., Raposeiras-Roubin S., Bastos-Fernandez G., Iñiguez-Romo A. Multivessel coronary thrombosis in a patient with COVID-19 pneumonia. *Eur Heart J.* 2020 Jun 7;41(22):2132. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa393.
24. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K., Li J, Liu X., Zhu C. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin. Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
25. Mauro Panigada M., Bottino N., Tagliabue P., Grasselli G., et.al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J ThrombHaemost.* 2020 Jul;18(7): 1738-1742. doi: 10.1111/jth.14850.
26. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J ThrombHaemost.* 2020 Apr;18(4):844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
27. Fuchs T., Brill A., Duerschmied D., Schatzberg D., et.al. Extracellular DNA traps promote thrombosis. *Proc Natl AcadSci U S A.* 2010 Sep 7;107(36):15880-5. doi: 10.1073/pnas.1005743107.
28. Kapoor S., Opneja A., Nayak L. The role of neutrophils in thrombosis. *Thromb.Res.* 2018 Oct; 170:87-96. doi: 10.1016/j.thromres.2018.08.005.
29. McDonald B., Urrutia R., Yipp B., Jenne C., Kubes P. Intravascular neutrophil extracellular traps capture bacteria from the bloodstream during sepsis. *CellHostMicrobe.* 2012 Sep 13;12(3):324-33. doi: 10.1016/j.chom.2012.06.011.
30. Connors J., Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020 Jun 4;135(23):2033-2040. doi: 10.1182/blood.2020006000.
31. Smith S., Mutch N., Baskar D., Rohloff P., Docampo R., Morrissey J. Polyphosphate modulates blood coagulation and fibrinolysis. *Proc Natl AcadSci U S A.* 2006 Jan 24;103(4):903-8. doi: 10.1073/pnas.0507195103.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Гиматдинова Гелия Рифкатовна, очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ
443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д.89.
Тел.: +79198096856,
E-mail: gimatdinova1995@icloud.com

Информация об авторах

Давыдкин Игорь Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ
443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165Б
Тел.: +7 (846) 264-79-72
E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Данилова Олеся Евгеньевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ
443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165Б
Тел.: +7 (846) 264-79-72
E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Хайретдинов Раис Кэрдусович, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами по-

ликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ
443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165Б
Тел.: +7 (846) 264-79-72
E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Поступила в редакцию 13.01.2022

Принята к публикации 19.02.2022

Для цитирования: Гиматдинова Г.Р., Давыдкин И.Л., Данилова О.Е., Хайретдинов Р.К. Особенности гемостаза у онкогематологических больных, перенесших COVID-19 (литературный обзор). *Бюллетень медицинской науки*. 2022;1(25): 70-74.

Citation: Gimatdinova G.R., Davydkin I.L., Danilova O.E., Khayretdinov R.K. Features of hemostasis in oncohematological patients who have undergone COVID-19 (literature review). *Bulletin of Medical Science*. 2022;1(25): 70-74. (In Russ.)

УДК 616-018.2:616.89-009.83:378-057.875

DOI 10.31684/25418475_2022_1_75

ВЛИЯНИЕ УРОВНЯ МОЗГОВОГО НЕЙРОТРОФИЧЕСКОГО ФАКТОРА BDNF НА ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫЙ СТАТУС И НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Мальцева И.В., Шереметьева И.И., Котовщикова Е.Ф., Строганов А.Е., Берестенников А.В., Ломакина Н.А., Аносова М.К.

Представлены результаты изучения состояния вегетативной нервной системы, особенностей психоэмоционального статуса и непсихотических психических расстройств при разном уровне мозгового нейротрофического фактора (BDNF) у 80 студентов АГМУ с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) и без таковой. По уровню содержания BDNF в сыворотке крови все обследуемые были разделены на 3 группы: с нормальным (группа контроля, $n=32$), пониженным (группа 1, $n=25$) и повышенным уровнем BDNF (группа 2, $n=23$). Снижение уровня BDNF связано с выраженной НДСТ и сопровождается более высоким уровнем ситуативной тревожности, частоты тяжелого течения непсихотической депрессии, интровертированности и интернет-зависимости, а также более низким уровнем эмоционального интеллекта. В группе с повышенным уровнем нейротрофина оказались выше показатели вегетативной дисфункции, выраженности головной боли, астении, невроза. Обнаружена положительная корреляция BDNF с личностной тревожностью и индексом влияния головной боли, НДСТ с синдромом вегетативной дисфункции (СВД) и депрессией. Авторы предполагают, что включение коррекции НДСТ в лечение пациентов, имеющих непсихотические психические и психовегетативные расстройства, будет способствовать повышению результатов терапии, улучшит качество жизни и психологическую адаптацию лиц молодого возраста.

Ключевые слова: НДСТ, BDNF, СВД, тревожность, депрессия, головная боль, эмоциональный интеллект.

INFLUENCE OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR BDNF LEVEL ON PSYCHOVEGETATIVE STATUS AND NEUROPSYCHIATRIC DISORDERS IN MEDICAL STUDENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

Altai State Medical University, Barnaul

I.V. Maltseva, I.I. Sheremetyeva, E.F. Kotovschikova, A.E. Stroganov, A.V. Berestennikov, N.A. Lomakina, M.K. Anosova

The results of studying the state of the autonomic nervous system, the features of the psychoemotional status and non-psychotic mental disorders with different levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in 80 ASMU students with and without undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) are presented. According to the level of BDNF in the blood serum, all subjects were divided into 3 groups: with the normal (control group, $n=32$), low (group 1, $n=25$) and elevated levels of BDNF (group 2, $n=23$). A decrease in BDNF levels is associated with severe UCTD and is accompanied by a higher level of situational anxiety, the frequency of severe non-psychotic depression, introversion and Internet addiction, as well as a lower level of emotional intelligence. In the group with elevated neurotrophin, the indicators of autonomic dysfunction, severity of headache, asthenia, and neurosis were higher. A positive correlation of BDNF with personal anxiety and the index of the influence of headache, UCTD with autonomic dysfunction syndrome (ADS) and depression were found. The authors suggest that the inclusion of UCTD correction for treating patients with non-psychotic mental and psycho-vegetative disorders will improve the results of therapy, improve the quality of life and psychological adaptation of young people.

Keywords: UCTD; BDNF; ADS; anxiety; depression; headache; emotional intelligence.

В работах последнего десятилетия было доказано, что в основе многих психических и неврологических заболеваний лежит нарушение

нейрональной пластичности как «способности нервной ткани изменять структурно-функциональную организацию под влиянием экзо-

генных и эндогенных факторов...» [Е.И. Гусев, 2004]. Регулируют нейропластичность гормоны, трофические факторы, нейротрансмиттеры, цитокины, электрофизиологическая активность, стресс и др. [1]. Исследования по изучению патогенеза тревоги, депрессии, когнитивных и поведенческих нарушений у человека подтвердили важную роль участия в развитии этих процессов нейротрофических факторов [2-7].

Одним из главных представителей семейства нейротрофинов является мозговой нейротрофический фактор (BDNF). BDNF - ключевой медиатор, участвующий в процессах нейропластичности и нейрогенеза за счет обеспечения роста аксонов, увеличения числа синапсов и выживания имеющихся нейрональных клеток, роста и дифференцировки новых нейронов [3, 4, 6]. Исследования показывают вовлечение BDNF в патогенез любого ишемического, травматического, нейродегенеративного повреждения центральной нервной системы, а также в механизмы развития аффективных расстройств, таких как тревога и депрессия [5, 7, 8]. Вместе с тем, повышение его содержания в головном мозге способствует восстановлению нарушенных функций [3].

Цель исследования – изучить особенности психоэмоционального статуса, наличие вегетативных нарушений и непсихотических психических расстройств при нормальном, повышенном и пониженном уровне BDNF у лиц молодого возраста с НДСТ.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 80 человек в возрасте от 18 до 22 лет, из них мужчин - 23 (29%), женщин - 57 (71%), обучающихся в Алтайском государственном медицинском университете. Критерии включения: возраст 18-22 года, информированное согласие. Критерии невключения: психотические психические расстройства, прием антидепрессантов. Наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) устанавливалось на основании критериев, предложенных Т.И. Кадуриной, с использованием бальной шкалы байесовского классификатора. Для верификации и количественной оценки проявлений психовегетативного синдрома были использованы общепризнанные методики: опросник А.М. Вейна для выявления признаков вегетативных нарушений; шкалу астенического состояния Л. Д. Малковой (адаптированную Т. Г. Чертовой) для оценки выраженности астении; тест Спилберга-Ханина для определения ситуативной и личностной тревожности; по шкале депрессии Бека оценивали наличие депрессии и ее уровень; с помощью индекса НПТ-6 изучали влияние головной боли на повседневную активность; теста Хека и Хесса оценивали вероятности невроза; типологические особенности личности определяли

с использованием теста К. Юнга; методика Н. Холла применялась для оценки эмоционального интеллекта; тест Сонерсен для исследования самооценки; с помощью теста Р. С. Немова выявляли развитие волевых качеств; тестом С. С. Степанова оценивали психологический возраст; также использовали анкету для определения интернет-зависимости.

Уровень нейротрофического фактора мозга определялся с использованием реактива компании BCM Diagnostics (США) в соответствии с протоколом производителя. По уровню содержания BDNF в сыворотке крови все обследуемые были разделены на 3 группы: с нормальным (группа контроля, n=32), пониженным (группа 1, n=25) и повышенным уровнем BDNF (группа 2, n=23). Доказано, что BDNF в сыворотке периферической крови можно рассматривать в качестве показателя, отражающего уровень синтеза BDNF в ЦНС [15].

Эмпирические распределения данных испытывались на согласие с законом нормального распределения по критериям Шапиро-Уилка. Ввиду ненормального распределения данных для сравнения непрерывных показателей между группами использовался непараметрический ранговый U-критерий Манна-Уитни. Deskriptивные характеристики представлены в виде медианы (первый квартиль; третий квартиль) (МЕД [Q1; Q3]) для числовых данных; количество (процент) для категориальных данных. Для сравнения категориальных и бинарных показателей применялся точный двусторонний критерий Фишера. Выявление попарных связей между показателями осуществлялось путем расчета коэффициента корреляции Спирмена. Различие считалось статистически значимым, если $p < 0.05$. Статистические расчёты проводились в программе RStudio (версия 1.3.959 – © 2009-2020 RStudio, Inc., USA, URL <https://www.rstudio.com/>) на языке R (версии 4.0.2 (2020-06-22), URL <https://www.R-project.org/>).

Результаты

Сравнительная характеристика показателей НДСТ, психовегетативного статуса и головной боли у пациентов с различным уровнем BDNF приведена в таблице. Уровень BDNF значительно различался во всех 3 группах, в группе контроля составив 29 нг/мл, в группе 1-2,9 нг/л, в группе 2-50 нг/мл.

Поскольку BDNF синтезируется и транспортируется не только в нейронах и астроцитах, но и в клетках соединительной ткани (микроглии, фибробластах, тромбоцитах, макрофагах, лимфоцитах, эндотелиоцитах) [3, 4, 9, 10, 11], можно предполагать изменение содержания этого нейротрофина у лиц, имеющих НДСТ, что, вероятно, влияет на развитие нервно-психических расстройств у данной категории пациентов.

Таблица

Показатели НДСТ, психовегетативного статуса и головной боли у пациентов с различным уровнем BDNF

Показатель	Группа 1 (n=25) МЕД [Q1; Q3]	Группа контроля (n=32) МЕД [Q1; Q3]	Группа 2 (n=23) МЕД [Q1; Q3]	U-критерий Мана-Уитни, p-уровень
Уровень BDNF в сыворотке, нг/мл	2.9 [1.86; 4.91]	29 [18.61; 37.6]	50 [48.87; 51.9]	k-1: <0.001* k-2: <0.001* 1-2: <0.001*
НДСТ, баллы	39 [28; 47]	33.5 [20.8; 39.3]	33 [25.3; 41.5]	k-1: 0.154 k-2: 0.701 1-2: 0.386
СВД, баллы	31 [23; 40]	28.5 [18.75; 36]	40 [27; 50]	k-1: 0.292 k-2: 0.012* 1-2: 0.155
Индекс влияния голов- ной боли, баллы	50 [44; 60]	47.5 [42.3; 55.8]	61 [50; 64]	k-1: 0.640 k-2: 0.002* 1-2: 0.019*
Астеническое состояние, баллы	54 [42; 63]	52 [44.25; 66.25]	56 [47; 77]	k-1: 0.723 k-2: 0.271 1-2: 0.473
Ситуативная тревож- ность, баллы	48 [34; 53.3]	40 [33.8; 51]	42 [35.5; 52]	k-1: 0.497 k-2: 0.572 1-2: 0.912
Личностная тревож- ность, баллы	49 [43; 54]	45 [40; 53]	50 [43; 56]	k-1: 0.473 k-2: 0.198 1-2: 0.691
Депрессия, баллы	14.5 [8.8; 20.3]	11 [5; 19]	16 [9; 23]	k-1: 0.255 k-2: 0.351 1-2: 0.973
Невроз, баллы	22 [16; 27.5]	16 [11.5; 25.75]	25 [19; 29]	k-1: 0.119 k-2: 0.024* 1-2: 0.473
Эмоциональный интеллект, баллы	13 [7; 15.5] 1 [-2; 6] 9 [3.5; 12] 10 [5; 12] 8 [3.5; 11] 35 [21; 45.75] 70.8 20.8 8.3	10 [7; 13] 3 [-3; 9] 11 [9; 15] 12 [6; 15] 11 [5; 13] 45 [28; 56.5] 40 53.3 6.7	10.5 [7.75; 15.25] 0 [-5.25; 6.25] 6.5 [5; 11.5] 11 [8; 12.25] 10 [7.75; 12] 38 [21; 50] 52.4 47.6 0	k-1: 0.226 k-2: 0.617 1-2: 0.617 k-1: 0.782 k-2: 0.445 1-2: 0.634 k-1: 0.118 k-2: 0.040* 1-2: 0.961 k-1: 0.135 k-2: 0.275 1-2: 0.427 k-1: 0.177 k-2: 0.322 1-2: 0.282 k-1: 0.134 k-2: 0.247 1-2: 0.585 k-1: 0.034* k-2: 0.472 1-2: 0.077
- эмоциональная осве- домленность				
-управление своими эмо- циями				
-самомотивация				
-эмпатия				
-управление эмоциями других				
Сумма, баллы				
Сумма, категории, %	70.8 20.8 8.3	40 53.3 6.7	52.4 47.6 0	k-1: 0.034* k-2: 0.472 1-2: 0.077
- низкий,				
- средний,				
- высокий уровень				

Показатель	Группа 1 (n=25) МЕД [Q1; Q3]	Группа контроля (n=32) МЕД [Q1; Q3]	Группа 2 (n=23) МЕД [Q1; Q3]	U-критерий Мана-Уитни, p-уровень
Интро/амбо/экстраверсия, баллы	45 [38.75; 51.25]	47.5 [36.25; 65]	50 [40; 55]	k-1: 0.336 k-2: 0.745 1-2: 0.425
Самооценка, баллы	23.5 [18.75; 32]	20.5 [16; 26.75]	26 [22; 33]	k-1: 0.223 k-2: 0.038* 1-2: 0.356
Сила воли, баллы	25 [22.75; 27.25]	23.5 [19.25; 26]	22.5 [19.25; 26]	k-1: 0.162 k-2: 0.656 1-2: 0.072
Психологический возраст, баллы	80.5 [78; 85.5]	82 [78; 90]	81 [75.5; 85]	k-1: 0.496 k-2: 0.207 1-2: 0.0800
Интернет-зависимость, баллы	29 [22; 38]	25.5 [18; 32.75]	25 [12.75; 32.25]	k-1: 0.310 k-2: 0.861 1-2: 0.512

У пациентов с низким уровнем BDNF количество баллов НДСТ было выше (39 баллов) по сравнению с группами контроля и повышенного нейротрофина, в которых степень выраженности НДСТ была одинаковой (33,5 и 33 балла соответственно).

В группе 1 у 48% обследованных выявлена выраженная НДСТ, у 8% обследованных количество фенотипических проявлений НДСТ не достигло диагностически значимого уровня. Количество студентов без НДСТ в группе 2 и в группе контроля оказалось более, чем в 1,5 и 2 раза выше соответственно (13% и 19%), число молодых людей с выраженной НДСТ в этих группах было значимо ниже (35% и 25% соответственно), чем в группе 1.

В результате определения уровня BDNF в группах без НДСТ, с умеренно выраженной и выраженной НДСТ отмечается четкая тенденция к снижению нейротрофина при переходе из одной группы в другую. Так, в группе без НДСТ уровень BDNF составил 39 нг/л, с умеренной НДСТ – 28 нг/л, с выраженной НДСТ – 17 нг/л.

Опросник для выявления признаков вегетативных нарушений Вейна позволяет определить наличие синдрома вегетативной дисфункции (СВД) – «патологического состояния, характеризующегося нарушением вегетативной регуляции работы внутренних органов, сосудов, обменных процессов (сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, желез внутренней секреции и т. д.) в результате первично или вторично возникших морфологических и/или функциональных изменений в вегетативной нервной системе...» [Т.Т. Батышева, 2015]. В нашем исследовании выраженность вегетативной дисфункции была выше в обеих группах с измененным уровнем

BDNF, достигая значимого различия в группе с повышенным нейротрофином по сравнению с группой контроля (40 и 28,5 баллов соответственно). Из проявлений вегетативной дисфункции наиболее часто встречались изменение микроциркуляции в виде онемения и похолодания конечностей (73%), изменение цвета лица (76%), повышенная потливость (60%), у 2/3 студентов выявлены головные боли, снижение работоспособности и нарушение сна.

Индекс влияния головной боли на повседневную жизнь также оказался более высоким в группе 2, чем в группе контроля и группе 1 (61; 47,5; 50 баллов соответственно).

Астеническое состояние характеризуется раздражительностью, повышенной истощаемостью, плохой переносимостью умственных и психических нагрузок, расстройствами сна и рядом других проявлений и связано с нарушением обменных процессов в нейронах головного мозга, вызванным истощением деятельности нервной системы, нарушением кровоснабжения головного мозга. Выраженность астенического состояния имела тенденцию к повышению в группах с измененным уровнем мозгового нейротрофического фактора по сравнению с группой контроля и оказалась выше в группе 2.

Определенный уровень тревожности (умеренная тревожность по шкале Спилберга-Ханина) – естественная и обязательная особенность активной деятельной личности, так называемая полезная тревожность, однако она превращается в дезадаптивную, если становится очень высокой или низкой. Выделяют два вида тревожности – ситуативную и личностную. Ситуативная тревожность характеризуется субъективно переживаемыми эмоциями: динамичным напряжением, беспокойством, озабоченностью,

нервностью, возникающими как эмоциональная реакция по отношению к типичным событиям. Личностная тревожность - это устойчивая индивидуальная характеристика степени подверженности человека действию различных стрессоров. Среди наших обследованных выраженная ситуативная тревожность чаще встречалась в группе 1, чем в группе 2 (58% и 37%, составив 48 и 42 балла соответственно), личностная - почти не различалась (64% и 67% или 49 и 50 баллов соответственно), но в обоих случаях была выше, чем в группе контроля.

Депрессия - психическое расстройство, характеризующееся «депрессивной триадой»: снижением настроения и утратой способности переживать радость (ангедония), нарушениями мышления (негативные суждения, пессимистический взгляд на происходящее), двигательной заторможенностью. При депрессии снижена самооценка, возникают чувства вины, страха, тревоги, неспособность концентрироваться и принимать решения, наблюдается потеря интереса к жизни и привычной деятельности. В группах 1 и 2 количество баллов депрессии было выше, чем в группе с нормальным уровнем BDNF, однако тяжелое течение непсихотической депрессии встречалось значительно чаще в группе с пониженным уровнем BDNF (21%) по сравнению с группами с повышенным и нормальным уровнем этого маркера (14% и 13% соответственно).

В группе 1 обнаружена умеренная положительная корреляция уровня BDNF с личностной тревожностью и индексом влияния головной боли ($r=0,44$ и $r=0,58$, $p<0,05$). СВД и депрессивный синдром имеют положительную корреляцию с НДСТ ($r=0,55$; $p<0,05$; $r=0,33$; $p<0,05$ соответственно).

Невроз - функциональное нарушение нервной системы, провоцируемое стрессами или травмой, длительным психологическим перенапряжением, которому свойственно истощение, астенические признаки, фобии, снижение способности к обучению и работе, неумение преодолевать трудности. Тест Хека и Хесса, позволяющий оценить вероятность невроза, продемонстрировал более высокий уровень невроза в группах с измененным BDNF, достигающий значимой разницы в группе с повышенным нейротрофином по сравнению с группой контроля (25 и 16 баллов соответственно). 74% студентов из группы 2 имеют более 24 баллов, что свидетельствует о наличии выраженного невроза у обследуемых.

Для того, чтобы еще подробнее детализировать психологический портрет студентов-медиков, мы провели еще ряд тестов.

Эмоциональный интеллект - это способность человека распознавать эмоции, понимать намерения, мотивацию и желания других лю-

дей и свои собственные, а также способность управлять своими эмоциями и эмоциями других людей для решений практических задач. Обладание высоким эмоциональным интеллектом позволяет человеку быть успешным в разных сферах деятельности, организовывать эффективное взаимодействие в социуме. Последние исследования психологов показывают, что более успешными и счастливыми становятся люди, не отличающиеся выдающимися умственными способностями. Именно развитый эмоциональный интеллект позволяет строить прочные и надежные связи, достигать успехов в карьере и реализовывать личные планы и цели. В нашем исследовании уровень эмоционального интеллекта определялся с помощью методики Холла. В обеих группах с измененным уровнем BDNF интегративный (сумма по всем шкалам) уровень эмоционального интеллекта оказался низким (менее 40 баллов по методике Холла), в группе контроля - средним (40-69 баллов).

Опросник Юнга, позволяющий выявить типологические особенности личности (экстра-, интро- или амбоверты), показал склонность к интроверсии в группе со сниженным уровнем BDNF.

Самооценка - это характеристика личности самой себя, оценивание собственных возможностей, действий, качеств, чувств и достоинств. От самооценки зависят критичность, требовательность к себе, отношение к успехам и неудачам, взаимоотношения с окружающими. Очень низкую самооценку согласно тесту Сонерсена имеют 57% обследованных группы 2 и 42% и 40% - группы 1 и контроля соответственно.

Более развитыми волевыми качествами, характеризующими способность человека сделать то, что он решил, даже если временные трудности в виде обстоятельств или текущего настроения этому мешают, согласно теста Немова обладают студенты группы со сниженным BDNF и меньшей силой воли - с повышенным уровнем нейротрофина.

Психологический возраст показывает, насколько человек смог адаптироваться к окружающей среде. Это понятие включает интеллектуальные способности, эмоциональную устойчивость, социальные связи, способность обучаться, материальную и социальную независимость, твердость характера, способность принимать решения и ответственность за них, честность. Психологический возраст оказался практически одинаковым и низким у всех обследованных студентов.

Интернет-зависимость (или интернет-аддикция) как навязчивое стремление использовать Интернет и избыточное пользование им чаще встречалась в группе со сниженным мозговым нейротрофическим фактором.

Обсуждение результатов

На основании полученных данных можно говорить о том, что различные психовегетативные нарушения и непсихотические психические расстройства разнонаправленно взаимосвязаны с содержанием мозгового нейротрофического фактора в сыворотке крови. В нашем исследовании вегетативная дисфункция и выраженность головной боли, астении, невроза были выше в группе с увеличенным BDNF, что соответствует результатам исследований других авторов [1, 4, 12], однако уровень депрессии был выше как в группе со сниженным, так и в группе с повышенным нейротрофином, что отличается от данных литературы [6, 7, 13]. Возможно, это связано с вероятным менее длительным анамнезом депрессии у 20-летних студентов, чем у лиц более зрелого возраста, поскольку к снижению BDNF чаще приводят длительно действующие хронические стрессовые состояния. Так, ряд исследований подтверждает корреляцию между экспрессией BDNF в организме и продолжительностью депрессивных расстройств [14]. В работе Тянь было подтверждено, что низкая концентрация BDNF в сыворотке крови является предиктором хронизации эпизодической головной боли напряжения [12]. Снижение уровня BDNF связано с выраженной НДСТ и сопровождается более высоким уровнем ситуативной тревожности, интровертированности и интернет-зависимости, а также более низким уровнем эмоционального интеллекта.

Выводы

Проведенное исследование позволяет предполагать, что более выраженная НДСТ влияет на снижение уровня мозгового трофического фактора в сыворотке крови. Повышенный уровень BDNF, вероятно, является компенсаторной реакцией на различные неблагоприятные стимулы, а тяжелое течение НДСТ приводит к снижению этих компенсаторных возможностей, поэтому коррекция диспластического процесса может стать важным звеном в профилактике и лечении различных неврологических и непсихотических психических заболеваний, таких как СВД и тревожно-депрессивный синдром, а также улучшить качество жизни и психологическую адаптацию лиц молодого возраста-будущих врачей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Галанин И.В., Нарышкин А.Г., Горелик А.А., Табулина С.Д., Михайлов В.А., Скоромец Т.А., Лобзин С.В. Современное состояние проблемы нейропластичности в психиатрии и неврологии. Вестник Северо-Западного государ-

ственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2015; 7(1): 134-143.

2. Козлова К.И. Нейротрофические факторы у больных первичной открытоугольной глаукомой. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Москва. 2017.

3. Острова И.В., Голубева Н.В., Кузовлев А.Н., Голубев А.М. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор). *Общая реаниматология*. 2019; 15 (1):70-86. DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-70-86

4. Эверт Л.С., Потупчик Т.В., Реушева С.В., Гришкевич Н.Ю., Зайцева О.И., Боброва Е.И., Ахмельдинова Ю.Р. Уровень мозгового нейротрофического фактора BDNF у подростков с дисплазией соединительной ткани и различными психосоматическими синдромами. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28072> (дата обращения: 13.11.2021)

5. Левчук Л.А., Вялова Н.М., Михалицкая Е.В., Семкина А.А., Иванова С.А. Роль BDNF в патогенезе неврологических и психических расстройств. Современные проблемы науки и образования. 2018; 6. DOI: 10.17513/spno.28267

6. Вазагаева Т.И., Ахапкин Р.В., Александровский Ю.А. Роль мозгового нейротрофического фактора в возникновении эффектов антидепрессантов при терапии депрессии. Вестник РАМН. 2019;74(1): 20–28. DOI:10.15690/vramn1107)

7. Hing B., Sathyaputri L., Potash J.B. A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *Am. J. Med. Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177(2):143-167. DOI: 10.1002/ajmg.b.32616

8. Медведева Е.Л. Нейротрофические факторы в сыворотке крови больных рассеянным склерозом при различных вариантах лечения препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Пермь. 2015 г.

9. Christopher A. Tobias, Steve S. W. Han, Jed S. Shumsky, Duckhyun Kim, Maureen Tumolo, Nikhil O. Dhoot, Margaret A. Wheatley, Itzhak Fischer, Alan Tessler, Marion Murray. Alginate encapsulated BDNF-producing fibroblast grafts permit recovery of function after spinal cord injury in the absence of immune suppression. *Journal of Neurotrauma*.2005;22(1):138-56. DOI: 10.1089/neu.2005.22.138

10. Abderahim G., Ilknur Ö., Thomas P., Marco B., Gesine P. Pericytes secrete pro-regenerative molecules in response to platelet-derived growth factor-BB. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*.2018; 38(1):45-57. DOI: 10.1177/0271678X17719645.

11. Pedro C-F, Katharina S., Maria C., Thomas M., Cedric G., Yves-Alain B. Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2016 ;291(19):9872-9881. DOI: 11.1074/jbc.M116.720029.

12. Тян К.В. Значение нейротрофического фактора головного мозга в патогенезе хронической головной боли напряжения. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Санкт-Петербург. 2019 г.

13. Калинин П.П., Тян К.В., Ракитова А.В. Нейротрофический фактор головного мозга как маркер тревожно-депрессивной симптоматики при головной боли напряжения. *Российский журнал боли*. 2018; 58(4):61-64 DOI: 10.25731/RASP.2018.04.029

14. Фоминова У.Н., Гурина О.И., Шепелева И.И., Попова Т.Н., Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Нейротрофический фактор головного мозга: структура и взаимодействие с рецепторами. *Российский психиатрический журнал*. 2018;4: 64-72. ISSN: 1560-957X

References

1. Galanin I.V., Naryshkin A.G., Gorelik A.L., Tabulina S.D., Mikhailov V.A. Current state of the problem of neuroplasticity in psychiatry and neurology. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2015; 7(1): 134-143. (in Russian).

2. Kozlova K.I. Neurotrophic factors in patients with primary open-angle glaucoma. Dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Moscow 2017 (in Russian).

3. Ostrova I.V., Golubeva N.V., Kuzovlev A.N., Golubev A.M. Prognostic value and therapeutic potential of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain injuries (review). *Obshchaya reanimatologiya*. 2019; 15 (1):70-86. (in Russian). DOI: 10.15360/1813-9779-2019-1-70-86

4. Evert L.S., Potupchik T.V., Reusheva S.V., Grishkevich N.Yu., Zaytseva O.I., Bobrova E.I., Akhmeddinova Y.R. Level of brain neurotrophic factor BDNF adolescents with displays of connecting fabric and various psychosomatic syndrome. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. (in Russian). <https://science-education.ru/ru/article/view?id=28072> (дата обращения: 13.11.2021)

5. Levchuk L.A., Vyalova N.M., Mikhailitskaya E.V., Semkina A.A., Ivanova S.A. The role of bdnf in the pathogenesis of neurological and mental disorders. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018; 6. (in Russian). DOI: 10.17513/spno.28267

6. Vazagaeva T.I., Akhapkin R.V., Alexandrovsky Y.A. The role of brain-derived neurotrophic factor in mediating the action of antidepressants in the treatment of depression. *Vestnik RAMN*. 2019;74(1):20-28. (in Russian). DOI:10.15690/vramn1107)

7. Hing B., Sathyaputri L., Potash J.B. A comprehensive review of genetic and epigenetic mechanisms that regulate BDNF expression and function with relevance to major depressive disorder. *Am. J. Med. Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177(2):143-167. DOI: 10.1002/ajmg.b.32616

8. Medvedeva E.L. Neurotrophic factors in the blood serum of patients with multiple sclerosis in various treatment options with drugs that change the course of multiple sclerosis. Dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Perm. 2015. (in Russian).

9. Christopher A. Tobias, Steve S. W. Han, Jed S. Shumsky, Duckhyun Kim, Maureen Tumolo, Nikhil O. Dhoot, Margaret A. Wheatley, Itzhak Fischer, Alan Tessler, Marion Murray. Algininate encapsulated BDNF-producing fibroblast grafts permit recovery of function after spinal cord injury in the absence of immune suppression. *Journal of Neurotrauma*. 2005;22(1):138-56. DOI: 10.1089/neu.2005.22.138

10. Abderahim G., Ilknur Ö., Thomas P., Marco B., Gesine P. Pericytes secrete pro-regenerative molecules in response to platelet-derived growth factor-BB. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2018; 38(1):45-57. DOI: 10.1177/0271678X17719645.

11. Pedro C-F, Katharina S., Maria C., Thomas M., Cedric G., Yves-Alain B. Brain-derived Neurotrophic Factor in Megakaryocytes. *Journal of Biological Chemistry*. 2016 ;291(19):9872-9881. DOI: 11.1074/jbc.M116.720029.

12. Tyan K.V. The importance of the neurotrophic factor of the brain in the pathogenesis of chronic tension headache. Dissertation for the degree of candidate of medical sciences. Saint-Petersburg. 2019. (in Russian).

13. Kalinsky P.P., Tyan K.V., Rakitova A.V. Brain-derived neurotrophic factor as a marker of anxiety-depressive symptoms in tension-type headache. *Rossiiskii zhurnal boli*. 2018; 58(4):61-64. (in Russian). DOI: 10.25731/RASP.2018.04.029

14. Fominova U.N., Gurina O.I., Shepeleva I.I., Popova T.N., Kekelidze Z.I., Chekhonin V.P. Brain-derived neurotrophic factor: structure and interaction with receptors. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2018;4: 64-72. (in Russian). ISSN: 1560-957X

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Мальцева Ирина Владимировна, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени проф. З. С. Баркагана, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ. 656006, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Лазурная, 29-59.

E-mail: ibogd2009@rambler.ru

Тел.: +79609464909

<https://orcid.org/0000-0002-4247-2052>

Информация об авторах

Шереметьева Ирина Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующая кафедрой психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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

Е-mail: rector@agmu.ru

Тел.: +7 (3852) 566-800

<https://orcid.org/0000-0001-8513-9869>

Котовщикова Елена Федоровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней имени проф. З. С. Баркагана, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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

Е-mail: kotov-l@mail.ru

Тел.: +7 (3852) 403862

<https://orcid.org/0000-0002-3246-5609>

Строганов Александр Евгеньевич, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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

Е-mail: jazz200261@mail.ru

Тел.: +7 (3852) 566-867

<https://orcid.org/0000-0002-1791-7996>

Берестенников Александр Викторович, главный врач, КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2», г. Барнаул 656050, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Малахова, 53.

Е-mail: gb12@zdravalt.ru

Тел.: +7 (3852) 20-53-33

Ломакина Наталья Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней имени профессора З. С. Баркагана, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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

Е-mail: darij.85@mail.ru

Тел.: +79628102393

<https://orcid.org/0000-0002-1237-526X>

Аносова Мария Константиновна, студентка института клинической медицины, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ.

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

Е-mail: tarasova_11@list.ru

Тел.: +79628029479

<https://orcid.org/0000-0002-8891-7037>

Поступила в редакцию 09.02.2022

Принята к публикации 28.02.2022

Для цитирования: Мальцева И.В., Шереметьева И.И., Котовщикова Е.Ф., Строганов А.Е., Берестенников А.В., Ломакина Н.А., Аносова М.К. Влияние уровня мозгового нейротрофического фактора BDNF на психовегетативный статус и нервно-психические расстройства у студентов-медиков с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;1(25): 75-82.

Citation: Maltseva I.V., Sheremetyeva I.I., Kotovshchikova E.F., Stroganov A.E., Berestennikov A.V., Lomakina N.A., Anosova M.K. Influence of brain-derived neurotrophic factor BDNF level on psychovegetative status and neuropsychiatric disorders in medical students with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Bulletin of Medical Science*. 2022;1(25): 75-82. (In Russ.)

УДК 616-036.21:616.891-988:615.214.2

DOI 10.31684/25418475_2022_1_83

ВЛИЯНИЕ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ПСИХИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ЛИЦ С СИНДРОМОМ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАВ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²НАО «Медицинский университет Семей», г. Семей, КазахстанШереметьева И.И.¹, Плотников А.В.¹, Докенова С.В.¹, Молдагалиев Т.М.²

Тема влияния стрессогенных факторов в период пандемии новой коронавирусной инфекции на психическую устойчивость у лиц с синдромом зависимости от психоактивных веществ затрагивает актуальнейшие сегодня проблемы пандемии COVID-19 и зависимости от психоактивных веществ. И в том, и в другом случае речь идет об угрозе психическому и физическому здоровью населения. Социальная изоляция, смерть родственников, неизвестность будущего, страх перед болезнью в совокупности явились новым специфическим фактором риска развития психогенных расстройств, а также триггером ухудшения состояния уже при существующих расстройствах психики. Показана связь развития психодезадаптационных расстройств, а также утяжеления имевшихся в анамнезе психических расстройств у пациентов с синдромом зависимости от ПАВ с перенесенным COVID-19.

Целью исследования является изучение влияния стрессовых факторов в период пандемии COVID-19 и выявление психогенных расстройств у лиц, проходящих лечение с синдромом зависимости от психоактивных веществ.

Материалы и методы: В добровольном информированном анкетировании приняли участие (n=122) пациенты в возрасте от 20 до 60 лет, проходившие стационарное лечение в Алтайском краевом наркологическом диспансере г. Барнаула в феврале – октябре 2021 г. Клинико-психологическое исследование проводилось с помощью психодиагностических методик: Миссисипской шкалы посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), гражданский вариант, и шкал первичной диагностики тревоги и депрессии А. Бека.

Результаты: по данным анализа анкетирования (n=122) пациентов, переболели новой коронавирусной инфекцией 24% исследуемых. 39% респондентов утверждают, что вирус нанес непоправимый вред их здоровью и психике. Среди пациентов с употреблением ПАВ тревога выявлена у 81%, депрессия у 84%. Из 122 человек 31,1% (38чел.) с зависимостью от ПАВ демонстрируют признаки интенсивного воздействия перенесенной психотравмы в связи с вынужденными ограничениями привычной жизнедеятельности. У 48% переболевших новой коронавирусной инфекцией не обнаружено проявлений ПТСР, но отмечались проявления депрессии.

Выводы: По данным клинического наблюдения 31,1% исследуемых испытали на себе негативное психологическое воздействие в условиях изоляции и карантинных мер в период пандемии COVID-19. 39% респондентов считают, что их психике нанесен непоправимый вред. Обнаруженные проявления депрессии и тревоги, расстройств в психической сфере в результате выраженного стресса, соответствующие критериям ПТСР, на материале обследованной нами выборки позволяют сделать вывод о высокой распространенности психодезадаптационных расстройств у пациентов с синдромом зависимости от ПАВ и перенесших COVID-19. Всё это необходимо учитывать при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, синдром зависимости, психоактивные вещества, психические расстройства.

IMPACT OF THE NOVEL CORONAVIRUS PANDEMIC ON THE MENTAL STATE OF PEOPLE WITH DRUG DEPENDENCE SYNDROME

¹Altai State Medical University, Barnaul²Semey Medical University, Semey, KazakhstanI.I. Sheremet'yeva¹, A.V. Plotnikov¹, S.V. Dokenova¹, T.M. Moldagaliev²

The topic of the influence of stressful factors during the pandemic of a new coronavirus infection on mental stability in people with substance dependence syndrome affects the most urgent problems of the COVID-19 pandemic and substance dependence today. In both cases, we are talking about a threat to the mental and physical health of the population. Social isolation, death of relatives, uncertainty of the future, fear of illness combined to be a new specific risk factor for the development of psychogenic disorders, as well as a trigger for deterioration of the

condition already with existing mental disorders. The relationship between the development of psychosocial adaptation disorders, as well as the aggravation of a history of mental disorders in patients with substance dependence syndrome with COVID-19 has been shown.

Materials and Methods: The voluntary informed survey involved (n=122) patients aged 20 to 60 who underwent inpatient treatment at the Altai Regional Narcological Dispensary in Barnaul in February–October 2021. The clinical and psychological study was conducted using psychodiagnostic methods: the Mississippi scale of post-traumatic stress disorder (PTSD), civil version, and scales for the primary diagnosis of anxiety and depression by A. Beck.

Results: according to the analysis of the questionnaire survey (n=122) of patients, 24% of the patients were ill with a new coronavirus infection. 39% of respondents claim that the virus has caused irreparable harm to their health and psyche. Among patients with the use of psychoactive substances, anxiety was detected in 81%, depression in 84%. Out of 122 people, 31.1% (38 hours) with addiction to psychoactive substances show signs of intense impact of the transferred psychotrauma due to forced restrictions on habitual life. In 48% of those who recovered from a new coronavirus infection, no manifestations of PTSD were found, but manifestations of depression were noted.

Conclusions: According to clinical observation, 31.1% of the study participants experienced a negative psychological impact in conditions of isolation and quarantine measures during the COVID-19 pandemic. 39% of respondents believe that irreparable harm has been done to their psyche. The revealed manifestations of depression and anxiety, disorders in the mental sphere as a result of severe stress, corresponding to the criteria for PTSD, based on the material of the sample examined by us, allow us to conclude that there is a high prevalence of psychosocial adaptation disorders in patients with substance dependence syndrome and who have undergone COVID-19. All this must be taken into account when carrying out medical and rehabilitation measures.

Keywords: new coronavirus infection, dependence syndrome, psychoactive substances, mental disorders.

Тема влияния стрессогенных факторов в период пандемии новой коронавирусной инфекции на психическую устойчивость у лиц с синдромом зависимости от психоактивных веществ затрагивает актуальнейшие сегодня проблемы COVID-19 и зависимости от психоактивных веществ [1]. Социальная изоляция, смерть родственников, неизвестность будущего, страх перед болезнью в совокупности явились новым специфическим фактором риска развития психогенных расстройств, а также триггером ухудшения состояния уже при существующих расстройствах психики [2]. Ограничительные меры, связанные с COVID-19, повлияли на модель потребления психоактивных веществ в большинстве стран, что служит дополнительной угрозой для психического и физического здоровья населения [3,4,5].

Цель исследования. Изучение влияния стрессорных факторов окружающей среды и выявление психогенных расстройств у лиц, проходящих стационарное лечение с синдромом зависимости от психоактивных веществ в Алтайском краевом наркологическом диспансере (г. Барнаул) в период пандемии. Особое внимание уделено характеристике проявлений депрессии и тревоги.

Материалы и методы

Нами был использован поперечный метод исследования. В добровольном информированном анкетировании приняли участие (n=122) пациенты в возрасте от 20 до 60 лет, проходившие стационарное лечение в Алтайском краевом наркологическом диспансере г. Барнаул в феврале – октябре 2021 г. Клинико-психологи-

ческая структура расстройств, диагностированных у вошедших в исследовательскую выборку пациентов по МКБ-10 включает:

- 1) Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром зависимости. (F 10.2) 74%;
- 2) Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов. Синдром зависимости. (F 11.2) 8%;
- 3) Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением других психостимуляторов. Синдром зависимости. (F 15.2) — 18%.

Клинико-психологическое исследование проводилось с помощью Миссисипской шкалы посттравматического стрессового расстройства (гражданский вариант) и стандартно используемых шкал первичной диагностики тревоги и депрессии А. Бека.

Расчеты производились с помощью пакетов программ обработки данных Microsoft Office Excel 2013, Epi Info 7.2.

Результаты получены по данным анализа анкетирования (n=122) пациентов. Возраст респондентов находился в диапазоне от 20 до 60 лет.

Количество принявших участие в анкетировании мужчин (64%) превышало число женщин (36%). Более половины (56%) участников опроса пришлось на лиц в возрастном диапазоне 31–40 лет, около трети (27%) составили 40–60-летние пациенты, самой малочисленной (17%) оказалась доля молодых пациентов (20–30 лет).

Образовательный уровень: 16% респондентов имели высшее образование, 43,5% - среднее

специальное, 39,5% - среднее, 2% - неполное среднее.

Из 122 пациентов переболели новой коронавирусной инфекцией 24% исследуемых. Обнаружено преобладание (64%) пациентов с диагнозом: Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя, синдром зависимости (F10.2). Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением других психостимуляторов, синдром зависимости (F15.2) и Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением опиоидов, синдром зависимости (F11.2) были диагностированы у 26,5% и 9,5% соответственно.

Связи употребления определенного вида ПАВ с подверженностью инфицированию COVID-19, согласно представленным данным, не обнаружено. Члены семьи и родственники (48%) болели чаще самих пациентов (24%).

Анкетирование показало: среди источников, содержащих информацию о распространении пандемии и смертности от COVID-19, первое место принадлежит телевидению и радио (80,7%), с меньшей частотой опрошенные пользовались Интернет-ресурсами (34%), сообщениями друзей и знакомых (31%), печатными изданиями, такими как газеты и журналы (4%). Более трети (39%) респондентов утверждают, что вирус нанес непоправимый вред как их собственному здоровью и психике, так и здоровью родственников, друзей, знакомых. Страх летального исхода вследствие инфицирования COVID-19 испытывали 36% исследованных, из них 76% с алкогольным синдромом зависимости.

На контактный источник (заболевшие и носители вируса) передачи инфекции указало большинство (44%) участников анкетирования, четверть (33%) опрошенных основным путем инфицирования считали воздушно-капельное заражение, 23% опрошенных не владели информацией о способах передачи инфекции.

Среди пациентов с употреблением ПАВ тревога выявлена у 81%, в том числе 14,5% высокой, 7,5% средней и 55,4% незначительной выраженности. По диагностической шкале определения тревоги Бека среди пациентов с употреблением ПАВ преобладал минимальный (55,4%) уровень тревоги, характеризовавшийся большей частотой встречаемости (78%) у пациентов с диагнозом F15.2 по сравнению с более низкой встречаемостью у пациентов с диагнозами F11.2 (67,6%) и F10.2 (42%). Высокий уровень тревоги встречался только у пациентов с диагнозом F10.2 (14%). Средний уровень тревоги выявлен у пациентов с диагнозами F10.2 (16%) и F15.2 (11%). У ряда пациентов с диагнозами F10.2 (28%) и F15.2 (11%) тревога отсутствовала. Т.е. тревога

в период пандемии наблюдается у большинства пациентов с синдромом зависимости от ПАВ.

Согласно психометрической шкале депрессии Бека депрессия была выявлена у большинства (84%) опрошенных пациентов с зависимостью от ПАВ. В ходе психодиагностического исследования проявлений депрессии не выявлено лишь у 16% респондентов, что свидетельствует о высокой подверженности пациентов с синдромом зависимости от ПАВ развитию депрессивной симптоматики в период пандемии. Проявления легкой депрессии (38%) преобладали над умеренной (23%), выраженной (13%) и тяжелой (10%) депрессией. Легкое течение депрессии чаще встречалось у пациентов с диагнозами F15.2 (35%) и F11.2 (38,5%), с Дз: F10.2-27%. Выраженная депрессия с усилением чувства подавленности, невозможности наступления благоприятных перемен в период пандемии более характерна для пациентов с диагнозами F10.2 (23,1%), F15.2 (23,5%), и F 11.2 (11,5%). Умеренная депрессия выявлена среди респондентов с диагнозом F 10.2-16,3%.

По Миссисипской шкале посттравматического стрессового расстройства из 122 человек 38 (31,1%) с зависимостью от ПАВ демонстрируют признаки интенсивного воздействия перенесенной психотравмы в связи с длительным нахождением в ситуации социальной изоляции и вынужденных ограничений привычной жизнедеятельности.

Проявления посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) чаще выявлялись у пациентов с диагнозом F10.2 (90%, n=34) в сравнении с пациентами с диагнозами F15.2 (5%, n=2) и F11.2 (5%, n=2).

Среди исследуемых с ПТСР более чем у половины (64%) респондентов в анамнезе отсутствовали сведения о заболевании коронавирусной инфекцией. Подтвержденные медицинские данные о недавно перенесенном COVID-19 были получены в отношении 17% пациентов. Практически у половины (48%) переболевших новой коронавирусной инфекцией не обнаружено проявлений ПТСР. Вместе с тем даже при отсутствии восприятия ситуации пандемии как психотравмирующего события, т.е. у лиц без признаков и симптомов ПТСР отмечались проявления депрессии. Для пациентов с зависимостью от ПАВ и без ПТСР более характерны выраженная (41,6%) и легкая (34,7%) депрессия. Умеренная (17,3%) и тяжёлая (6,4%) депрессия встречалась реже.

Также в данной группе респондентов преобладал высокий (42,3%) над средним (26,0%) и незначительным (31,7%) уровнем тревожных переживаний.

Обнаруженные в ходе исследования проявления депрессии и тревоги, расстройства в психической сфере в результате выраженно-

го стресса, соответствующие критериям ПТСР, позволяют сделать вывод о связи развития психодезадаптационных расстройств, а также утяжеления имевшихся в анамнезе психических расстройств у пациентов с синдромом зависимости от ПАВ с перенесенным COVID-19.

Выводы

По данным клинического наблюдения (февраль - октябрь 2021 г.) пациентов, проходивших стационарное лечение в Алтайском краевом наркодиспансере (Барнаул), около трети (31,1%) исследуемых испытали на себе негативное психологическое воздействие в условиях изоляции и карантинных мер в период пандемии COVID-19. Выявлено, что ухудшение психического состояния пациентов с зависимостью от ПАВ связано с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой. Особенности реагирования на травматический стресс в связи со стремительно распространяющейся инфекцией заключаются в гипертрофированном переживании опасности из-за угрозы жизни и здоровью, возможности смертельного исхода или в подавленно-безразличном поведении.

По данным исследования выявлены информационные источники о распространении пандемии и смертности заболевших: телевидение и радио - 80,7%, Интернет-ресурсы - 34%, социальные сети - 31%, печатные издания - 4%. Среди опрошенных 39% респондентов считают, что их психике нанесен непоправимый вред, 36% не могут избавиться от страха летального исхода. Основными классифицирующими признаками психогенных расстройств являются проявления тревоги, депрессии и ПТСР. Так как лица с ПТСР склонны к дезадаптивным формам поведения, они нуждаются в особой социальной и медико-психологической поддержке, так же, как и наркологические больные, которые относятся к группе высокого риска развития психогенных психических расстройств в период пандемии COVID-19. Данные обстоятельства необходимо учитывать при проведении лечебно-реабилитационных мероприятий.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с публикацией данной статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии спонсорских или иных финансовых источников при проведении настоящего исследования.

Соответствие принципам этики. В работе соблюдались этические принципы Хельсинкской Декларации ВМА. Исследование выполнено в рамках НИР № 01200408582 ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Список литературы:

1. 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.
2. Стоянова И.Я., Иванова А.А., Смирнова Н.С., Лебедева В.Ф., Руденко Л.С., Магденко О.В., Бохан Н.А. Психические нарушения, развивающиеся в кризисно-экстремальной ситуации пандемии коронавируса: актуальная проблематика и особенности психолого-психотерапевтического консультирования. *Журнал Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2021; 1(110): 71-77. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-1\(110\)-71-77](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-1(110)-71-77)
3. Calvey T, Scheibein F, Saad NA, Shirasaka T, Dannatt L, Stowe MJ, Shah B, Narasimha VL, Bruschi A, Peyron E, Gumikiriza-Onoria JL, Ghosh A, Pant SB, Yee A, Ratta-Apha W, Vadivel R, Siste K, Maiti T, Boujraf S, Grandinetti P, Morgan N, Arya S. The Changing Landscape of Alcohol Use and Alcohol Use Disorder During the COVID-19 Pandemic - Perspectives of Early Career Professionals in 16 Countries. *J Addict Med*. 2020 Dec;14(6):e284-e286. doi: 10.1097/ADM.0000000000000735.
4. Ma Z, Zhao J, Li Y, Chen D, Wang T, Zhang Z, Chen Z, Yu Q, Jiang J, Fan F, Liu X. Mental health problems and correlates among 746 217 college students during the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2020 Nov 13;29:e181. doi: 10.1017/S2045796020000931.
5. Cuiyan Wang, Riyu Pan, Xiaoyang Wan, Yilin Tan, Linkang Xu, Roger 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

References

1. 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.
2. Stoyanova I.Ya., Ivanova A.A., Smirnova N.S., Lebedeva V.F., Rudenko L.S., Magdenko O.V., Bokhan N.A. Mental disorders developing in a crisis-extreme situation of the coronavirus pandemic: current issues and features of psychological and psychotherapeutic counseling. *Journal Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. 2021; 1(110): 71-77. [https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-1\(110\)-71-77](https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-1(110)-71-77)
3. Calvey T, Scheibein F, Saad NA, Shirasaka T, Dannatt L, Stowe MJ, Shah B, Narasimha VL, Bruschi A, Peyron E, Gumikiriza-Onoria JL, Ghosh A, Pant

SB, Yee A, Ratta-Apha W, Vadivel R, Siste K, Maiti T, Boujraf S, Grandinetti P, Morgan N, Arya S. The Changing Landscape of Alcohol Use and Alcohol Use Disorder During the COVID-19 Pandemic - Perspectives of Early Career Professionals in 16 Countries. *J Addict Med.* 2020 Dec;14(6):e284-e286. doi: 10.1097/ADM.0000000000000735.

4. Ma Z, Zhao J, Li Y, Chen D, Wang T, Zhang Z, Chen Z, Yu Q, Jiang J, Fan F, Liu X. Mental health problems and correlates among 746 217 college students during the coronavirus disease 2019 outbreak in China. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2020 Nov 13;29:e181. doi: 10.1017/S2045796020000931.

5. Cuiyan Wang, Riyu Pan, Xiaoyang Wan, Yilin Tan, Linkang Xu, Roger SMcIntyre, 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

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Докенова Светлана Викторовна, аспирант кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.

E-mail: svetlana_stella@mail.ru

Информация об авторах

Шереметьева Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета.

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

E-mail: sheremeteva-ira@mail.ru

Author ID 579588. Scopus ID 57214358769. ORCID iD 0000-0001-8513-9869.

Плотников Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.

E-mail: dezinsector@yandex.ru

Молдагалиев Тимур Муратович, врач-психиатр, доктор PhD, заведующий кафедрой психиатрии и наркологии НАО "Медицинский университет Семей", г. Семей, Казахстан 071400, Восточно-Казахстанская область, г. Семей, ул. Абая Кунанбаева, 103.

E-mail: timur_party@inbox.ru

Поступила в редакцию 07.02.2022

Принята к публикации 01.03.2022

Для цитирования: Шереметьева И.И., Плотников А.В., Докенова С.В., Молдагалиев Т.М. Влияние пандемии новой коронавирусной инфекции на психическое состояние лиц с синдромом зависимости от ПАВ. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;1(25): 83-87.

Citation: Sheremetyeva I.I., Plotnikov A.V., Dokenova S.V., Moldagaliev T.M. Impact of the novel coronavirus pandemic on the mental state of people with drug dependence syndrome. *Bulletin of Medical Science.* 2022;1(25): 83-87. (In Russ.)

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ ПРИ ОДНОКРАТНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ГИПОКСИИ НА ФОНЕ КУРСОВОГО ПРИЕМА АНТИГИПОКСАНТА

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Лисина С.В., Шахматов И.И., Вдовин В.М., Блажко А.А.

Цель работы - изучить влияние предварительного курсового введения антигипоксанта мексидола на реакцию системы гемостаза при однократных воздействиях гипоксической и гиперкапнической гипоксии.

Материалы и методы. В работе использовались лабораторные животные (n=40). Крысам осуществлялось 30-кратное ежедневное введение мексидола (50 мг/кг). По завершении 30-дневного тренировочного цикла животные на 31-й день подвергались воздействию ГОГ тяжелой интенсивности (1 час - 8000 м) или ГКГ максимальной интенсивности (О₂ - 5 %, СО₂ - 5 %).

Результаты. 30-дневный курсовой прием антигипоксанта, предшествующий однократному часовому воздействию ГОГ тяжелой интенсивности способствовал угнетению тромбоцитарного звена, гипокоагуляции плазменного звена, отмечалось снижение уровня РКФМ и увеличение активности фибринолиза. При однократной 20-минутной ГКГ максимальной интенсивности по завершении приема препарата отмечалось снижение агрегационной функции кровяных пластинок, были зафиксированы разнонаправленные изменения в плазменном звене свертывания. Кроме того, отмечалось увеличение концентрации фибриногена на фоне снижения уровня РКФМ, антикоагулянтная активность плазмы повышалась, фибринолитическая - снижалась.

Выводы. Однократное воздействие ГОГ тяжелой интенсивности на фоне препарата способствует уменьшению риска развития состояния тромботической готовности. Однократное воздействие ГКГ максимальной интенсивности по завершении тренировочного цикла характеризовалось формированием незавершенной адаптации со стороны системы гемостаза.

Ключевые слова: гемостаз, гипоксия, мексидол.

HEMATOLOGICAL PROFILE WITH A SINGLE EXPOSURE TO VARIOUS TYPES OF HYPOXIA AGAINST THE BACKGROUND OF A COURSE OF ANTIHYPOXANT ADMINISTRATION

Altai State Medical University, Barnaul

S.V. Lisina, I.I. Shakhmatov, V.M. Vdovin, A.A. Blazhko

The current work studies the effect of a preliminary course of antihypoxant Mexidol administration on the response of the hemostasis system during single exposure to hypoxic and hypercapnic hypoxia.

Materials and methods. We used laboratory animals (n = 40).

Rats received 30-fold daily administration of Mexidol (50 mg / kg).

At the end of the 30-day training cycle, on the 31st day, the animals were exposed to heavy intensity HH (1 hour - 8000 m) or maximum intensity HH (O₂ - 5%, CO₂ - 5%).

Results. A 30-day course of antihypoxant administration preceding a one-hour exposure to heavy-intensity HH promoted the inhibition of the platelet link, hypocoagulation of the plasma link, a decrease in the level of RCFM and an increase in the activity of fibrinolysis were noted.

With a single 20-minute HH of maximum intensity at the end of the drug intake, a decrease in the aggregation function of platelets was noted, and multidirectional changes in the plasma coagulation link were recorded.

In addition, there was an increase in the concentration of fibrinogen against the background of a decrease in the level of RCFM, the anticoagulant activity of the plasma increased, the fibrinolytic activity decreased.

Conclusions. A single exposure to HH of heavy intensity against the background of the drug helps reduce the risk of developing a state of thrombotic readiness.

A single exposure to the HH of maximum intensity at the end of the training cycle was characterized by the formation of incomplete adaptation on the part of the hemostasis system.

Keywords: hemostasis, hypoxia, mexidol.

Известно, что состояние гипоксии сопровождается многие патологические изменения в сер-

дечно-сосудистой, пищеварительной, нервной и других системах организма [1]. Однако, адапта-

ция к гипоксии активно используется в различных областях клинической и профилактической медицины [2]. Для того, чтобы уменьшить последствия, вызванные кислородной недостаточностью, можно использовать антигипоксанта [3].

При действии на организм различных факторов, в том числе и гипоксию, возникают защитные реакции со стороны всего организма, в том числе и со стороны системы крови, которые направлены на устранение последствий воздействия кислородной недостаточности [4].

Исходя из этого, целью эксперимента явилось изучение влияния предварительного курсового введения антигипоксанта мексидола на реакцию системы гемостаза при однократных воздействиях различных видов гипоксии.

Материалы и методы

Эксперименты выполнены на 40 крысах-самцах линии Wistar (масса $267,0 \pm 18,6$ г). Все животные были разделены на 4 группы: 2 опытные ($n=10$) и 2 контрольные ($n=10$) группы.

Все животные на протяжении 30 дней подвергались: 1-я и 2-я группы опыта – введению антигипоксанта (50 мг/кг); 1-я и 2-я группы контроля группы - введению 0,9 % раствора NaCl в том же объеме, что и препарат.

На 31-день после завершения тренировочных циклов: 1-ая группа опыта и 1-ая группа контроля животных подвергались однократному воздействию в виде гипоксической гипоксии (ГОГ) тяжелой интенсивности (1 ч - 8000 м); 2-ая опытная и 2-ая контрольная группы крыс - однократной гиперкапнической гипоксии (ГКГ) максимальной интенсивности (20 мин - O_2 - 5 %, CO_2 - 5 %).

Моделирование ГОГ осуществлялось в барокамере на высоту 7000 м на протяжении 1 часа, что соответствовало ГОГ сильной интенсивности [5].

Для моделирования ГКГ использовали камеру, в которую подавалась определенная газовая смесь. Контроль газового состава проводили при помощи газоанализатора «Microlux O_2+CO_2 » (ООО «Микролюкс», Екатеринбург, Россия).

Всем крысам на протяжении 30 дней вводили внутрибрюшинно препарат «Мексидол» (50 мг/кг) («Фармасофт», Москва) [6].

Эксперименты выполняли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных и Директивами – 2010/63/EU [7].

Кровь у крыс забиралась после однократного воздействия гипоксии по завершении курсового введения антигипоксанта.

Животные наркотизировались введением раствора зоветила в дозе 5 мг/100 г.

Анализ функционирования системы гемостаза включал в себя ряд методов, позволяющих

оценить тромбоцитарную и коагуляционную составляющую этой системы, а также антикоагулянтную и фибринолитическую активность стабилизированной цитратом натрия крови. Для соответствующих измерений использовались тест-системы производства фирмы «Технология-Стандарт» (Россия), полуавтоматические коагулометры «Trombostat-2» (Германия) и «Минилаб» (Россия). Определение числа тромбоцитов осуществлялось с помощью счетчика клеток крови «Drew-3» (США). Определение агрегационной активности тромбоцитов было выполнено с применением лазерного агрегометра «Биола» (Россия). Активность антитромбина III устанавливалась амидолитически при помощи спектрофотометра «СФ-46» (Россия).

Все цифровые данные, полученные в ходе исследования, прошли статистическую обработку с применением программ Imp Statistical Discovery v 6.1.2 и Biostat 5.03. Полученные результаты приведены в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана в выборочной совокупности; [Q25; Q75] – 25-й и 75-й перцентиль.

Достоверность различий устанавливалась с помощью непараметрического U критерия Манна-Уитни (достоверность при статистической значимости $p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показателей системы гемостаза, зарегистрированных после однократных воздействий гипоксии на фоне курсового введения препарата, приведены в таблице 1.

30-дневный курсовой прием антигипоксанта, предшествующий однократному воздействию ГОГ (1 ч – 8000м) способствовал увеличению концентрации кровяных пластинок (увеличение работы мегакариоцитов и отсутствие потребления кровяных телец [9]) и угнетению их агрегационной активности (фармакологическое действие препарата мексидол [10]).

Со стороны плазменного звена были зафиксированы гипокоагуляционные сдвиги. Кроме того, отмечалось повышение концентрации РКФМ (растворимые комплексы фибрин-мономеров) и увеличение активности системы фибринолиза. Данный факт может быть обусловлен повышением в организме уровня плазмина, синтез которого повышается в условиях кислородной недостаточности [11]. В данной серии экспериментов была зафиксирована гиперкоагуляция по внешнему пути свертывания, что, могло быть обусловлено повреждением эндотелия и клеток крови. При этом, гиперкоагуляция (по внешнему пути коагуляции), компенсировалась активацией фибринолитической системы.

Таблица 1

Показатели системы гемостаза, зарегистрированные при однократной гипоксической гипоксии (1 ч - 8000 м), при однократной гиперкапнической гипоксии (20 мин - O₂ – 5 %, CO₂ - 5 %) по завершении курсового 30-дневного введения антигипоксанта (50 мг/кг) (Me [Q25; Q75])

Показатель	Ежедневное предварительное 30-кратное введение мексидола (50 мг/кг)			
	На 31-й день – ГОГ тяжелой интенсивности (1ч – 8000 м)		На 31-й день – ГКГ максимальной интенсивности (20 мин – O ₂ – 5 %, CO ₂ - 5 %)	
	1 контрольная группа (n=10)	1 опытная группа (n=10)	2 контрольная группа (n=10)	2 опытная группа (n=10)
Количество тромбоцитов в крови, ×10 ⁹ /л	466,0 [451,3÷502,4]	558,0*** [536,8÷589,0]	436,5 [428,1÷454,9]	427,5 [418,3÷434,8]
Агрегация тромбоцитов с АДФ, макс. значение	43,5 [43,0÷44,8]	20,1*** [19,4÷24,3]	32,3 [31,6÷37,5]	14,3*** [13,0÷15,7]
АПТВ, с	15,8 [15,2÷16,1]	15,1 [14,2÷15,6]	10,5 [9,8÷10,7]	12,2*** [11,5÷13,3]
Протромбиновый тест, с	28,0 [27,4÷28,7]	31,2*** [31,0÷33,0]	21,4 [20,6÷23,1]	22,2 [21,5÷23,5]
ВПФМ, с	51,4 [50,1÷54,0]	71,6*** [65,0÷76,5]	45,2 [42,5÷48,6]	52,3 [51,5÷53,2]
Содержание фибриногена, г/л	1,8 [1,6÷2,0]	1,6 [1,4÷1,7]	2,1 [1,8÷2,2]	2,4** [2,3÷2,6]
РКФМ, мг/100 мл	5,8 [4,5÷6,8]	3,0*** [3,0÷3,0]	6,3 [4,8÷6,9]	4,3*** [3,6÷5,3]
Активность антитромбина III, %	92,5 [87,5÷98,0]	89,0 [88,0÷91,0]	94,4 [93,6÷96,7]	94,3 [93,4÷95,2]
АРП, %	98,2 [96,4÷99,7]	94,8 [93,3÷97,8]	75,8 [73,9÷77,1]	85,0*** [84,0÷86,2]
Спонтанный лизис эу-глобулиновой фракции плазмы, мин	525,0 [472,5÷592,5]	360,0*** [345,0÷375,0]	525,0 [510,0÷540,0]	705,0** [690,0÷720,0]

Примечания: обозначены статистически значимые отличия от соответствующих показателей группы контроля:

* – при $p < 0,05$; ** – при $p < 0,01$; *** – при $p < 0,001$. В скобках приведены статистически значимые изменения величин показателей относительно величин в контроле (в процентах). АДФ – аденозиндифосфат, АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время, ВПФМ – время полимеризации фибрин-мономеров, РКФМ – растворимые комплексы фибрин-мономера, АРП – антитромбиновый резерв плазмы, ГОГ – гипоксическая гипоксия, ГКГ – гиперкапническая гипоксия.

При однократной ГКГ (20 мин - O₂ – 5 %, CO₂ - 5 %) по окончании приема препарата было зафиксировано снижение агрегации кровяных пластинок, при неизменном их количестве [12].

В эксперименте отмечались разнонаправленные изменения в системе свертывания (гипокоагуляция по внутреннему пути активации и гиперкоагуляция внешнего пути и конечного этапа свертывания). Это может быть расценено как признак поступления тканевого тромбопластина [13, 14]. В эксперименте отмечалось увеличение уровня фибриногена, на фоне снижения РКФМ (отсутствие тромбинемии), а также отмечалось повышение антикоагулянтной активности, угнетение системы фибринолиза.

Заключение

Предварительный курсовой прием препарата в ответ на ГОГ не в полной мере снижает риск появления признаков тромбинемии.

Однократное воздействие ГКГ по завершении многократного приема препарата способствовало восстановлению активности тромбоцитарного звена, при этом сохранилась гиперкоагуляция плазменного звена свертывания. В ходе исследований было отмечено отсутствие признаков тромбинемии, а также высокая антикоагулянтная активность на фоне угнетения системы фибринолиза. Таким образом, данное воздействие гипоксии по прошествии приема антигипоксанта сопровождался

напряжением функциональных возможностей системы гемостаза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References:

1. Shkrobotko P.Yu. Dosed hypoxia as a non-drug method of therapy. Actual problems of pharmaceutical and medical science and practice. 2011; 1 (XXIV): 147-148. (In Russ.).
2. Strelkov R.B., Chizhov A.Ya. Intermittent normobaric hypoxia in prevention, treatment and rehabilitation. Ekaterinburg: Medicine, 2001. 400. (In Russ.).
3. Meerson F.Z. Adaptation medicine: mechanisms and protective effects of adaptation. Moscow: Medicine, 1993. 331. (In Russ.).
4. Levchenkova O.S., Novikov V.E. Inductors of the regulatory factor of adaptation to hypoxia. Russian medical and biological bulletin named after academician I.P. Pavlova. 2014; 2: 134-143. (In Russ.).
5. Arabova Z.U., Shukurov F.A., Malysheva E.V., Gulin A.V. Evaluation of oxygenation parameters in high mountains. Bulletin of TSU. 2012; 17 (4): 1282-1284. (In Russ.).
6. Mamadalieva N.I., Saatov T.S., Khaibullina Z.R., Umerov O.I. Influence of pharmacocorrection on the activity of enzymes protecting against reactive oxygen species in the heart during adaptation to hypoxia of different intensity and duration. The Novosibirsk State Pedagogical University Bulletin. 2014; (1): 221-229. (In Russ.).
7. Khabriev R.U. Guide to the experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. Moscow: OAO Meditsina Publishing House, 2005. 832. (In Russ.).
8. 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. OJEU L 276, 20 October 2010: 33.
9. Chereshev V.A., Yushkov B.G., Klimin V.G. Immunophysiology. Ekaterinburg: Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 2002. 260. (In Russ.).
10. Konovalova E.A. Correction of endothelial dysfunction with a combination of norvaline and mexidol. Scientific Bulletins Medicine Series. Pharmacy. 2012; 4 (123): 175-181. (In Russ.).
11. Gilany K. Hypoxia: a Review. Journal of Paramedical Sciences. 2010; 1 (2): 43-60.
12. Korokin M.V. Study of the endothelioprotective and coronary action of 3-oxopyridine derivatives. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2009; 4 (109): 104 - 109. (In Russ.).
13. Baluda V.P., Baluda M.V., Diyanov I.I., Telepshukov I.K. Physiology of the hemostasis system. Moscow: Medicine, 1995. 252.

14. Morgan B.J., Crabtree D.C., Palta M., Skatrud J.B. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. J. Appl. Physiol. 1995; 1: 205-213. DOI: 10.1152/jappl.1995.79.1.205.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Лисина Светлана Валерьевна, к.м.н., преподаватель кафедры нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: +79059873308

E-mail: sunrisemsv@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8944-7380>

Информация об авторах

Шахматов Игорь Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: +7 (3852) 566928

E-mail: iish59@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0979-8560>

Вдовин Вячеслав Михайлович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: +7 (3852) 241962

E-mail: erytrab@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4606-3627>

Блажко Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.

Тел.: +7 (3852) 566928.

E-mail: blazhko_1990@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2578-6858>

Поступила в редакцию 24.12.2021

Принята к публикации 18.01.2022

Для цитирования: Лисина С.В., Шахматов И.И., Вдовин В.М., Блажко А.А. Гематологический профиль при однократном воздействии различных видов гипоксии на фоне курсового приема антигипоксанта. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;1(25): 88-91.

Citation: Lisina S.V., Shakhmatov I.I., Vdovin V.M., Blazhko A.A. Hematological profile with a single exposure to various types of hypoxia against the background of a course of antihypoxant. *Bulletin of Medical Science.* 2022;1(25): 88-91. (In Russ.)

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «БЮЛЛЕТЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ»

Научный журнал «Бюллетень медицинской науки» публикует оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, дискуссии. Тематика всех разделов отражает медицинскую направленность.

Редакция журнала «Бюллетень медицинской науки» при получении, оформлении и публикации статей руководствуется положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы». К печати принимаются материалы, оформленные в соответствии с этими требованиями.

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, экспертным заключением (по требованию редакции) и визой научного руководителя.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, весь текст – через двойной интервал, ширина полей 2,5-3 см. В редакцию необходимо присылать два экземпляра.

3. В начале 1-й страницы пишутся инициалы и фамилии всех авторов, название статьи, учреждение, где была выполнена работа. На последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество всех авторов статьи, а также полный адрес, телефоны и E-mail (при наличии) автора, с которым редакция будет вести диалог. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

4. Объем оригинальной статьи должен составлять от 12 до 18 тысяч знаков с пробелами. Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации, по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста и наоборот.

5. К статье необходимо приложить резюме на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице, размером примерно 0,5 страницы машинописи, в начале которого полностью повторить фамилии и инициалы авторов и название материала. В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений.

6. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Изложение материала должно быть ясным, без длинных введений и повторений. В работе должна использоваться международная система единиц СИ. Если исследование выполнялось на приборах, дающих показатели в других единицах,

необходимо последние перевести в систему СИ с указанием в разделе «Материал и методы» коэффициента пересчета либо компьютерной программы, в которой этот пересчет производился.

7. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

8. Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

9. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, первые два слова из названия статьи, номер рисунка, обозначается верх и низ рисунка словами «верх» и «низ» в соответствующих местах. Подписочные подписи даются на отдельном листе с обозначением фамилии автора и названия статьи, с указанием номера рисунка, с объяснением значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. Особые требования автора по размещению рисунков учитываются при верстке при их обозначении в макете.

10. Таблицы должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Оформляются таблицы аналогично рисункам.

11. Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. «Введение», 2. «Цель исследования»; 3. «Материал и методы»; 4. «Результаты»; 5. «Обсуждение»; 6. «Выводы» или «Заключение». Возможно объединение 4-го и 5-го разделов в один, т. е. «Результаты и обсуждение». Во «Введении» приводится краткое изложение сути проблемы. «Цель (и) работы» содержит 2-3 предложения, ясно и четко ее формулирующие. Возможно использование дробления цели на задачи. В этом случае раздел обозначают как «Цели и задачи». «Материал и методы» включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, количество и характеристику пациентов с разбивкой их по полу и возрасту, с указанием средних вели-

чин. Обязательно указывается принцип разбиения на группы пациентов, а также дизайн исследования. Если исследование было рандомизированным, указывается принцип рандомизации. Данный раздел должен содержать максимальную информацию, что необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ. В конце раздела «Материал и методы» выделяется подраздел «Обработка данных», в котором подробно указывается, какими методами обработки данных пользовался автор. Средние величины приводятся в виде $M \pm a$, где M – среднее арифметическое, a – среднеквадратичное отклонение. В тексте статьи и в таблицах при указании достоверности желательно приводить полное значение p ($p=...$, а не $p<...$). Коэффициенты корреляции приводить только с указанием их достоверности, т.е. со значением p , например ($r=0,435$; $p=0,006$).

12. Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, каждый источник с новой строки под порядковым номером. Нумерация осуществляется по мере цитирования их в статье. Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями Ванкуверского стиля. За правильность приведенных в литературном списке данных ответственность несет автор.

Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции.

13. Текст следует дублировать в электронном виде в текстовом редакторе Word (текст набирается без абзацных отступов, без переносов) присылать на CD-диске и (или) E-mail редакции с отметкой «Для «Медицинского обозрения». Каждый рисунок / фото формировать отдельным файлом с расширением .tif или .jpeg, с разрешением не менее 300 dpi. Таблицы и диаграммы необходимо дублировать дополнительно в формате Excel, название файла должно быть одноименное с основным файлом формата Word.

14. Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей. Рецензии на статьи будут отправлены авторам при наличии письменного запроса.

15. За опубликование рукописей аспирантов плата не взимается. Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи обратно не возвращаются.

Контактные данные редакции:

656038, РФ, Алтайский край, Барнаул,
пр. Ленина, 40, кабинет 415.

Телефон: +7(3852) 566869.

E-mail: bmn@agmu.ru, matsuramv@agmu.ru

www.newbmn.asmu.ru