

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

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования РФ для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук (Перечень ВАК, редакция 25.05.2022 г.)

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 279. Тираж 500 экз.

Цена свободная. Дата выхода в свет – 29.06.2022 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 journal is included in the List of Russian peer-reviewed scientific journals recommended by the Higher Attestation Commission of the Russian Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation for the publication of the main scientific results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences (HAC List, revision 25.05.2022)

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: 29.06.2022.

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ <i>Дмитриенко К.В., Игитова М.Б., Дерявкина Р.С.</i>	4
ДОПЛЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ МОНИТОРИНГЕ ПЛОДОВ С ПОЗДНЕЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ СИНДРОМА ОГРАНИЧЕНИЯ РОСТА ПЛОДА <i>Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А.</i>	12
ОСТРАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК - МАРКЕР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ЧРЕСКОЖНЫМИ КОРОНАРНЫМИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМИ <i>Демчук О.В., Сукманова И.А.</i>	19
ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ РАБОТНИКОВ ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД <i>Пырикова Н.В., Осипова И.В., Антропова О.Н., Иощенко А.В., Журавлева А.Н., Горохова С.Г.</i>	28
ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМИ ИНДОЛЕНТНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ С ОТЯГОЩЕННЫМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ АНАМНЕЗОМ <i>Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л., Антипова А.В.</i>	37
НОВАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ СМЕШАННОГО УРАТНО-ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА <i>Кальницкий А.С., Жарикова Г.В., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П.</i>	43
ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В МОЛОДОЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ СТУДЕНТОВ МЕДИКОВ <i>Поляков Д.В., Щавинская Е.Д., Кулагин А.С.</i>	52
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С COVID-19 У ДЕТЕЙ <i>Скударнов Е.В., Выходцева Г.И., Новикова Л.М., Малюга О.М., Киричк Е.Ю., Скударнова А.П., Пономарев В.С., Игнатъева Н.А., Зоричева Н.В.</i>	61
ОТКЛОНЯЮЩЕЕСЯ ПОВЕДЕНИЕ ПОДРОСТКОВ КАК АКТУАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ ДЕТСКОЙ ПСИХИАТРИИ <i>Шереметьева И.И., Ведяшкин В.Н., Строганов А.Е.</i>	67
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ АЮРВЕДЫ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ (СДВГ) <i>Монасыпова Л.И., Курьшин В.И.</i>	72
Клинические случаи	
ТРОМБОТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ У ПАЦИЕНТКИ С COVID-19 МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) <i>Пономаренко И.В., Сукманова И.А., Хорев Н.Г., Демчук О.В.</i>	81
АБДОМИНАЛЬНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ <i>Холтобин Д.П., Анисимов Н.В.</i>	86
Обзоры	
ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ <i>Неймарк М.И., Шмелев В.В., Рахмонов А.А., Титова З.А.</i>	93
ПРОБЛЕМА ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ, ПОИСК НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ <i>Лякишева К.С., Затеев А.В., Котлярова А.А., Чернопятков Д.И., Мадонов П.Г.</i>	102
Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки»	114

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПОРАЖЕНИЯ ШЕЙКИ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК С БЕСПЛОДИЕМ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²КГБУЗ «Диагностический центр Алтайского края», г. Барнаул

Дмитриенко К.В.¹, Игитова М.Б.¹, Дерявкина Р.С.²

Цель исследования: определить частоту заболеваний шейки матки, особенности кольпоскопической картины и гистологического исследования у женщин с бесплодием, планирующих ВРТ (вспомогательные репродуктивные технологии).

Материалы и методы: Проведено ретроспективное когортное исследование. В исследовании участвовали 89 женщин. Участницы были разделены на две группы. Первую группу составили пациентки с бесплодием, планирующие ВРТ (n=64), вторую группу составили здоровые женщины (n=25). В зависимости от этиологии бесплодия первая группа женщин поделена на три подгруппы: IA подгруппа – трубно - перитонеальное бесплодие (n=26), IB подгруппа - эндокринное бесплодие (n=20), IC – бесплодие неясной этиологии (n=18).

Результаты: При проведении кольпоскопии частота аномальной кольпоскопической картины 1 типа у пациенток с бесплодием выявлена в три раза чаще (в I группе 37,5% (24 пациентки), во II группе 12% (3 женщины) соответственно, $p=0,019$). При гистологическом исследовании биоптатов шейки матки дисплазия шейки матки выявлена значительно чаще среди пациенток с бесплодием (14,1% у пациенток I группы, 0% пациенток II группы, $p=0,05$).

Заключение: Пациентки с бесплодием представляют группу риска по развитию цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Ключевые слова: бесплодие, кольпоскопия, заболевания шейки матки, дисплазия шейки матки.

CLINICAL AND HISTOLOGICAL CHARACTERISTICS OF CERVICAL LESIONS IN PATIENTS WITH INFERTILITY

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Diagnostic Center of Altai Krai, Barnaul

Dmitrienko K.V.¹, Igitova M.B.¹, Deryavkina R.S.²

Objective: To determine the incidence of cervical diseases, features of the colposcopic picture and histological examination in women with infertility planning IVF.

Study design: A retrospective cohort study was conducted. 89 women were involved in the study. The participants were divided into two groups. The first group consisted of infertile patients planning IVF (n=64), the second group consisted of healthy women (n=25). The first group of women was divided into three subgroups depending on the etiology of infertility: subgroup IA - tubal - peritoneal infertility (n=26), subgroup IIB - endocrine infertility (n=20), IIC - infertility of unknown etiology (n= 8).

Results: The frequency of an abnormal colposcopic picture type 1 in patients with infertility was detected three times during colposcopy (I group is 37.5%, II group is 12%, respectively, $p = 0,019$). Histological examination of cervical biopsy revealed cervical dysplasia much more often among patients with infertility (14.1% in patients of group I and 0% of patients in group II, $p = 0,05$).

Conclusion: Patients with infertility are at risk of developing cervical intraepithelial neoplasia.

Keywords: infertility, colposcopy, lesions of the cervix, cervical dysplasia.

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии, способные прогрессировать в рак шейки матки, являются часто встречаемыми заболеваниями среди пациенток репродуктивного возраста. Неоспоримым фактом является вирусная этиология развития патологии шейки матки. Ведущее место принадлежит вирусу папилломы человека, передача которого осуществляется половым путем. Исследования послед-

них лет показали, что большинство женщин инфицируется вирусом папилломы человека, и у большинства происходит его элиминация, однако у части женщин развиваются цервикальные интраэпителиальные неоплазии разной степени тяжести [1]. Формирование групп риска является перспективным направлением профилактики развития цервикальных интраэпителиальных неоплазий.

Цель исследования — определить частоту заболеваний шейки матки и особенности кольпоскопической картины и гистологического исследования у женщин с бесплодием, планирующих ВРТ.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное когортное клиническое исследование, выполненное на базе «Барнаульского центра репродукции». При создании дизайна исследования учитывались положения Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр 2008 г.) и «Международные этические рекомендации по проведению биомедицинских исследований с участием людей».

Участницы были разделены на две группы. Первую группу составили пациентки с бесплодием, планирующие ВРТ (n=64), вторую группу составили здоровые женщины (n=25). В зависимости от этиологии бесплодия первая группа женщин поделена на три подгруппы: IA подгруппа – трубно-перитонеальное бесплодие (n=26), IB подгруппа – эндокринное бесплодие (n=20), IC – бесплодие неясной этиологии (n=18).

Применялись общеклинические методы исследования. Лабораторные методы включали в себя жидкостную цитологию, взятую с экто- и эндоцервикса по Папаниколау с оценкой по классификации Бетесда (пересмотра 2014 г.) [1, 2, 4], тестирование на ВПЧ с определением серотипов методом ПЦР в режиме реального времени (тест «Квант-21») и обследование на ИППП методом ПЦР. Функциональными методами обследования являлось кольпоскопическое исследование по утвержденному протоколу с общепринятой классификацией типа кольпоскопической картины, предложенной Международной федерацией по патологии шейки матки и кольпоскопии, принятой в 2011 г. [1, 2, 3] и рекомендованной российскими клиническими рекомендациями (протоколом лечения) от 2020 г. «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки». Пациентки с бесплодием обследованы в соответствии с клиническими рекомендациями (протоколами лечения) от 28.12.2018 г. «Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация».

Статистический анализ данных выполнен с помощью пакета статистических программ Statistica 12. При анализе количественных признаков вычисляли среднее арифметическое (M), стандартное отклонение (SD), качественно — фактические и процентные частоты наблюдений (n, %). Статистическую значимость различий между двумя средними показателями оценивали при помощи критерия t-теста Стьюдента, различия качественных признаков анализировали с использованием критерия

Фишера (F), различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст пациенток I группы составил $32,6 \pm 5,93$, II группы — $32,1 \pm 4,7$ ($p=0,942$). Все пациентки с бесплодием были обследованы на инфекции, передающиеся половым путем. У 16 женщин (25%) с бесплодием при настоящем обследовании выявлены хламидии, уреаплазма, гонорея, микоплазма, ЦМВ, и/или они ранее лечились по поводу ИППП. Среди пациенток II группы обследовано 14 человек, из которых у 2-х выявлено носительство уреаплазмы (14,2%), $p=0,501$.

Обследование на ВПЧ высокоонкогенных штаммов до выхода приказа 1130н не входило в спектр обязательных обследований. На носительство ВПЧ высокоонкогенных штаммов было обследовано 8 пациенток II группы и 41 пациентка I группы. У двух пациенток II группы и восьми женщин I группы (25% и 19,5% соответственно, $p=0,659$) выявлен ВПЧ положительный статус, однако 10 пациенток с бесплодием (24,4%, $p=0,445$) сообщили о носительстве ВПЧ высокоонкогенных штаммов в анамнезе. По данным ПЦР - диагностики у пациенток с ВПЧ положительным статусом определялись 16, 18, 39 и 45 типы. Цитологическое исследование выявило наличие дисплазии легкой степени у двух пациенток с бесплодием.

При проведении кольпоскопии частота аномальной кольпоскопической картины 1 типа у пациенток с бесплодием наблюдалась в три раза чаще (в I группе 37,5% (24 пациентки), чем у пациенток II группы (12% (3 женщины) соответственно, $p=0,019$). Среди пациенток из I группы у двоих (3,1%) выявлена другая кольпоскопическая картина: врожденная зона трансформации, что в общей популяции встречается крайне редко [5]. Пациенткам с аномальной кольпоскопической картиной было предложено выполнить биопсию шейки матки. Результаты цитоморфологического исследования биоптатов представлены в таблице 1. Патологические изменения характеризовались наличием воспалительных изменений, в том числе вызванных вирусным поражением тканей шейки матки, лейкоплакией и дисплазией шейки матки легкой и средней степени. Обращает внимание, что во II группе пациенток по результатам биопсии выявлен хронический цервицит вирусной этиологии в 4% и вирусное поражение шейки матки в 8% случаев. В группе пациенток с бесплодием по результатам цитоморфологии выявлены хронический цервицит в 2,2% (4 случая, $p=0,680$), признаки вирусного поражения шейки матки в 14% (9 пациенток, $p=0,437$), явления паракератоза и лейкоплакия шейки матки у двух пациенток. Дисплазия шейки матки ди-

агностирована только среди пациенток первой группы, легкой степени (LSIL) у 8 пациенток и у одной пациентки дисплазия шейки матки средней степени тяжести (HSIL, CIN II).

Следует отметить, что у двух пациенток с отрицательным результатом ПЦР на ВПЧ высокоонкогенных штаммов при гистологическом исследовании биоптатов шейки матки выявлены существенные изменения. Одна пациентка ра-

нее проходила противовирусную терапию и хирургическую деструкцию по поводу кондилом промежности и наружных половых органов, у нее при гистологическом исследовании обнаружена лейкоплакия и явления паракератоза, что свидетельствует о поражении шейки матки ВПЧ инфекцией. У второй пациентки с отрицательным ВПЧ статусом обнаружена дисплазия шейки матки легкой степени.

Таблица 1

Частота и структура поражений шейки матки у пациенток с бесплодием по данным кольпоскопического и цитоморфологического исследования

	I группа (n=64)	II группа (n=25)	P
Цитограмма	2	0	1.0
Аномальная кольпоскопическая картина 1 типа	24 (37,5%)	3 (12,%)	0,019
Результаты биопсии			
Хронический цервицит	4 (2,2%)	1 (4%)	0,680
Паракератоз	2 (3,1%)	0	0,374
Вирусное поражение	9 (14%)	2 (8%)	0,437
Хронический цервицит	4 (2,2%)	1 (4%)	0,680
Лейкоплакия	2 (3,1%)	0	0,649
LSIL, HSIL	9 (14,1%)	0	0,05

В зависимости от формы бесплодия пациентки первой группы разделены на подгруппы. По результатам жидкостной цитологии у 2-х пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием выявлена дисплазия легкой степени, причем у одной из них с признаками вирусного поражения. У остальных пациенток результаты

цитогаммы были в пределах нормы (NILM). Аномальная кольпоскопическая картина 1 типа выявлена с одинаковой частотой у пациенток в подгруппах и в 3 раза реже среди пациенток II группы. Результаты гистологического исследования в подгруппах представлены в таблице 2.

Таблица 2

Частота и структура поражений шейки матки у пациенток с различными формами бесплодия по данным кольпоскопического и гистологического исследования

	IA (n=26)	IB (n=20)	IC (n=18)	II группа (n=25)	IA и II	IB и II	IC и II
Цитограмма	2 (7,6%)	0	0	0	0,49		
Аномальная кольпоскопическая картина	10 (34,5%)	8 (40%)	6 (33,3%)	3(12,%)	0,065	0,041	0,133
Биопсия	10 (34,5%)	8 (40%)	6 (33,3%)	3 (12%)	0,065	0,041	0,133
Результаты биопсии:							
Хронический цервицит	1(3,8%)	3 (15%)	0	1 (4%)	1,00	0,309	1,00
Паракератоз	1(3,8%)0	1(5%)	0	0	1,00	1,00	
Вирусное поражение	4 (15,4%)	3 (15%)	4 (22,2%)	2 (8%)	0,068	0,642	0,218
Лейкоплакия	0	0	2 (11,1%)	0			0,169
LSIL, HSIL	6 (23%)	2 (10%)	1 (5,6%)	0	0,023	0,192	0,419

Хронический цервицит чаще других выявлен у пациенток с эндокринным бесплодием (15% в IB и 4%, во II группе, $p=0,309$). Признаки вирусного поражения шейки матки имели максимальные значения среди женщин с бесплодием неясной этиологии (22,2% в IC подгруппе и 8% во II группе соответственно, $p=0,218$). Явления парацератоза обнаружили у одной пациентки с трубно-перитонеальной и у одной женщины с эндокринной формой бесплодия, причем в IB подгруппе в сочетании с признаками вирусного поражения тканей шейки матки. Лейкоплакия шейки матки описана у двух

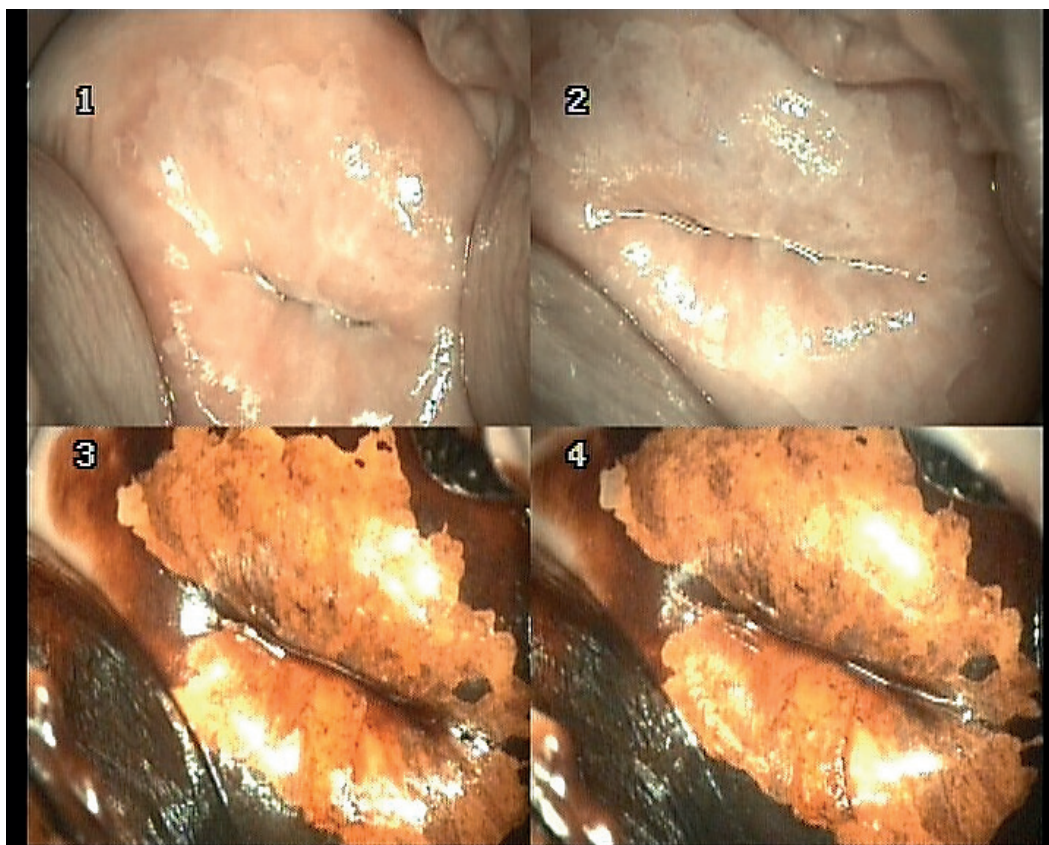
пациенток с бесплодием неясной этиологии (11,1% в IC подгруппе и 0% во II группе соответственно, $p=0,169$). Дисплазия шейки матки легкой степени обнаружены у 5 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, у двух пациенток с эндокринным и у одной женщины с бесплодием неясного генеза. В одном случае выявлена CIN II у пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием, таким образом, количество случаев дисплазии шейки матки у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием имело статистически значимые различия с группой контроля.



Пациентка В. Аномальная кольпоскопическая картина с неспецифическими признаками. ЗТ 1 типа. Патогистологический диагноз: Цервикальная эктопия. Хронический цервицит. Признаки вирусного поражения



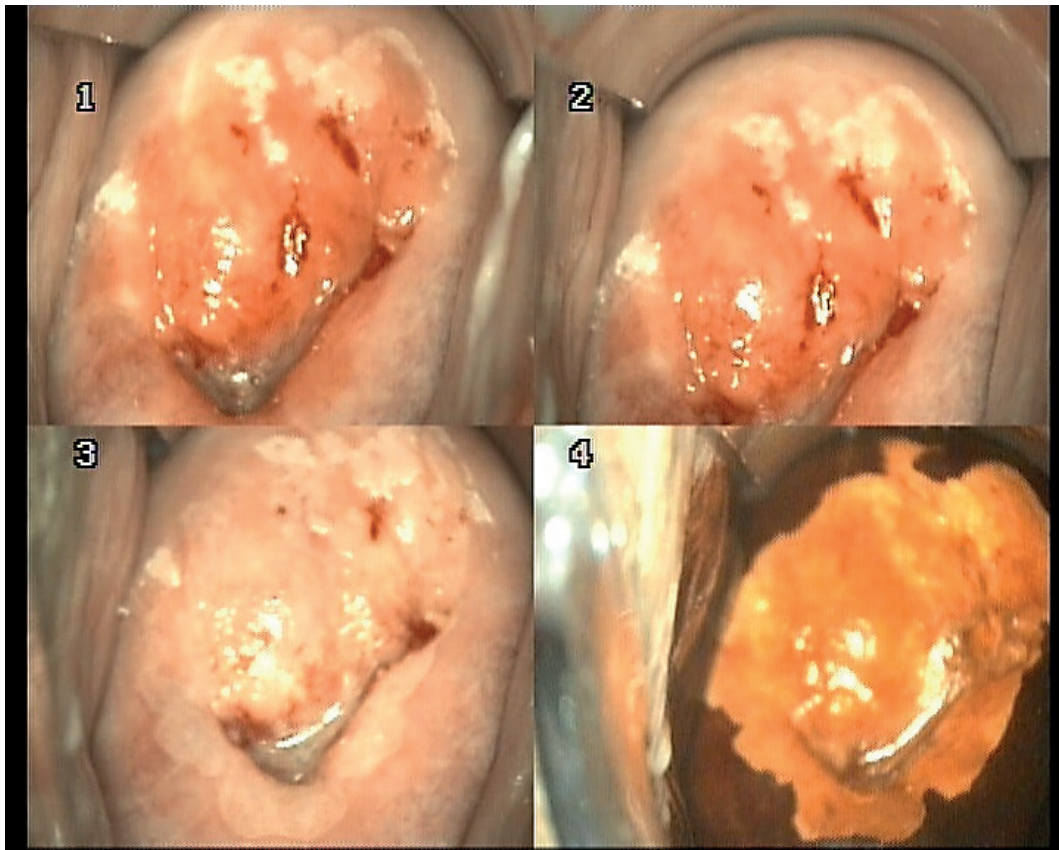
Пациентка П., 27 лет. Аномальная кольпоскопическая картина 1 типа. ЗТ 1 типа. Патогистологический диагноз: умеренная дисплазия шейки матки. Лейкоплакия



Пациентка А., 28 лет. Аномальная кольпоскопическая картина 1 типа. Зт 2 типа. Патогистологический диагноз: Лейкоплакия шейки матки. Морфологические признаки вирусного поражения



Пациентка Х., 32 года. Врожденная зона трансформации, Аномальная кольпоскопическая картина 1 типа. Зт 2 типа. Патогистологический диагноз: лейкоплакия



Пациентка П., 30 лет. Атипичическая кольпоскопическая картина 2 типа. ЗТ 1. Гистология: Цервикальная эктопия шейки матки с умеренной дисплазией плоского эпителия. CIN 2. Морфологические признаки вирусного поражения

Обсуждение

В настоящее время неоспоримым фактом является вирусная этиология развития патологии шейки матки. Ведущее место принадлежит вирусу папилломы человека, передача которого осуществляется половым путем. Однако остается не до конца понятным, в течение какого времени и у какой группы женщин, чаще и быстрее других развивается дисплазия шейки матки. Другим дискуссионным вопросом является следующий: остается ли женщина в группе риска после элиминации вируса папилломы человека.

Настоящее исследование показало более высокую частоту патологии шейки матки у пациенток с бесплодием. Бесплодие является полиэтиологическим заболеванием по причинам его вызвавшим, и ожидаемо повышение частоты инфекционного поражения шейки матки у пациенток с инфекционным генезом бесплодия. По нашим данным аномальная кольпоскопическая картина встречалась в три раза чаще у пациенток с разными формами бесплодия по сравнению со здоровыми женщинами. Частота дисплазий шейки матки у пациенток с бесплодием значительно превышает частоту таковых среди здоровых женщин. Пациентки с тубо-перитонеальным бесплодием пред-

ставляют особую группу риска по развитию патологии шейки матки в связи с возможным ранее не диагностированным инфицированием вирусом папилломы человека высокоонкогенных штаммов. К тому же, по данным Miralpeix E. и соавторов, инфицирование *Chlamydia trachomatis* совместно с носительством ВПЧ высокоонкогенных штаммов повышает риск развития дисплазии шейки матки [6].

Нерешенным является вопрос лечения таких пациенток, учитывая предстоящие вспомогательные репродуктивные технологии. Впервые van Hamont D и соавторы отметили снижение фертильности в 2 раза у женщин с ВПЧ индуцированным поражением шейки матки в программах ВРТ [6]. Рядом исследователей описано влияние носительства ВПЧ на фертильность женщин и мужчин, а также на исходы ВРТ [7, 8, 9]. Так, неудачи ВРТ у ВПЧ инфицированных пациентов разных стран составили от 40 до 76%.

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют, что все пациентки с бесплодием относятся к группе риска развития патологии шейки матки, несмотря на полиэтиологические факторы его наступления, демонстрируя высокую частоту аномальных кольпоскопических картин при

обследовании. Женщины с трубно-перитонеальным бесплодием относятся к группе высокого риска по развитию дисплазии шейки матки. Возможно, обследование и лечение ВПЧ высокоонкогенных штаммов необходимо проводить супружеским парам с бесплодием для снижения количества неудач ВРТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Nayar R., Wilbur D.C., eds. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. New York: Springer; 2015.
2. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. 5-е издание исправленное и дополненное. М.: «Геотар-Медиа». 2019;90:118с.
3. Bornstein J., Bentley J., Bösze P. et al. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet. Gynecol.* 2012; 120(1): 166–72. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c
4. Park K.J. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification. *Histopathology.* 2020; 76(1): 112-127. Doi: 10.1111/his.13995.
5. Бебнева Т.Н., Петренко С.И. под ред. В.Е.Радзинского. Кольпоскопия Атлас. М.; Status Praesens. 2019:18с.
6. Miralpeix E., Solé-Sedeño J., Agramunt S. et al. Role of Chlamydia trachomatis serology in conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019. 147(1):43-48. doi: 10.1002/ijgo.12903.
7. Hamont D.V., Nissen LHC, Siebers A.G. et al. Abnormal cervical cytology in women eligible for IVF. *Hum Reprod.* 2006. 21(9): 2359-63. Doi: 10.1093/humrep/del132.
8. Zacharis K., Messini C.I., Anifandis G. et al. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. *Medicina (Kaunas).* 2018; 27;54(4):50. Doi: 10.3390/medicina54040050.
9. Souho T., Benlemlih M., Bennani B. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review. *PLoS One.* 2015. 18; 10(5). Doi: 10.1371/journal.pone.0126936.

References

1. Nayar R., Wilbur D.C., eds. The Bethesda system for reporting cervical cytology: definitions, criteria, and explanatory notes. New York: Springer; 2015
2. S.I. Rogovskaya. Practical Colposcopy. 5th edition revised and enlarged. Moscow: Geotar-Media. 2019;90:118p.
3. Bornstein J., Bentley J., Bösze P. et al. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy.

Obstet. Gynecol. 2012; 120(1): 166–72. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318254f90c

4. Park K.J. Cervical adenocarcinoma: integration of HPV status, pattern of invasion, morphology and molecular markers into classification. *Histopathology.* 2020; 76(1): 112-127. Doi: 10.1111/his.13995.

5. T.N. Bebnava, S.I. Petrenko. eds. by V.E. Radzinsky. Colposcopy Atlas. Moscow; Status Praesens. 2019:18p.

6. Miralpeix E., Solé-Sedeño J., Agramunt S. et al. Role of Chlamydia trachomatis serology in conservative management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019. 147(1):43-48. doi: 10.1002/ijgo.12903.

7. Hamont D.V., Nissen LHC, Siebers A.G. et al. Abnormal cervical cytology in women eligible for IVF. *Hum Reprod.* 2006. 21(9): 2359-63. Doi: 10.1093/humrep/del132.

8. Zacharis K., Messini C.I., Anifandis G. et al. Human Papilloma Virus (HPV) and Fertilization: A Mini Review. *Medicina (Kaunas).* 2018; 27;54(4):50. Doi: 10.3390/medicina54040050.

9. Souho T., Benlemlih M., Bennani B. Human papillomavirus infection and fertility alteration: a systematic review. *PLoS One.* 2015. 18; 10(5). Doi: 10.1371/journal.pone.0126936.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Дмитриенко Ксения Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, врач акушер-гинеколог второй категории, г. Барнаул.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Молодежная, 9.

E-mail: tishkovakseni@mail.ru

Телефон: +7 (3852) 566-888 656038

Информация об авторах

Игитова Марина Борисовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, г. Барнаул.

656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Попова, 29.

E-mail: igitova-2011@mail.ru

Телефон: +7 (3852) 54-23-60

Дерявкина Римма Сергеевна, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, КГБУЗ Диагностический центр Алтайского края, г. Барнаул.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Комсомольский 75а.

E-mail: tishkovakseni@mail.ru

Поступила в редакцию 10.03.2022

Принята к публикации 12.04.2022

Для цитирования: Дмитриенко К.В., Игитова М.Б., Дерявкина Р.С. Особенности клинико-гистологической характеристики поражения шейки матки у пациенток с бесплодием. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;2(26): 4-11.

Citation: Dmitrienko K.V., Igitova M.B., Deryavkina R.S. Clinical and histological characteristics of cervical lesions in patients with infertility. *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 4-11. (In Russ.)

ДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ МОНИТОРИНГЕ ПЛОДОВ С ПОЗДНЕЙ МАНИФЕСТАЦИЕЙ СИНДРОМА ОГРАНИЧЕНИЯ РОСТА ПЛОДА

Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт, г. Ташкент, Узбекистан

Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А.

Цель: выяснение лонгитудинальных тенденций перехода параметров кровотока от нормальных значений к патологическим при поздней манифестации синдрома ограничения роста плода - от момента постановки диагноза до родоразрешения.

Пациенты и методы: в когорте женщин с одноплодной беременностью и плодами с малой массой для данного гестационного срока проведен продольный анализ изменений пульсационного индекса маточной артерии (UtA-PI), пульсационного индекса пупочной артерии (UA-PI), пульсационного индекса средней мозговой артерии (MCA-PI), а также церебро-плацентарного отношения (CPR). Лонгитудинальные изменения изучались методом Каплана-Мейера. Для сравнения групповых пропорций использовали тест МакНемара. Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета Stata V14.2 (StataCorp LLC). Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$. **Результаты:** была сформирована когорта из 53 женщин, которым в общей сложности было проведено 156 доплерометрических исследований. Обнаружена статистически значимая разница между измерениями MCA-PI (7,5 в сравнении с 18,8%; $P = 0,03$) и CPR (9,4 в сравнении с 36,4%; $P = 0,01$). Остаточная доля нормальных значений UtA-PI, UA-PI, MCA-PI, а также CPR на 40-й неделе гестации была соответственно 96,2 (95% ДИ 81,3-100), 92,4 (95% ДИ 77,3-100), 83 (95% ДИ 67,9-92,4), 43,4% (95% ДИ 33,9-73,5).

Выводы: у плодов с малой массой для данного срока гестации начиная с 37 недели беременности наблюдается прогрессивное ухудшение параметров церебро-плацентарного отношения и вазодилатация средней мозговой артерии. В этой связи оценка церебро-плацентарного отношения, как чувствительного доплерометрического показателя может быть полезной для мониторинга плодов с поздним началом СОРП¹.

Ключевые слова: церебро-плацентарное отношение, срок гестации, доплерометрические показатели.

DOPPLER INDICES IN MONITORING FETUSES WITH LATE ONSET OF INTRAUTERINE FETAL GROWTH RESTRICTION

Tashkent Pediatric Medical Institute, Tashkent, Uzbekistan

Y.G. Rasoul-Zadeh, A.A. Klimashkin

Objective: to study the longitudinal trends in the transformation of blood flow parameters from normal to abnormal values in fetuses with late onset of intrauterine fetal growth restriction - from the moment of diagnosis to delivery.

Patients and methods: We performed longitudinal analysis of changes in uterine artery pulsatility index (UtA-PI), umbilical artery pulsatility index (UA-PI), middle cerebral artery pulsatility index (MCA-PI), and cerebro-placental ratio (CPR) in a cohort of women with singleton pregnancies and small for gestational age fetuses. Longitudinal changes were analyzed by Kaplan-Meier method. The McNemar test was used to compare inter-group proportions. Stata V14.2 package (StataCorp LLC) was used for statistical analysis. p -value less than 0.05 (typically ≤ 0.05) was considered as statistically significant

Results: A cohort of 53 women was formed, and total of 156 Doppler were available for analysis. There was a statistically significant difference between MCA-PI (7.5 vs. 18.8%; $P = 0.03$) and CPR (9.4 vs. 36.4%; $P = 0.01$) indices. The residual proportion of normal values of UtA-PI, UA-PI, MCA-PI, and CPR at 40 weeks of gestation were respectively 96.2 (95% CI 81.3-100), 92.4 (95% CI 77, 3-100), 83 (95% CI 67.9-92.4), 43.4% (95% CI 33.9-73.5).

Conclusions: In fetuses with IUGR, starting from the 37th week of gestation, a progressive deterioration of cerebro-placental ratio and vasodilation of the middle cerebral artery is observed. In this regard, the assessment of the cerebro-placental ratio, as a sensitive Doppler indicator, may be useful for monitoring fetuses with a late onset of IUGR.

Keywords: cerebro-placental ratio, gestational age, Doppler parameters.

1 Примечание редакции: СОРП: Синдром ограничения роста плода – классификация нарушения роста плода, принятая Министерством здравоохранения республики Узбекистан в 2017 году и утвержденная национальными протоколами по акушерству.

Введение

Оценка функции плаценты путем проведения доплерографических измерений пупочной артерии является клиническим стандартом диагностики ранней формы синдрома ограничения роста плода (СОРП) [1, 10]. Доказано, что применение этого стандарта позволяет повысить качество акушерской помощи, оптимизировать исходы беременности, снизить показатели перинатальной смертности [12]. Однако в случаях более часто встречающейся поздней манифестации СОРП, значительная доля развития неблагоприятных исходов беременности возникает у плодов без нарушений кровотока в пупочной артерии. На этом основании можно допустить, что у значительного числа плодов с малым весом для данного гестационного срока (МВГС) хотя и не имеется нарушений кровотока в пупочной артерии, все же присутствует синдром ограничения роста и повышен риск неблагоприятных исходов [16]. В соответствии с данным предположением исследователями были обнаружены доказательства нарушения нейроразвития и нервно-психического развития среди детей, родившихся с малой массой для данного гестационного срока, схожие с нарушениями, описанными у детей, родившихся с синдромом ограничения роста плода [14].

В связи с тем, что исследование кровотока в артерии пуповины не показало значимости в выявлении плодов МВГС, подверженных риску, проводятся исследования, которые позволили бы включить в оценку их состояния бассейны других сосудистых русел. Так, в этом направлении проведены работы по оценке значимости кровотока в маточной артерии (UtA), где показано, что в плане прогнозирования неблагоприятных исходов беременности при позднем развитии СОРП, изменения в доплерометрических параметрах этого сосуда сравнимы с изменениями в артерии пуповины [15].

Продemonстрировано, что сниженный пульсационный индекс средней мозговой артерии сочетается не только с худшими перинатальными исходами, но и с нарушением нервно-психического развития детей [9]. Наконец, в этом плане вызывает интерес дальнейшее изучение церебро-плацентарного отношения (CPR), как показателя, обладающего большей чувствительностью к обнаружению гипоксических изменений в анимальных и клинических моделях [18].

Последовательность изменений доплерометрических индексов при раннем развитии СОРП к настоящему времени описана в довольно большом числе публикаций [13]. При поздней же манифестации синдрома продольные исследования динамики доплерометрических параметров остаются в большом дефиците, хотя получение ясной картины этих изменений необходимо для определения акушерской тактики.

Проведенная нами работа была нацелена на выяснение лонгитудинальных тенденций перехода параметров кровотока от нормальных значений к патологическим при поздней манифестации синдрома ограничения роста плода - от момента постановки диагноза до родоразрешения.

Пациенты и методы

В течение 2020-2021 года была сформирована когорта женщин с одноплодной беременностью и плодами с малой массой для данного гестационного срока. Женщины обращались по поводу рутинного антенатального наблюдения в Городскую Клиническую Больницу №4 им. И. Ирагшева, а также Центр Здоровья Женщин «Laylon» г. Ташкента. Обследовались женщины в третьем триместре беременности (32-37 недель). Критериями для включения в исследование были снижение средних значений пульсационного индекса маточной артерии (UtA-PI) и пульсационного индекса пупочной артерии (UA-PI) до 95-го перцентиля и менее, увеличение пульсационного индекса средней мозговой артерии (MCA-PI), церебро-плацентарного отношения до 5-го перцентиля и более.

В исследование не включались случаи врожденных аномалий, хромосомопатий, инфекционных поражений плода, случаи преэклампсии. Перед включением в исследование пациенткам предоставлялась вся необходимая информация с последующим получением согласия на проведение исследований.

Допплерометрические измерения проводились трансабдоминально на аппарате Samsung-Medison WS80A, оборудованном конвексным датчиком CA2-9A (2-9 МГц). При измерениях учитывалось среднее значение пульсационного индекса правой и левой маточных артерий. Допплерометрические спектры пупочной артерии получали на участке свободной петли пуповины, предпочтительно в средней ее части, оценку кровотока в средней мозговой артерии проводили в ее проксимальной трети, близко к ее истоку во внутренней сонной артерии. Церебро-плацентарное отношение рассчитывалось как отношение MCA-PI/UA-PI. Срок гестации определялся с учетом данных копчико-теменного размера, определяемого в первом триместре беременности. Допплерометрические измерения у каждой беременной проводились по возможности один раз в две недели. Во всех случаях доплерометрия плода проводилась в течение недели до родоразрешения. Показанием к родоразрешению, кроме экстренных акушерских, было повышение UA-PI > 95-го перцентиля на сроках более 37 недель гестации. В остальных случаях проводилась индукция родов на сроках 40±1 неделя.

Лонгитудинальные изменения изучались методом Каплана-Мейера, при котором конечной точкой являлись патологические значения доплерометрических индексов (МСА-PI и CPR < 5-го перцентиля, UA- и UtA-PI > 95-го перцентиля) [7]. Для сравнения групповых пропорций использовали тест МакНемара. Статистическая обработка данных проводилась при помощи пакета Stata V14.2 (StataCorp LLC). Статистически значимыми считались результаты при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Критериям включения соответствовала 61 беременная, однако 8 женщин выбыли из окончательного анализа, так как вес их новорожденных был более 10-го перцентиля согласно индивидуализированным графикам роста плода, разработанным для Узбекистана, и ни у одного из этих новорожденных не наблюдалось каких-либо перинатальных осложнений. Таким образом, для окончательного анализа была сформирована когорта из 53 женщин, которым в общей сложности было проведено 156 доплерометрических исследований.

Среднее количество доплерометрических обследований было 3 (диапазон от 2 до 6). У 37 (69,8%) женщин доплерометрия проводилась более 2 раз. Средний гестационный срок к моменту включения в исследование составил 33,5 недель (Ст. откл. 0,88; диапазон, 32,1 – 35,4), гестационный срок на момент родоразрешения составил 39,2 недель (Ст. откл. 1,2; диапазон, 37,0 – 41,2). Средний интервал между последним эхосканированием и родоразрешением составил 3 дня (диапазон 0-6 дней). В таблице 1 показаны основные клинические характери-

стики когорты женщин и их новорожденных, включенных в исследование.

На рисунке 1 показаны отношения зарегистрированных патологических доплерометрических показателей в момент включения в исследования, а также при последней оценке до родоразрешения. Обнаружено, что частота встречаемости патологических значений UtA-PI (3,8 в сравнении с 7,5%; $P = 0,17$) и значений UA-PI (1,9 в сравнении с 5,7%; $P = 0,34$), полученных в момент включения в исследование и перед родоразрешением, статистически не отличались между двумя промежутками. В то же время, обнаружилась статистически значимая разница между аналогичными измерениями МСА-PI (7,5 в сравнении с 18,8%; $P = 0,03$) и CPR (9,4 в сравнении с 36,4%; $P = 0,01$).

Перед родоразрешением частота встречаемости патологических значений UA-PI была значительно ниже патологических значений МСА-PI (5,7 в сравнении с 18,8%; $P < 0,05$) и CPR (5,7 в сравнении с 26,4 %; $P < 0,01$). Также значительно различались между собой частота патологических значений МСА-PI и CPR (18,8 в сравнении с 26,4%; $P = 0,042$). В когорте не зарегистрировано ни одного случая отсутствия кровотока, либо его реверсного значения в артерии пуповины.

На рисунке 2 показан анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера, отражающий динамику изменений доплерометрических параметров за время проведения исследования и в зависимости от срока беременности. Графики можно интерпретировать как остаточную долю нормальных доплерометрических значений на каждую неделю гестационного срока для каждого из параметров.

Таблица 1

Основные клинические характеристики когорты исследования (n = 53)

Переменная	Среднее $\pm$ Ст. откл. (диапазон), среднее $\pm$ Ст. откл., n (%)
Гестационный срок к моменту включения в исследование (нед.)	33,5 $\pm$ 0,88; (32,1 – 35,4)
Гестационный срок к моменту последнего сканирования (нед.)	37,3 $\pm$ 1,5
Возраст матери (г.)	25,7 $\pm$ 3,8
Первородящие	38 (71,0)
Индукция родов	31 (58,5)
Кесарево сечение	22 (41,5)
Дистресс плода	14 (26,4)
Гестационный срок на момент родоразрешения (нед.)	39,2 $\pm$ 1,2 (37,0 – 41,2)
Вес при рождении (г.)	2461 $\pm$ 151
Перцентильное значение массы тела при рождении	7 $\pm$ 3,2
Оценка по Апгар на 5 минуте < 7	10 (18,9)0
Перевод новорожденного в ОРИТ	13 (24,5)

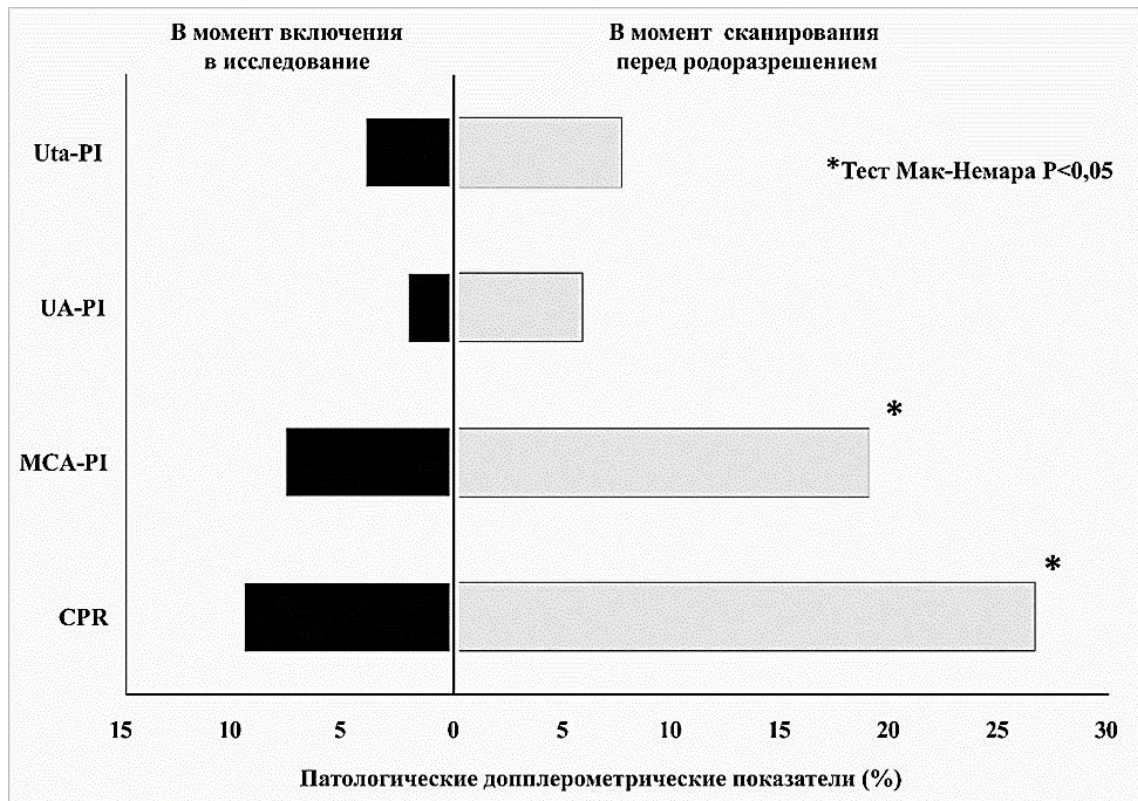


Рисунок 1. Отношения патологических доплерометрических показателей в момент включения в исследования и при последнем сканировании до родоразрешения

Остаточная доля нормальных значений Uta-PI, UA-PI, MCA-PI, а также CPR на 40-й неделе гестации была соответственно 96,2 (95% ДИ 81,3-100), 92,4 (95% ДИ 77,3-100), 83 (95% ДИ 67,9-92,4), 43,4% (95% ДИ 33,9-73,5).

Можно сказать, что на протяжении периода исследования лонгитудинальные тренды UA-PI и Uta-PI показали небольшое и статистически не значимое снижение, а тренды MCA-PI и CPR показали статистически значимую выраженную снижающуюся направленность.

Поздняя манифестация СОРП имеет довольно высокую распространенность, однако до сих пор недостаточно информации о динамике изменений кровотока плода у данной категории пациентов. В нашей работе сделана попытка дополнить информацию по данному вопросу и прослежены лонгитудинальные изменения маточно-плацентарной и плодовой церебральной гемодинамики. Результаты нашей работы с достаточной вероятностью продемонстрировали, что основные фетоплацентарные показатели кровотока и соответствующие широко используемые доплерометрические индексы не претерпевают значимых изменений на протяжении беременности, и в этой связи крайние патологические значения кровотока в маточной артерии и артерии пуповины выявляются достаточно редко. С другой стороны, выявлены значительные изменения таких показателей, как пульсационный индекс средней мозговой артерии и церебро-плацентарное отношение.

Динамика этих показателей изменялась с 35 недели и вплоть до родоразрешения. На наш взгляд это является доказательством предположения, что наибольшую значимость при обследовании плодов с малой массой для данного гестационного срока на поздних этапах гестации имеют не показатели маточно-плацентарной гемодинамики, а показатели мозгового кровотока плода, обладающие большей чувствительностью в выявлении случаев высокого риска неблагоприятных перинатальных исходов.

В целом можно сказать, что результаты нашей работы согласуются с данными исследователей, проводивших изучение этого вопроса ранее. При сравнении наших результатов с данными опубликованных продольных исследований изменений гемодинамических параметров у плодов с ранней манифестацией СОРП можно отметить различие в паттернах изменений доплерографических индексов кровотока пупочной артерии. При раннем развитии СОРП регистрация изменений кровотока в пупочной артерии является основой диагностики, причем вслед за изменениями в этом сосуде можно наблюдать развитие эффекта сохранения головного мозга «brain sparing effect» [8]. Однако, как удалось показать в нашем исследовании, показатели кровотока в пупочной артерии остаются в пределах нормы у большинства плодов с СОРП, несмотря на появление эффекта сохранения головного мозга в 20% случаев.

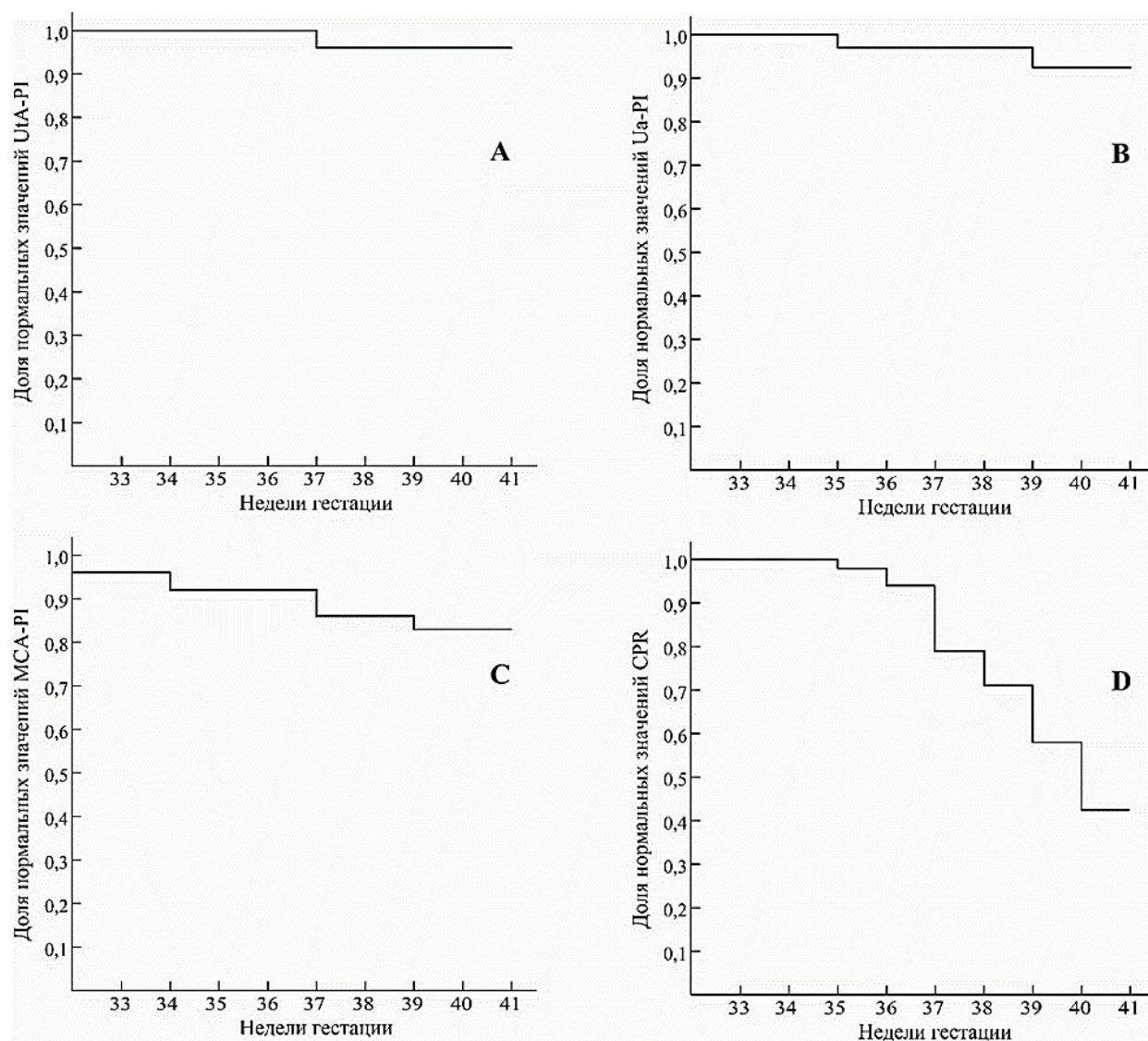


Рисунок 2. Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера, отражающий динамику изменений доплерометрических параметров за время проведения исследования и в зависимости от срока беременности (A- UtA-PI; B-UA=PI; C-MCA-PI; D-CPR)

В одном из исследований, посвященных изучению СОРП с поздней клинической манифестацией и патологическими изменениями в пупочной артерии, авторы показали, что вероятность наступления быстрого и критического ухудшения гемодинамики весьма мала [4].

При изучении кровотока в маточной артерии некоторые авторы показывают, что прогрессирующие изменения его показателей, коррелирующие с перинатальными исходами, характерны для второго триместра беременности, но в третьем триместре у плодов с малой массой для данного гестационного срока изменений показателей кровотока почти не регистрируется. То же самое можно сказать и о кровотоке в пупочной артерии [5].

Говоря о результатах изучения церебрального кровотока плода, можно отметить, что наши данные созвучны с данными более ранних работ других авторов, оценивающих доплерометрические показатели плодов с ранним началом

СОРП, где сообщалось, что изменения церебро-плацентарного отношения регистрируются раньше, чем изменения MCA-PI [2].

Это может быть связано с тем, что на церебро-плацентарное отношение влияет повышение индекса UA-PI и снижение индекса MCA-PI. Несмотря на то, что MCA-PI обладает меньшей чувствительностью, предполагается, что этот индекс более специфичен [3]. В клиническом контексте продольного наблюдения это означает, что снижение CPR предшествует снижению MCA-PI, что должно вызвать настороженность клинициста о скорой вероятности развития эффекта сохранения головного мозга.

Результаты нашей работы могут иметь отношение и к некоторым иным клиническим аспектам. Во-первых, поскольку от момента постановки диагноза МВГС до родоразрешения не отмечалось ухудшений индексов маточной и пупочной артерий, проведение серийного мониторинга таких беременных может иметь

небольшое практическое значение. В одной из публикаций показано, что проведение оценки кровотока пупочной артерии с частотой один раз в две недели в сравнении с проведением доплерометрии дважды в неделю сочеталось с меньшим числом индукций родов и не имело влияния на перинатальные исходы [6].

Результаты нашей работы также некоторым образом указывают на то, что серия изолированных оценок кровотока в пупочной и маточных артериях может не иметь каких-либо клинических преимуществ. С другой стороны, следует учитывать, что при оценке плодов с СОРП на поздних гестационных сроках чрезмерная фокусировка внимания только на этих сосудах может быть потенциально опасной, поскольку получение нормальных результатов может дать ложную уверенность в благополучии плода.

Во-вторых, оценка кровотока головного мозга плода, по-видимому, представляет собой весьма чувствительный параметр выявления плодов с поздним началом СОРП, имеющих повышенный риск неблагоприятных перинатальных исходов.

Кроме того, вероятно, что доплерометрия сосудов головного мозга плода при СОРП способна идентифицировать случаи с наиболее высоким риском неблагоприятных исходов нервно-психического развития [9].

В сравнении с доплерометрией пупочной артерии оценка кровотока в МСА хотя и обладает лучшей прогностической значимостью, но не способна выявить достаточное количество плодов с риском неблагоприятных перинатальных исходов. С другой стороны, в периодической литературе растет количество публикаций, подтверждающих, что церебро-плацентарное отношение в сравнении с доплерометрией средней мозговой и пупочной артерий является более ранним и более чувствительным предиктором неблагоприятных плодовых исходов, причем это положение может быть правомочно как для легких [17], так и для тяжелых форм СОРП [11]. Результаты нашей работы поддерживают применение церебро-плацентарного отношения в качестве важного параметра мониторинга плода при позднем развитии СОРП.

В заключении можно отметить, что у плодов с малой массой для данного срока гестации чаще всего не отмечается нарушений кровотока в маточной и пупочной артериях, но по нашим данным, начиная с 37 недели гестации наблюдается прогрессивное ухудшение параметров церебро-плацентарного отношения в 24% случаев, вазодилатация средней мозговой артерии в 14% случаев. В этой связи представляется целесообразным изолированное использование доплерографических индексов кровотока пупочной артерии в качестве основы монито-

ринга плодов с поздним началом СОРП. На наш взгляд, более полезной в этом плане является оценка церебро-плацентарного отношения, как более чувствительного доплерометрического показателя.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References:

1. Antepartum Fetal Surveillance: ACOG Practice Bulletin, Number 229. *Obstet Gynecol.* Jun 1. 2021;137(6):e116-e127.
2. Aiob A., Toma R., Wolf M., et.al. Cerebroplacental ratio and neonatal outcome in low-risk pregnancies with reduced fetal movement: A prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* X. Apr. 2022; 14: 100-146.
3. Conde-Agudelo A., Villar J., Kennedy S. H., et.al. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Oct. 2018; 52(4): 430-441.
4. Cruz-Martinez R., Savchev S., Cruz-Lemini M., et.al. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Mar. 2015; 45(3): 273-8.
5. Damhuis S. E., Ganzevoort W., Gordijn S. J. Abnormal Fetal Growth: Small for Gestational Age, Fetal Growth Restriction, Large for Gestational Age: Definitions and Epidemiology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* Jun. 2021; 48(23): 267-279.
6. Figueras F., Caradeux J., Crispi F., et.al. Diagnosis and surveillance of late-onset fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* Feb. 2018; 218(2s.): s790-S802.e1.
7. Gómez O., Figueras F., Fernández S., et.al. Reference ranges for uterine artery mean pulsatility index at 11-41 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Aug. 2008; 32(20): 128-32.
8. Kirlangic M. M., Sahin E., Madendag Y., et.al. The role of the brain-sparing effect of growth-restricted fetuses in newborn germinal matrix/intraventricular hemorrhage. *J Perinat Med.* Jan 27. 2022; 50(1): 93-99.
9. Meher S., Hernandez-Andrade E., Basheer S. N., et.al. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* Oct. 2015; 46(4): 398-404.
10. Melamed N., Baschat A., Yinon Y., et.al. FIGO (international Federation of Gynecology and obstetrics) initiative on fetal growth: best practice advice for screening, diagnosis, and management of fetal growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* Mar. 2021; 152 Suppl 1, № Suppl 1: 3-57.

11. Moawad E. M. I., Tammam A. S. F., Mosaad M. M., et.al. Evaluating the predictive value of fetal Doppler indices and neonatal outcome in late-onset preeclampsia with severe features: a cross-sectional study in a resource-limited setting. *BMC Pregnancy Childbirth*. May 1. 2022; 22(1): 377.

12. Moraitis A. A., Bainton T., Sovio U., et.al. Fetal umbilical artery Doppler as a tool for universal third trimester screening: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy. *Placenta*. May. 2021; 108: 47-54.

13. Pels A., Beune I. M., van Wassenaer-Leemhuis A. G., et.al. Early-onset fetal growth restriction: A systematic review on mortality and morbidity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. Feb. 2020; 99(2):153-166.

14. Sadat Tabatabaie R., Dehghan N., Mojibian M., et.al. The relationship between postnatal hypoglycemia and umbilical artery Doppler ultrasonography in neonates with intrauterine growth restriction: A longitudinal follow-up study. *Int J Reprod Biomed*. Mar. 2022; 20(2):137-144.

15. Tian Y., Yang X. A Review of Roles of Uterine Artery Doppler in Pregnancy Complications. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 813-343.

16. Tolu L. B., Ararso R., Abdulkadir A., et.al. Perinatal outcome of growth restricted fetuses with abnormal umbilical artery Doppler waveforms compared to growth restricted fetuses with normal umbilical artery Doppler waveforms at a tertiary referral hospital in urban Ethiopia. *PLoS One*. 2020; 15(6): e0234810.

17. Villalaín C., Herraiz I., Quezada M. S., et.al. Fetal Biometry and Doppler Study for the Assessment of Perinatal Outcome in Stage I Late-Onset Fetal Growth Restriction. *Fetal Diagn Ther*. 2018; 44(4): 264-270.

18. Vollgraff Heidweiller-Schreurs C. A., De Boer M. A., Heymans M. W., et.al. Prognostic accuracy of

cerebroplacental ratio and middle cerebral artery Doppler for adverse perinatal outcome: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. Mar. 2018; 51(3): 313-322.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Климашкин Алексей Александрович, доктор философии по медицинским наукам (PhD), ассистент кафедры акушерства и гинекологии, детской гинекологии Ташкентского Педиатрического Медицинского Института, г. Ташкент, Узбекистан

E-mail: aleks.klimashkin@mail.ru

Тел.: 90 168 36 61

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-1412-4173>

Информация об авторах

Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, детской гинекологии Ташкентского Педиатрического Медицинского Института, г. Ташкент, Узбекистан

E-mail: y_ras@mail.ru

Тел.: 90 186 20 85

ORCID iD <https://orcid.org/0000-0002-6847-7257>

Поступила в редакцию 30.03.2022

Принята к публикации 17.04.2022

Для цитирования: Расуль-Заде Ю.Г., Климашкин А.А. Допплерометрические параметры при мониторинге плодов с поздней манифестацией синдрома ограничения роста плода. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;2(26): 12-18.

Citation: Rasoul-Zadeh Y.G., Klimashkin A.A. Doppler indices in monitoring fetuses with late onset of intrauterine fetal growth restriction. *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 12-18. (In Russ.)

УДК 616.61-008.64:616.127-005.8-089

DOI 10.31684/25418475_2022_2_19

ОСТРАЯ ДИСФУНКЦИЯ ПОЧЕК - МАРКЕР НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА И ЧРЕСКОЖНЫМИ КОРОНАРНЫМИ ВМЕШАТЕЛЬСТВАМИ

Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул

Демчук О.В., Сукманова И.А.

Цель: изучить роль острого почечного повреждения, а также лабораторные маркеры повторных сердечно-сосудистых событий и биомаркеры острого почечного повреждения у пациентов с инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами.

Материалы и методы: исследовано 166 пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) и выполненными ЧКВ (чрескожными коронарными вмешательствами). 2 группы пациентов: с острым повреждением почек (ОПП) (n=91) и без него (n=50), группа контроля 25 человек. Выполнялись стандартный общеклинический и биохимический анализы крови с оценкой уровня СРБ, маркеров некроза миокарда, натрийуретического пептида (NTproBNP), микроальбуминурии (МАУ). В обеих группах рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по СКД-EPI формуле. Повышение сывороточного креатинина на 26,5 мкмоль/л и более в течение первых 3-х суток от значения при поступлении, было поводом для исследования в моче уровня молекулы КИМ-1 (Kidney Injury Molecule-1) и ИЛ-18 (интерлейкин 18) на 3-и и 14-е сутки от госпитализации. Всем больным выполнено стентирование инфаркт-зависимой артерии. Через 1 год после выписки по поводу острого коронарного события проводились повторные осмотры пациентов с оценкой частоты повторных сердечно - сосудистых событий.

Результаты: уровень креатинина среди групп при поступлении статистически значимо не различался, но было достоверное снижение фильтрационной функции почек у пациентов группы с ОПП. На третьи сутки отмечался рост креатинина в первой группе пациентов со снижением СКФ. Уровень КИМ-1 и ИЛ-18 на 3-й день госпитализации в первой группе был значимо выше, чем соответствующий показатель второй группы. Также у пациентов с ОПП выявлено достоверное повышение уровня NtproBNP и МАУ в раннем периоде повреждения почек. При изучении корреляционных связей между изученными показателями пациентов группы ИМ и ОПП, уровень МАУ коррелировал с СРБ и креатинином, оцененным на 3-и сутки госпитализации. Также положительная статистически значимая корреляционная связь выявлена между КИМ-1 и ИЛ-18, КИМ-1 и ИЛ-18 с уровнем сывороточного креатинина на 3-и сутки госпитализации, NtproBNP и уровнем МАУ. В ходе наблюдения за пациентами через год после выписки в группе с ОПП достоверно чаще выявлены такие повторные коронарные события, как нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда, а также прогрессирование ХСН.

Заключение: Из приведенных расчетов можно предположить наличие взаимосвязи между уровнем молекулы КИМ-1, креатинина и СКФ с показателями прогноза ССЗ. Полученные данные свидетельствуют о возможном влиянии острой почечной дисфункции на дальнейший исход пациентов с ИМ и частоту повторных сердечно-сосудистых событий.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острое почечное повреждение, маркеры прогноза, коронарные события, чрескожные вмешательства.

ACUTE RENAL DYSFUNCTION IS A MARKER OF POOR PROGNOSIS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION AND PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS

Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul

Demchuk O.V., Sukmanova I.A.

Aim: to study the role of acute kidney injury, as well as laboratory markers of recurrent cardiovascular events and biomarkers of acute kidney injury in patients with myocardial infarction and percutaneous coronary interventions.

Materials and methods: 166 patients with myocardial infarction (MI) and performed PCI (percutaneous coronary interventions) were studied. 2 groups of patients: with acute kidney injury (AKI) (n=91) and without it (n=50), the control group of 25 people. Standard general clinical and biochemical blood tests were performed to assess the level of CRP, markers of myocardial necrosis, natriuretic peptide (NTproBNP), microalbuminuria (MAU). In both groups, the glomerular filtration rate (GFR) was calculated using the CKD-EPI formula. An

increase in serum creatinine by 26.5 mmol/l or more from the value at admission was the reason for the first 3 days, on the 3rd and 14th days after hospitalization to measure the level of the KIM-1 molecule (Kidney Injury Molecule-1) and IL-18 (interleukin 18) in urine. All patients underwent stenting of the infarct-dependent artery. After 1 year after discharge for an acute coronary event, repeated examinations of patients were performed with an assessment of the frequency of repeated cardiovascular events.

Results: creatinine levels did not differ statistically significantly among the admission groups. On the third day, there was an increase in creatinine in the first group of patients with a decrease in GFR. The level of KIM-1 and IL-18 on the third day of hospitalization in the first group was significantly higher than the corresponding indicators in the second group. Also, patients with AKI showed a significant increase in the levels of NTproBNP and MAU in the early period of kidney damage. When studying the correlations between the study indicators of patients in the MI and AKI groups, the level of MAU correlated with CRP and creatinine assessed on the third day of hospitalization. Also, a positive statistically significant correlation was found between KIM-1 and IL-18, KIM-1, and IL-18 with serum creatinine levels on the third day of hospitalization, NTproBNP and MAU levels. During the follow-up of patients year after discharge in the group with AKI, repeated coronary events, such as unstable angina and myocardial infarction, as well as the progression of CHF, were significantly more often detected.

Conclusion: From the above calculations, it can be assumed that there is a relationship between the level of the KIM 1 molecule, creatinine and GFR with indicators of the prognosis of CVD. The findings indicate the likely impact of renal dysfunction, including AKI, for the further prognosis of patients with MI.

Keywords: myocardial infarction, acute kidney injury, prognosis markers, coronary events, percutaneous interventions.

Список сокращений: ИЛ-18 – интерлейкин 18, ИМ – инфаркт миокарда, КИМ-1 - Kidney Injury Molecule-1, МАУ – микроальбуминурия, NTProBNP - натрийуретический пептид, ОПП – острое почечное повреждение, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания. ЧКВ-чрескожные коронарные вмешательства.

Введение

Большая распространенность острого коронарного синдрома (ОКС) и зачастую его неблагоприятный исход, делает проблему актуальной во всем мире [1]. Коронароангиография (КАГ) на сегодняшний день является значимым и самым распространенным методом диагностики ОКС с возможным одномоментным эндоваскулярным лечением [2,8]. Применение данного метода, к сожалению, имеет ряд ограничений, одним из которых является острое почечное повреждение (ОПП), учитывая выведение йодоконтрастного вещества почками. По результатам одного из метаанализов, в который включены данные двадцати пяти исследований с участием 254408 взрослых (55150 с ОПП), было выявлено, что ОПП было ассоциировано с повышением риска сердечно-сосудистой смертности на 86% и серьезных сердечно-сосудистых событий на 38%, а также сердечной недостаточности на 58% и конкретно острого инфаркта миокарда на 40% [3]. У пациентов, имеющих ОПП, увеличивается средний койко-день пребывания в стационаре, количество повторных сердечно-сосудистых событий, в том числе в отдаленном периоде наблюдения [4]. Определение функции почек крайне важно у пациентов с ОКС, которая определяется по уровню сывороточного креатинина. Данный рутинный метод не всегда является достоверным, т. к. между истинным повреждением почек и повышением креатинина возможна 24-48 часовая задержка

[3]. В результате этого ОПП долгое время остается бессимптомным, приводя к необратимым последствиям [5,6,7]. Все вышесказанное определяет необходимость дальнейшего изучения прогностического значения острого почечного повреждения у пациентов с ИМ и ее доклинического определения [9].

Цель исследования: изучить влияние острой дисфункции почек на прогноз у пациентов с инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами.

Материалы и методы

Пациенты, соответствующие критериям включения в исследование, получали лечение в условиях Алтайского краевого кардиологического диспансера. В исследование включено 166 пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST после выполненного ЧКВ в возрасте от 34 до 79 лет. Средний возраст пациентов $61,1 \pm 0,9$ лет. Пациенты были разделены на 2 группы: первую группу составили 91 пациент 66 (72%) мужчин и 25 (27%) женщин в возрасте $61,8 \pm 1,1$ год после выполненного ЧКВ и наличием признаков острого повреждения почек. Во вторую группу включено 50 пациентов с инфарктом миокарда после ЧКВ, не имеющих признаков ОПП, средний возраст которых $60,6 \pm 1,6$ лет, 35 (70%) мужчин и 15 (30%) женщин. Третья группа - группа контроля, которую составили 25 добровольцев, не имеющих ОКС, ХБП и другой органической патологии, сред-

ний возраст пациентов данной группы $48,3 \pm 2,8$ лет. Проведение клинического исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России. Всеми пациентами было подписано одобренное локальным этическим комитетом добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 до 80 лет с ОИМ, после проведенного ЧКВ, как минимум инфаркт-зависимой артерии. Критериями исключения были: пациенты в возрасте старше 80 лет, наличие сахарного диабета, активный онкологический процесс, анемия тяжелой степени тяжести, системные заболевания, активный воспалительный процесс, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) выше IIb стадии. Диагностика инфаркта миокарда основывалась на основании четвертого универсального определения (ESC/ACC/AHA/WHF (2018 г) [7].

У всех исследуемых пациентов тщательно проводился сбор анамнеза, детализация жалоб. Исследовались общеклинический и биохимический анализы крови с определением глюкозы, мочевой кислоты, С-реактивного белка (СРБ), маркеров некроза миокарда (тропонин I), натрийуретического пептида (NTProBNP), микроальбуминурии (МАУ). При поступлении определялась СКФ по формуле CKD-EPI (KDIGO 2012г.) [8]. Повышение сывороточного креатинина (более чем на $26,5 \text{ ммоль/л}$) от исходного значения было поводом в течение первых 3-х суток, на 3-и и 14-е сутки для исследования общего анализа мочи методом конкурентного иммуноферментного анализа на уровень молекулы КИМ-1 (Kidney Injury Molecule-1) набором ELISA фирмы EnzoLife Scientific и ИЛ-18 набором ELISA фирмы Bender Medsystems [5]. Из инструментальных методов обследования проводилась запись электрокардиограммы в 12 отведениях, Эхокардиография (ЭХОКГ) с оценкой размеров полостей, ФВ проводилась на аппарате УЗИ «Siemens Acuson Antares» (Германия, 2011г.). Селективная коронароангиография осуществлялась бедренным или радиальным доступом с использованием ангиографа Innova 3100 (General Electric, США), всем было выполнено стентирование инфаркт-зависимой артерии (ИЗА). Для проведения КАГ использовали низкоосмолярный контраст Ультравист 370, средний объем которого составлял $163,7 \pm 4,2$ у пациентов группы с ОПП и $161,7 \pm 3,2$ мл группы без ОПП.

Повторный анализ жалоб, осмотр пациентов, оценка функции почек, ЭХОКГ, СМЭ-КГ, повторных сердечно-сосудистых событий и исходов ОПП, осуществлялся через год после выписки из АККД в условиях поликлиники АККД. Было осмотрено 125 (88,6%) исследуемых пациентов из первой и второй групп в ка-

бинете восстановительного лечения АККД, 15 больных (10,6%) наблюдались в ЦРБ по месту жительства, но мониторировались консультативно-диагностическим центром ОКС на базе АККД. Летальный исход зафиксирован у одного пациента (0,8%).

Обработка данных. Статистические расчеты были проведены с помощью статистических пакетов STATISTICA 12.0 корпорации Stat Soft (США). Для оценки типа распределения признаков использовали критерий Шапиро-Уилка. Для всех количественных признаков производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических ошибок среднего и стандартного отклонения. Непрерывные величины были выражены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое и m – стандартная ошибка среднего. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05. Определялся критерий Пирсона Хи-квадрат и достигнутый уровень статистической значимости этого критерия. Взаимосвязь между количественными признаками проводилась с помощью корреляционного анализа по Спирмену [6].

Результаты

По большинству клинико-анамнестических показателей достоверных различий между пациентами первой и второй групп не выявлено (табл. 1).

По возрасту и полу группы также были сопоставимы $64,6 \pm 1,1$ и $59,9 \pm 5,2$, $p=0,102$.

При оценке частоты госпитальных осложнений инфаркта миокарда, среди пациентов с ОПП левожелудочковая недостаточность на уровне KILLIP II встречалась чаще, чем в группе пациентов без ОПП 33 (36,2%) против 7 (14%) ($p=0,005$). Также значительно чаще у пациентов первой группы, чем в группе сравнения наблюдались нарушения ритма - пароксизмы фибрилляции предсердий 14 (15,3%) против 1 (2%) ($p=0,014$) (табл. 2).

Среди биохимических показателей сывороточный креатинин между группами при поступлении в стационар статистически не различался (табл.3), однако, имелось различие по исходной СКФ между группами, что свидетельствует о возможной субклинической стадии ОПП. На третьи сутки госпитализации было выявлено значимое повышение уровня креатинина у пациентов, включенных в группу ОПП в сравнении с группой без нарушений функции почек. Таким образом, в первой группе, снижение функции почек происходило до $51,8 \pm 1,7 \text{ мкмоль/л}$, во второй группе $90,2 \pm 2,4$, ($p<0,001$). Через 14-й день от момента поступления, была динамика уровня креатинина. У больных с ОИМ и ОПП повышение сывороточного креатинина было достоверно выше, чем во вто-

рой $98,6 \pm 2,8$ и $75,8 \pm 1,5$, ($p=0,001$). Статистически значимые различия между первой и второй группами наблюдались по уровню NTproBNP, МАУ и тропонину I $1733,4 \pm 286,1$ и $660,4 \pm 67,4$ ($p=0,005$) и $32,2 \pm 6,0$ и $11 \pm 2,2$ ($p=0,001$), $13,7 \pm 1,7$ и $12,1 \pm 1,6$ ($p=0,001$) соответственно. В ОАМ, исследуемом на 3-й день от поступления, уро-

вень молекулы КИМ-1 группы ОПП превышал соответствующий показатель второй группы: $1990,9 \pm 147,6$ против $1269,8 \pm 126,1$ ($p=0,001$) соответственно. Уровень ИЛ-18 в группе с острым почечным повреждением также превышал аналогичный показатель группы без ОПП: $168,0 \pm 12,9$ против $114,9 \pm 11,5$ ($p=0,008$) (табл. 3).

Таблица 1

Клинико-anamnestическая характеристика обследованных пациентов

Показатель		Пациенты с ОИМ с наличием ОПП, n=91	Пациенты с ОИМ без ОПП, n=50	p
Общее количество (n)		91	50	
Пол	Ж	25 (27,4%)	14 (28%)	0,947
	М	66 (72,5%)	36 (72%)	0,947
Средний возраст, лет		$64,6 \pm 1,1$	$60,6 \pm 1,6$	0,107
ОИМпST		63 (69,2%)	32 (64%)	0,526
ОИМбпST		28 (30,7%)	18 (34,6%)	0,526
ИМ в анамнезе		20 (21,9%)	8 (16%)	0,395
ТЛТ	Догоспитально	16 (17,5%)	14 (28%)	0,148
	Госпитально	12 (13,1%)	5 (10%)	0,578
ЧТКА в анамнезе		12 (13,1%)	5 (10%)	0,578
Аорто-коронарное шунтирование		2 (2,1%)	1 (2%)	0,938
ГБ		87 (95,6%)	44 (88%)	0,092
ФП (постоянная форма)		4 (4,3%)	1 (2%)	0,462
ФП (пароксизмальная форма)		6 (6,5%)	3 (6%)	0,890
ХСН стадии	ХСН 0 ст	25 (27,4%)	13 (26%)	0,850
	ХСН I ст	51 (56%)	32 (64%)	0,358
	ХСН IIa ст	15 (16,4%)	5 (10%)	0,291

Примечание: ТЛТ - Тромболитическая терапия, ФП - фибрилляция предсердий, Р - уровень статистической значимости. n - выборка, ОИМпST - острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, ОИМбпST - острый инфаркт миокарда без подъема сегмента ST, ТЛТ - тромболитическая терапия, ГБ - гипертоническая болезнь, ФП - фибрилляция предсердий, ХСН - хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 2

Осложнения ИМ у пациентов первой и второй групп

Осложнения ОИМ за период госпитализации		Пациенты с ОИМ с наличием ОПП, n=91	Пациенты с ОИМ без ОПП, n=50	P
KILLIP	I	37 (40,6%)	38 (76%)	0,001
	II	33 (36,2%)	7 (14%)	0,005
	III	9 (9,8%)	1 (2%)	0,081
	IV	12 (13,1%)	4 (8%)	0,353
Нарушения ритма и проводимости	ФП	14 (15,3%)	1 (2%)	0,014
	ЖТ	10 (10,9%)	7 (14%)	0,599
	НЖТ	16 (17,5)	8 (16%)	0,811
	АВ-блокада 2,3 ст.	4 (4,3%)	2 (4%)	0,911
	Дисфункция синусового узла	3 (3,2%)	2 (4%)	0,829

Примечание: KILLIP - классификация острой сердечной недостаточности, ЖТ-желудочковая тахикардия, НЖТ - наджелудочковая тахикардия. Р - уровень статистической значимости. n - выборка, ЖТ - желудочковая тахикардия, НЖТ - наджелудочковая тахикардия, ФП - фибрилляция предсердий.

Таблица 3

Сравнительная оценка динамики показателей почечной функции
и маркеров прогноза у обследованных пациентов

Биохимические показатели	Группа I m±SE	Группа II m±SE	P
Креатинин 1, мкмоль/л	82,3±1,9	77,8±1,6	0,712
СКФ 1 по СКД-ЕPI, мл/мин/1,73м2	81,3±1,9	93,8±2,6	0,001
Креатинин 2, мкмоль/л	130,4±3,5	79,2±2,1	0,001
СКФ 2 по СКД-ЕPI, мл/мин/1,73м2	51,8±1,7	90,2±2,4	0,001
Креатинин 3, мкмоль/л /	98,6±2,8	75,8±1,5	0,001
СКФ по СКД-ЕPI, мл/мин/1,73м2	71,6±2,3	92,9±1,9	0,001
СРБ, мг/л	48,4±4,9	38±5,3	0,176
Мочевая кислота, мг/дл	358,0±12,0	351,0±17,7	0,737
NtproBNP, ЕД	1733,4±286,1	660,4±67,4	0,005
Тропонин I нг/мл	13,7 ±1,7	12,1±1,6	0,001
МАУ, мг/л	32,2±6,0	11±2,2	0,001
КИМ-1-1, пг/мл	1990,9±147,6	1269,8±126,1	0,001
ИЛ-18-1, пг/мл	168,0±12,9	114,9±11,5	0,008

Примечание: Креатинин 1-исследование при поступлении, креатинин 2- исследование на 3-й день, креатинин 3- исследование на 14-й день, NtproBNP- натрийуретический пептид, P – уровень статистической значимости, SE – стандартная ошибка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, МАУ - микроальбуминурия ИЛ-18 – интерлейкин 18, КИМ-1 (Kidney Injury Molecule-1).

В первой группе среди пациентов достоверно различались уровни КИМ-1 и ИЛ-18 в зависимости от сроков исследования. На 3-й день госпитализации показатели КИМ- 1 и ИЛ-18 у пациентов с ИМ и ОПП были достоверно выше в сравнении с 14-м днем госпитализации

(табл. 4). Также у пациентов с ОПП, в сравнении с группой без ОПП отмечалось достоверное повышение уровня NtproBNP и МАУ в остром периоде повреждения почек со снижением показателей к 14-му дню заболевания.

Таблица 4

Динамика уровней биомаркеров почечного повреждения и NtproBNP у пациентов первой группы

Биомаркеры	3-й день m±SE	14-й день госпитализации m±SE	P
КИМ-1 пг/мл	1990±147,6	922,5±66,5	0,001
ИЛ-18 день пг/мл	168,0±12,9	84,3±6,1	0,001
NtproBNP, ЕД	1733,4±286,1	987,4±57,3	0,001
МАУ, мг/л	32,2±6,012	13,0 ±2,1	0,001

Примечание: КИМ-1 - Kidney Injury Molecule-1, ИЛ-18 –интерлейкин-18, МАУ – микроальбуминурия, P – уровень статистической значимости. SE – стандартная ошибка.

У пациентов группы с ИМ и ОПП и без ОПП выявлены статистически значимые различия по биохимическим показателям, таким как креатинин, оцененный на 3-и сутки, уровень СРБ, МАУ, NtproBNP. По показателю креатинина и СКФ при поступлении различий между сравниваемыми группами не было.

Среди изученных корреляционных связей между показателями групп, выявлена отрицательная корреляционная связь с СКФ оцененном на 3-и сутки госпитализации и натрийуретическим пептидом ($r = - 0,28$, $p=0,007$),

положительная связь СРБ с натрийуретическим пептидом ($r= 0,39$, $p=0,001$), показатель МАУ коррелировал с СРБ ($r=0,33$, $p=0,001$), креатинином, оцененным на 3-и сутки госпитализации ($r=0,29$, $p=0,009$). Также положительная статистически значимая корреляционная связь выявлена между уровнем КИМ-1 и ИЛ-18 ($r=0,81$, $p=0,001$), КИМ-1 и ИЛ-18 с уровнем креатинина, забранным на 3-и сутки от поступления ($r=0,23$, $p=0,028$) и ($r=0,25$, $p=0,019$), КИМ-1, NtproBNP и уровнем МАУ ($r=0,28$, $p=0,007$) и ($r=0,31$, $p=0,003$) соответственно.

Таблица 5

Сравнительная оценка биохимических показателей у пациентов первой и третьей групп

Биохимические показатели	Группа I m±SE n=91	Группа III m±SE n=43	p
Креатинин 1, мкмоль/л	82,3±1,9	75,8±2,1	0,182
СКФ 1 по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м2	81,3±1,9	86,7±2,9	0,193
Креатинин 2, мкмоль/л	130,4±3,5	70,8±2,3	0,001
СКФ 2 по СКД-ЕРІ, мл/мин/1,73м2	51,8±1,7	96,2±2,7	0,001
СРБ, мг/л	48,4±4,9	8,2±0,9	0,001
NtproBNP, ЕД	1733,4±286,1	272,2±26,3	0,001
МАУ, мг/л	32,2±6,0	9,5±0,8	0,001
КИМ-1-1, пг/мл /	1990,9±147,6	1041,6±69,5	0,001
ИЛ-18-1, пг/мл	168,0±12,9	92,5±5,4	0,005

Примечание: Креатинин 1-исследование при поступлении, креатинин 2- исследование на 3-й день, NtproBNP-натрийуретический пептид, Р – уровень статистической значимости, SE – стандартная ошибка, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок, ИЛ-18 – интерлейкин 18, КИМ-1 (Kidney Injury Molecule-1), МАУ – микроальбуминурия.

Пациенты при выписке получали терапию согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с ОКС [6]. Через год была оценена приверженность к лечению выписанных пациентов с ИМ по различным группам препаратов. Пациенты первой группы чаще, чем второй, принимали пролонгированные нитраты 27 (29,6%) против 6 (12%), ($p=0,017$) соответственно.

В течение 12 месяцев наблюдения от момента выписки пациента из АККД, в группе пациентов с ОИМ и ОПП значительно чаще преобладала нестабильная стенокардия и повторный инфаркт миокарда, также среди данных пациентов встречалось чаще прогрессирование ХСН до IIa стадии.

Таблица 6

Частота повторных сердечно-сосудистых событий через год после выписки у обследованных пациентов

Повторные сердечно-сосудистые события в течение года после выписки	Показатель	Пациенты с ОИМ с наличием ОПП, n=91	Пациенты с ОИМ без ОПП, n=50	P
	Повторный ИМ	15 (16%)	2 (4%)	0,02
	Нестабильная стенокардия	27 (30%)	6 (12%)	0,02
	Прогрессирование ХСН от I стадии к IIa	17 (13%)	2 (4%)	0,014
	Прогрессирование ХСН от IIa до IIb	3 (3%)	0	0,19

Примечание: Р – уровень статистической значимости, n – выборка.

Обсуждение

Из приведенных выше результатов видно, что достоверно большее число осложнений инфаркта миокарда имели пациенты группы с ОПП в виде острой сердечной недостаточности на уровне KILLIP II (33 (36,2%) против 7 (14%) ($p=0,005$)) и фибрилляции предсердий 14 (15,3%) против 1 (2%) ($p=0,014$), что позволяет предположить наиболее тяжелое течение инфаркта миокарда у пациентов с ОИМ и ОПП, т.к. сам по себе ОКС с нестабильной гемодина-

микой, является высоким фактором риска развития ОПП [11]. При поступлении у сравниваемых групп уровень сывороточного креатинина значимо не различался, тогда как на третий день нахождения в стационаре у пациентов первой группы наблюдалось достоверное повышение уровня креатинина, в сравнении с соответствующим показателем второй группы 130,4±3,5 против 79,2±2,1, ($p=0,001$), что определяло диагноз ОПП в соответствии с критериями KDIGO у данных пациентов. Достоверные значимые стати-

стические различия между пациентами первой и второй групп наблюдались и по уровню прогностических маркеров, таких как NTproBNP, МАУ, тропонин I, с преобладанием превалирующих значений данных показателей в группе повреждения почек. Данный факт позволит использовать их в качестве маркеров прогноза при исследуемых патологиях (ОПП и ИМ). При этом выявлено, что у пациентов первой группы, в сравнении с группой без ОПП наблюдалось достоверное повышение уровня NtproBNP и МАУ в остром периоде повреждения почек со снижением показателей к 14-му дню заболевания $1733,4 \pm 286,1$ против $987,4 \pm 57,3$, ($p=0,001$) и $32,2 \pm 6,012$, $13,0 \pm 2,1$, ($p=0,001$), что еще раз свидетельствует о принципиальной взаимосвязи маркеров прогноза ССЗ и острой почечной дисфункции. При изучении биомаркеров ОПП, уровень молекулы КИМ-1 и ИЛ-18, оцененный на 3-й день госпитализации у пациентов первой группы, был статистически значимо выше, чем соответствующие показатели второй группы: $1990,9 \pm 147,6$ против $1269,8 \pm 126,1$ ($p=0,001$) и $168,0 \pm 12,9$ против $114,9 \pm 11,5$ ($p=0,008$) соответственно, вероятно, как следствие острого ишемического повреждения проксимальных канальцев почки в острый период заболевания. К тому же несколько исследований показали, что уровень IL-18 повышенный (от 70 до 300 пг/мл) в сыворотке крови у пациентов с ОКС, имеет прогностическую ценность в отношении наступления смерти и коррелирует со степенью коронарного атеросклероза [12]. При анализе динамики биомаркеров почечного повреждения (КИМ1, ИЛ 18) среди пациентов первой группы, на 3-й день госпитализации показатели были достоверно выше в сравнении с 14-м днем госпитализации $1990 \pm 147,6$ против $922,5 \pm 66,5$, ($p=0,001$) и $168,0 \pm 12,9$ против $84,3 \pm 6,1$ ($p=0,001$) соответственно. Столь раннее повышение данного показателя дает нам основание использовать его в качестве маркера острой дисфункции почек на доклиническом этапе поражения органа, что весьма актуально в современной медицине [13, 14].

При изучении корреляционных связей из приведенных расчетов можно предположить наличие взаимосвязи между уровнем молекулы КИМ 1, ИЛ 18 и креатинина с показателями прогноза ССЗ. Исходя из приведенных данных в исследовании, можно сделать вывод о том, что нарушение почечной функции, в том числе и ОПП влияют на дальнейший прогноз пациентов с ИМ, что подтверждается данными наблюдения за выписанными пациентами в течение года.

При выписке пациенты исследуемых групп были сопоставимы по приему лекарственных препаратов.

Через год пациенты первой группы чаще, чем второй, принимали пролонгированные нитраты 27 (29,6%) против 6 (12%), ($p=0,017$) соответственно, вероятно в связи с большей частотой клинических проявлений ИБС. По другим препаратам достоверного различия не было выявлено.

Через год наблюдения в группе с ОИМ и ОПП наблюдался более неблагоприятный прогноз в сравнении с группой без ОПП по развитию повторных острых коронарных событий и прогрессирования ХСН (нестабильная стенокардия 27 (30%) и 6 (12%), ($p=0,02$), повторный инфаркт миокарда 15 (16%) и 2 (4%), ($p=0,02$), прогрессирование ХСН до Па стадии 17 (13%) и 2 (4%), ($p=0,014$).

Выводы

Из результатов данного исследования видно, что полученные корреляционные связи показателей почечной функции (МАУ, СКФ, КИМ-1) с маркерами прогноза (NTproBNP и СРБ) определяют взаимосвязь острого почечного повреждения с частотой повторных сердечно - сосудистых событий. На практике рекомендовано использовать определение уровней биомаркеров ОПП наряду с традиционной оценкой уровня сывороточного креатинина пациентам с ОИМ, что позволит на более ранних этапах выявлять острое повреждение почек и проводить раннюю профилактику данного состояния, особенно при планируемой коронарографии. В рамках наблюдения в течение 1 года за пациентами с ИМ обеих групп, выявлено, что у пациентов первой группы (с ОПП) чаще встречались повторные коронарные события (нестабильная стенокардия, повторные инфаркты миокарда), что определяет необходимость более детального наблюдения за данной категорией больных, как на стационарном, так и амбулаторном этапе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Сукманова И.А., Танана О.С., Пономаренко И.В., Косоухов А.П. Копептин и биомаркеры воспаления у пациентов с разными вариантами острого коронарного синдрома. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2017;6(4):44-49. doi: [10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49](https://doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49).
2. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction patients presenting with ST-segment elevation. Eur Heart J. 2018; 39 (38):119-77. doi: [10.1093/eurheartj/ehx393](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393).
3. da Veiga GL, da Costa Aguiar Alves B, Perez MM, Raimundo JR, de Araújo Encinas JF, Murad N, Fonseca FLA. Kidney Diseases: The

Age of Molecular Markers. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1306:13-27. doi: 10.1007/978-3-030-63908-2.

4. Yang Y, George K.C, Luo R. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):374. doi: 10.1186 / s12882-018-1161-5.

5. Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В. и др. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Российский кардиологический журнал*. 2014;(8):7-37. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.

6. Lousa I, Reis F, Beirão I, Alves R, Belo L, Santos-Silva A. New Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease Management-A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 22;22(1):43. doi: 10.3390/ijms22010043.

7. Пономаренко И.В., Сукманова И.А. Современные биомаркеры повреждения почек: клиническое и прогностическое значение. *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2017;16(3):168-176. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49.

8. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.

9. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int., (Suppl)*. 2012;2(2):1-164. doi:10.1038/kisup.2012.2.

10. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, Patel C, Qaisar H, Singh V, Khan T, Cheng JS, Asif A, Vachharajani TJ. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018 Jan-Feb;29(1):1-9. doi: 10.4103/1319-2442.225199.

11. Frederik H Verbrugge, Renal function in myocardial infarction: does serum creatinine tells the whole story?, *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, Volume 9, Issue 7, 1 October 2020, Pages 682–683, <https://doi.org/10.1177/2048872619827827>

12. Weiju Sun, Ying Han, Shu Liang, He Zhuang, Jingwen Zhang, Liang Cheng, Lu Fu, Assessment of interleukin-18 on the risk of coronary heart disease, *Medical chemistry*, 10.2174 / 1573406415666191004115128, 16 , 5, (626-634), (2020).

13. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jabłonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 4;18(8):1702. doi: 10.3390/ijms18081702.

14. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, Felker GM, Hernandez AF, O'Connor CM, Sabbiseti VS, Bonventre JV, Wilson FP, Coca SG, Testani JM.

Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation*. 2018 May 8;137(19):2016-2028. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030112. Epub 2018 Jan 19. Erratum in: *Circulation*. 2018 Jun 19;137(25):e853.

References

1. Sukmanova I.A., Tanana O.S., Ponomarenko I.V., Kosoukhov A.P. Copeptin and inflammation biomarkers in patients with different variants of acute coronary syndrome. *Complex problems of cardiovascular diseases*. 2017;6(4):44-49. doi.org/10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49.

2. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018;39(38):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

3. da Veiga GL, da Costa Aguiar Alves B, Perez MM, Raimundo JR, de Araújo Encinas JF, Murad N, Fonseca FLA. Kidney Diseases: The Age of Molecular Markers. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1306:13-27. doi: 10.1007/978-3-030-63908-2.

4. Yang Y, George K.C, Luo R. Contrast-induced acute kidney injury and adverse clinical outcomes risk in acute coronary syndrome patients undergoing percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *BMC Nephrol*. 2018;19(1):374. doi: 10.1186 / s12882-018-1161-5.

5. Moiseev V.S., Mukhin N.A., Smirnov A.V. et al. Cardiovascular risk and chronic kidney disease: strategies for cardio-nephroprotection. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(8):7-37. doi: 10.15829/1560-4071-2014-8-7-37.

6. Lousa I, Reis F, Beirão I, Alves R, Belo L, Santos-Silva A. New Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease Management-A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 22;22(1):43. doi: 10.3390/ijms22010043.

7. Ponomarenko I.V., Sukmanova I.A. Modern biomarkers of kidney damage: clinical and prognostic value. *Heart: Journal for practicing physicians*. 2017;16(3):168-176. doi: 10.17802/2306-1278-2017-6-4-44-49.

8. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S., Chaitman B.R., Bax J.J., Morrow D.A., White H.D; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-269. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.

9. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int., (Suppl)*. 2012;2(2):1-164. doi:10.1038/kisup.2012.2.

10. Hossain MA, Costanzo E, Cosentino J, Patel C, Qaisar H, Singh V, Khan T, Cheng JS, Asif A, Vachharajani TJ. Contrast-induced nephropathy: Pathophysiology, risk factors, and prevention. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2018 Jan-Feb;29(1):1-9. doi: 10.4103/1319-2442.225199.

11. Frederik H Verbrugge, Renal function in myocardial infarction: does serum creatinine tells the whole story?, *European Heart Journal. Acute Cardiovascular Care*, Volume 9, Issue 7, 1 October 2020, Pages 682–683, <https://doi.org/10.1177/2048872619827827>

12. Weiju Sun, Ying Han, Shu Liang, He Zhuang, Jingwen Zhang, Liang Cheng, Lu Fu, Assessment of interleukin-18 on the risk of coronary heart disease, *Medical chemistry*, 10.2174 / 1573406415666191004115128, 16 , 5, (626-634), (2020).

13. Rysz J, Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Jabłonowski Z, Ciałkowska-Rysz A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome. *Int J Mol Sci*. 2017 Aug 4;18(8):1702. doi: 10.3390/ijms18081702.

14. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, Tang WHW, Brisco-Bacik MA, Chen HH, Felker GM, Hernandez AF, O'Connor CM, Sabbisetti VS, Bonventre JV, Wilson FP, Coca SG, Testani JM. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation*. 2018 May 8;137(19):2016-2028. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030112. Epub 2018 Jan 19. Erratum in: *Circulation*. 2018 Jun 19;137(25):e853.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Демчук Ольга Владимировна, врач кардиолог отделения для больных с острым коронарным синдромом, КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул.

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

E-mail: demov88@bk.ru

Тел: 89609587959.

ORCID: 0000-0003-4870-4384

Информация об авторах

Сукманова Ирина Александровна, д.м.н., заведующая отделением для больных с острым коронарным синдромом, КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул.

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

E-mail: vdovinai@yandex.ru

Тел: 8(3852)508930

ORCID: 0000-0002-3903-0552.

Поступила в редакцию 27.02.2022

Принята к публикации 19.03.2022

Для цитирования: Демчук О.В., Сукманова И.А. Острая дисфункция почек - маркер неблагоприятного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;2(26): 19-27.

Citation: Demchuk O.V., Sukmanova I.A. Acute renal dysfunction is a marker of poor prognosis in patients with myocardial infarction and percutaneous coronary interventions. *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 19-27. (In Russ.)

ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ РАБОТНИКОВ ЛОКОМОТИВНЫХ БРИГАД

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Клиническая больница «РЖД-Медицина», г. Барнаул

³Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования МЗ РФ, г. Москва

Пырикова Н.В.¹, Осипова И.В.¹, Антропова О.Н.¹, Иощенко А.В.², Журавлева А.Н.², Горохова С.Г.³

Актуальность. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у работающего населения стоит очень остро, что обусловлено высокими социально-экономическими потерями вследствие преждевременной заболеваемости и смерти лиц трудоспособного возраста.

Цель исследования. Проанализировать факторы риска ССЗ у работников локомотивных бригад, госпитализированных по причине отстранения от работы.

Материалы и методы. Включены в исследование лица мужского пола, машинисты и помощники машинистов локомотивного депо станции Барнаул. Проанализированы случаи госпитализации по причине отстранения от работы в связи с повышением частоты сердечных сокращений и артериального давления в 2016 – 2017 годах, всего 123 человека. Проводили оценку факторов риска ССЗ, психосоциальных факторов, расчет суммарного риска фатальных сердечно-сосудистых событий по шкале SCORE, риска развития сахарного диабета «FINDRISK».

Результаты. У госпитализированных работников частота курения составила 32,5%, чрезмерного употребления алкоголя – 8,9%, низкой физической активности – 57,7%, недостаточного употребления овощей и фруктов – 46,3%, избыточного употребления соли – 15,4%. Выявлена высокая частота кардиометаболических факторов риска: избыточная масса тела и ожирение – 67,5%, абдоминальное ожирение – 68,3%, гиперхолестеринемия – 42,3%, гипергликемия – 10,6%. Высокий риск по шкале SCORE установлен у 8,2%, по шкале FINDRISK – у 11,4%. У лиц молодого возраста чаще, чем у мужчин среднего возраста, встречались курение на 25,0% и чрезмерное употребление алкоголя на 11,3%, избыточная масса тела на 34,3%, реже на 20,8% низкая физическая активность, не выявлено случаев гипергликемии. Вывод. Полученные данные позволяют рационально планировать профилактические мероприятия, в том числе, в условиях стационара.

Ключевые слова: профилактика, сердечно-сосудистые заболевания, факторы риска, работники локомотивных бригад.

ASSESSMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASE RISK FACTORS IN HOSPITALIZED EMPLOYEES OF LOCOMOTIVE CREWS

¹Altai State Medical University, Barnaul

²Russian Railway Medicine Clinical Hospital, Barnaul

³Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

N.V. Pyrikova¹, I.V. Osipova¹, O.N. Antropova¹, A.V. Ioshchenko², A.N. Zhuravleva², S.G. Gorokhova³

Relevance. The problem of cardiovascular diseases (CVD) among the working population is very acute, due to the high socio-economic losses due to premature morbidity and death of people of working age.

The purpose of the study: to analyze the risk factors for CVD in workers of locomotive crews hospitalized due to suspension from work. **Material and methods.**

Included in the study were males, machinists and assistant machinists of the locomotive depot at Barnaul station. We analyzed cases of hospitalization due to suspension from work due to an increase in heart rate and blood pressure in 2016 - 2017, 123 people. We assessed risk factors for CVD, psychosocial factors, calculated the total risk of fatal cardiovascular events on the SCORE scale, and the risk of developing diabetes mellitus «FINDRISK».

Results. Among hospitalized workers, the frequency of smoking was 32.5%, excessive alcohol consumption - 8.9%, low physical activity - 57.7%, insufficient consumption of vegetables and fruits - 46.3%, excessive salt intake - 15.4%. A high frequency of cardiometabolic risk factors was revealed: overweight and obesity - 67.5%, abdominal obesity - 68.3%, hypercholesterolemia - 42.3%, hyperglycemia - 10.6%. High risk on the SCORE scale was found in 8.2%, on the FINDRISK scale - in 11.4%. Young people more often than middle-aged men had been smoking by 25.0% and excessive alcohol consumption by 11.3%, overweight by 34.3%, less often by 20.8% low physical activity, not detected cases of hyperglycemia. **Conclusion.** The data obtained make it possible to rationally plan preventive measures, including in a hospital setting.

Keywords: prevention, cardiovascular diseases, risk factors, locomotive crew workers.

Введение

На сегодняшний день работа на железнодорожном транспорте связана с усовершенствованием технологической среды, высокой интенсивностью трудового процесса, ненормированным рабочим временем, постоянно изменяющимися социально-экономическими характеристиками [1]. Работники локомотивных бригад (РЛБ) во время выполнения трудовых функций испытывают воздействие различных факторов. К таким факторам можно отнести как производственные, так и поведенческие факторы риска (ФР), которые потенцируют действие друг друга и повышают риск развития хронических неинфекционных заболеваний [2]. Вместе с этим, показатели здоровья РЛБ представляют собой важную составляющую безопасности перевозок на железнодорожном транспорте. Временная утрата трудоспособности работников приводит к снижению производительности труда, а заболевания, возникающие у машинистов, можно отнести к “человеческому фактору” и могут быть связаны с увеличением вероятности аварийных ситуаций на железной дороге [3,4].

Медицинское освидетельствование работников транспорта, в том числе, обязательное прохождение предрейсовых медицинских осмотров (ПРМО) является важным условием обеспечения безопасности движения поездов [5,6]. В настоящее время в пунктах ПРМО ОАО «Российские железные дороги» («РЖД») используют автоматизированную систему предрейсовых осмотров (АСПО), которая предназначена для анализа частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления (АД), пульсового АД, вариабельности ритма сердца. С началом использования АСПО отмечено снижение случаев внезапной смерти среди машинистов, однако, проблема возникновения болезней системы кровообращения и их осложнений у данной категории работников остается весьма актуальной [7]. Вопросы усовершенствования профилактических мероприятий, обеспечение оптимального уровня надежности и работоспособности РЛБ, направленных на минимизацию ошибок и травматизма в деятельности машинистов, на сегодняшний день представляют большой научно-практический интерес.

Цель исследования: проанализировать факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у РЛБ, госпитализированных по причине отстранения от работы.

Материалы и методы

Исследование проводилось в коллективе РЛБ станции Барнаул. Критериями включения являлись: профессия машинист и помощник машиниста в возрасте от 20 до 55 лет, мужской

пол, письменное согласие на участие в исследовании. Критерии не включения: симптоматическая артериальная гипертензия (АГ), декомпенсированные хронические заболевания, сахарный диабет (СД), ассоциированные клинические состояния, острые заболевания, отказ от участия в исследовании. Перед включением в исследование все мужчины дали добровольное письменное согласие на участие в исследовании. Исследование выполняется в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации» и принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека», одобрено независимым этическим комитетом АГМУ (№121, 19.09.2012г).

Как известно, в ОАО «РЖД» функционирует система контроля здоровья РЛБ на двух уровнях. Периодически работники проходят врачебно-экспертную комиссию (ВЭК), а перед каждой поездкой - ПРМО, при этом для каждого машиниста и помощника машиниста устанавливаются индивидуальные критерии допуска в рейс по АД и ЧСС [8]. В нашем исследовании проанализированы случаи госпитализации по причине отстранения от работы в связи с повышением ЧСС и АД в 2016 – 2017 годах, всего 123 человека. Машинисты и их помощники отстранялись от работы либо в связи с непрохождением ПРМО, либо по причине отстранения ВЭК.

В данном исследовании проведен анализ профессии (машинист или помощник машиниста) и ФР ССЗ согласно Рекомендациям по кардиоваскулярной профилактике, 2017 [9]. Выявляли ранний анамнез по развитию ССЗ по обеим линиям родства. Курение как ФР учитывался, если мужчина выкуривал 1 и более сигарет в день. Вычисляли индекс курения (ИК) - число сигарет в день $\times$ длительность курения (лет) / 20. Нездоровое употребление алкоголя учитывали, если мужчина употреблял 2 и более стандартных доз алкоголя в день, с указанием предпочитаемого алкогольного напитка.

Оценка привычек питания включала несколько пунктов. Если обследуемый в день съедал менее 400-500 гр овощей или фруктов, или/и более 5 гр соли, данный факт учитывали, как нерациональное питание.

Гиподинамия, или недостаточная физическая активность (ФА) при опросе устанавливалась следующим образом. Если мужчина уделял ФА умеренной интенсивности менее 150 минут в неделю (интенсивной аэробной ФА менее 75 минут в неделю) или каждый день ходил пешком менее 3 км, констатировалась гиподинамия.

Ожирение (в том числе абдоминальное ожирение (АО) или избыточный вес определяли

по данным антропометрии (индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ).

Анализ психосоциального статуса проводился на основании нескольких опросников. Тревога и депрессия оценивались по Госпитальной шкале HADS. Установление хронического психоэмоционального стресса осуществлялось по вопроснику Reeder L.G. [10] (если набирался 1-2 балла – высокий; 2,01-3,0 балла – средний; 3,01-4,0 балла – низкий уровень психосоциального стресса).

Лабораторные анализы: натошак определяли общий холестерин (ОХС), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), глюкозу. Дислипидемия устанавливалась при превышении ОХС и ЛПНП целевых значений в зависимости от категории кардиоваскулярного риска. Гипергликемия определялась при уровне глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л.

Установление АГ осуществлялось по результатам нескольких методов. Офисное АД измерялось при плановых врачебных осмотрах, а также использовались данные суточного мониторингирования АД и домашнего измерения АД, изменения АД при прохождении ПРМО. Работники с установленным диагнозом АГ находились на диспансерном учете с подбором антигипертензивной терапии [9]. В нашем исследовании также проведен анализ офисного АД 130-135/85-89 мм рт. ст., так как общеизвестна большая прогностическая значимость высокого нормального АД. Также учитывалась тахикардия покоя (ЧСС >80 уд/мин).

Для расчета суммарного риска фатальных сердечно-сосудистых событий использовалась шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран с высоким риском. Риск развития СД в течение десяти лет оценивался по «FINDRISK»: сумма баллов ниже 7 – низкий, 7–11 – слегка повышенный, 12–14 – умеренный, 15–20 – высокий, выше 20 – очень высокий.

Статистические методы, использованные в процессе обработки результатов исследования – пакет прикладных программ «STATISTICA 10.0», методы медицинской статистики. При нормальном распределении признака для сравнения средних величин использовался парный критерий Стьюдента. Если распределение отличалось от нормального, использовался W-критерий Вилкоксона. Для оценки связи между двумя переменными вычисляли коэффициент корреляции Спирмена R. Парное сравнение частот проводили с помощью критерия χ^2 Пирсона. Пороговый уровень статистической значимости составлял $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Выполнено исследование, включавшее 123 случая госпитализации РЛБ по причине отстранения от работы, 35 человек (28,5%) –

по причине повышения ЧСС, остальные 88 человек (71,5%) – в связи с превышением АД выше индивидуального допуска к работе. Из 123 человек машинистов было 70,7% (87 человек), помощников машинистов – 29,3% (36 человек). Средний возраст всех обследованных составил $44,5 \pm 9,2$ лет, при этом лиц молодого возраста (18-43 года) было 43 человека (35,0%), среднего возраста (44-60 лет) – 80 человек (65,0%). Отягощенный анамнез по ранним ССЗ выявлен у 3 человек (2,4%).

Известно, что поведенческие ФР вносят большой вклад в возникновение неинфекционных заболеваний, в первую очередь ССЗ. Важным ФР является курение, в России у мужчин оно встречается в 39% случаев, ежегодно умирает более 350 тысяч человек, более половины – от сердечно-сосудистых осложнений [11,12]. По результатам нашего исследования (табл. 1) курение встречалось у 32,5% мужчин, из них индекс курения 10 и более пачка/лет имели 32 человека (80,0%).

По данным эпидемиологических исследований установлены сведения, что любые дозы алкоголя повышают такие показатели, как ИМТ, АД, триглицериды [13]. В нашем исследовании среди РЛБ 12,2% не употребляли алкоголь, превышение допустимых доз алкоголя установлено у 8,9%, предпочтительным напитком оказалось пиво (18,7%).

Одним из ведущих независимых ФР неинфекционных заболеваний является гиподинамия, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, также СД 2 типа [9]. В проведенном нами исследовании гиподинамия встречалась у 57,7% обследованных.

В настоящее время здоровое питание является ведущим направлением в предупреждении ССЗ, поскольку возможно добиться уменьшения смертности на 42% при достаточном употреблении в пищу свежих овощей и фруктов [14]. Наше исследование позволило выявить, что 46,3% РЛБ имеют недостаток овощей и фруктов в своем рационе. Большое число исследований и мета-анализов доказывают связь количества потребления соли и распространенности АГ, ишемической болезни сердца, инсультов, хронической сердечной недостаточности [15]. В нашем исследовании данный ФР встречался у 19 человек (15,4%).

Суммируя и потенцируя действие друг друга, поведенческие ФР обуславливают возникновение кардиометаболических ФР, играющих большое значение в развитии ССЗ и их осложнений [9].

Оценка антропометрических показателей позволила констатировать, что средний ИМТ у мужчин $29,5 \pm 7,9$ кг/м², избыточная масса тела и ожирение выявлены у 67,5% (избыточная

масса тела – 35,8%, ожирение – 31,7%) (рис. 1). Из них ожирение I степени имели 29 человек (23,6%), ожирение II степени – 9 человек (7,3%),

ожирение III степени – 1 человек (0,8%). Средний ОТ определялся на уровне $100,7 \pm 13,2$ см, частота АО составила 68,3%.

Таблица 1

Факторы риска ССЗ у работников локомотивных бригад, отстраненных от работы

Факторы риска ССЗ	Машинисты и помощники машинистов (n=123)	
	абс.	%
Отягощенный ранний семейный анамнез ССЗ	3	2,4
Курение	40	32,5
Низкая физическая активность	71	57,7
Пагубное употребление алкоголя	11	8,9
Не употребляли алкоголь в течение последнего года	15	12,2
Предпочитали пиво	23	18,7
Недостаток овощей и фруктов в рационе	57	46,3
Употребление соли >5 г/сут	19	15,4
Избыточный вес и ожирение	83	67,5
Абдоминальное ожирение	87	68,3
Гиперхолестеринемия	52	42,3
Высокие липопротеиды низкой плотности	59	48,0
Гипергликемия	13	10,6
Уровень психосоциального стресса по опроснику Ридера		
высокий	1	0,8
средний	7	5,7
низкий	115	93,5
Тревога (Т) и депрессия (D) по Госпитальной шкале HADS		
норма Т	123	100
субклиническая Т	0	0
клиническая Т	0	0
норма D	123	100
субклиническая D	0	0
клиническая D	0	0

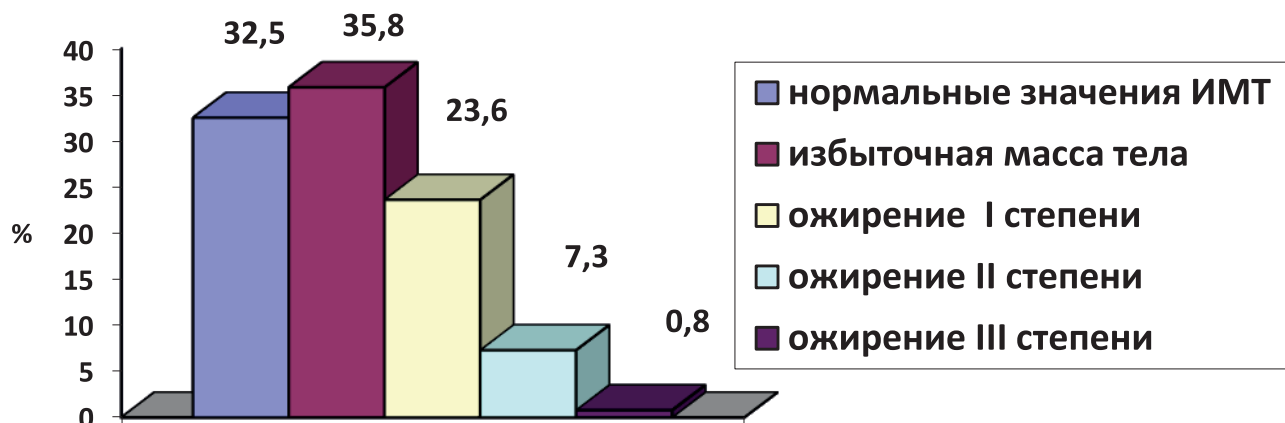


Рисунок 1. Показатели индекса массы тела у работников локомотивных бригад, отстраненных от работы

Среднее значение ОХС по группе составило $5,2 \pm 1,2$ ммоль/л, частота гиперхолестеринемии (ГХС) - 42,3%. Среднее значение уровня ЛПНП составило $3,2 \pm 1,1$ ммоль/л, повышение ЛПНП выше целевых значений установлено у 48,0% РЛБ. Уровень сахара у всех мужчин - $5,5 \pm 0,6$ ммоль/л, гипергликемия натощак выявлена у 10,6%.

Результаты, которые мы получили в данном исследовании, сопоставимы с данными среди РЛБ всех железных дорог Российской Федерации. По результатам этого эпидемиологического проекта курили 36% опрошенных, неправильный режим питания имели около 1/3, 32% не употребляли рекомендуемое количество овощей, ИМТ находился на среднем уровне $26,4 \pm 3,7$ кг/м², у 16% обследованных отмечены признаки ожирения [16]. У работников железнодорожного транспорта с временной утратой трудоспособности, по сравнению с продолжающими работать, были выше в 1,1 раза ИМТ и ОТ, в 1,03 раза уровень холестерина крови, и они в 1,2 раза реже употребляли овощи и фрукты [17]. У мужчин 25-39 лет с АГ, относительно группы без АГ, были достоверно выше ИМТ, уровень холестерина, триглицеридов и ЛПНП [18].

В последнее время психосоциальные факторы рассматриваются как наиболее важные ФР, вносящие свой вклад в развитие ССЗ и смерти от них. Более того, психосоциальные ФР значительно отягощают течение и клинические проявления ССЗ, сильно снижают качество жизни и приверженность к ведению здорового образа жизни и терапии [9]. В представленном исследовании при анализе самооценки по шкале Ридера, среди РЛБ (табл. 1) 93,5% мужчин имели низкий уровень психосоциального стресса, 5,7% - средний уровень стресса, 0,8% (1 человек) - высокий уровень стресса. У всех обследованных значения по шкале «HADS Тревога и Депрессия» были в пределах нормы.

Из всех госпитализированных РЛБ установленную ранее АГ имели 36,6% (45 человек), у 4,1% (5 человек) АГ выявлена впервые. Всем больным была назначена антигипертензивная терапия, на фоне которой 94,0% (47 человек) достигли целевого АД. Офисное АД регистрировалось на уровне $122,0 \pm 10,9 / 81,2 \pm 7,1$ мм рт.ст. У 31,7% госпитализированных АД было в пределах 130-135/85-89 мм рт.ст. (табл. 2).

Таблица 2

Показатели гемодинамики у работников локомотивных бригад, отстраненных от работы

Показатель	Машинисты и помощники машинистов (n=123)	
	абс.	%
офисное САД, мм рт.ст. (M±SD)	122,0±10,9	-
офисное ДАД, мм рт.ст. (M±SD)	81,2±7,1	-
АД 130-135/85-89 мм рт.ст.	39	31,7
офисная ЧСС, уд/мин. (M±SD)	71,5±11,1	-
ЧСС>80 уд/мин	35	28,5

Примечание: САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений

Средние значения офисной ЧСС находились в диапазоне $71,5 \pm 11,1$ уд/мин, при этом тахикардия покоя имела место у 28,5% мужчин (35 человек).

Корреляционный анализ позволил установить прямую связь ЧСС с ОХС ($R=0,23$, $p=0,010480$) и ИК ($R=0,2$, $p=0,023061$); уровня ДАД и глюкозы ($R=0,21$, $p=0,016669$).

У мужчин 40 лет и старше (85 человек) проведена оценка ССР по методике SCORE, при этом категория высокого риска сердечно-сосудистых осложнений выявлена у 8,2% (7 человек), умеренный риск имели 60,0% (51 человек), низкий – 31,8% мужчин (27 человек) (рис. 2).

По данным шкалы FINDRISK в оценке риска развития СД низкий риск имели 43,9% (54 человека), слегка повышенный – 35,8% (44 человека), умеренный – 8,9% (11 человек), высокий риск –

11,4% (14 человек), очень высокого риска не обнаружено.

Далее проанализированы ФР в зависимости от возраста РЛБ (табл. 3), достоверные различия установлены касательно следующих. У лиц молодого возраста чаще, чем у мужчин среднего возраста, встречались курение на 25,0% ($\chi^2=8,02$, $p=0,0046$) и чрезмерное употребление алкоголя на 11,3% ($\chi^2=4,37$, $p=0,0366$). Низкая ФА, наоборот, на 20,8% ($\chi^2=4,96$, $p=0,0259$) преобладала среди РЛБ среднего возраста, чем молодого возраста. Избыточная масса тела на 34,3% ($\chi^2=14,4$, $p=0,0001$) чаще выявлялась у молодых людей, чем в группе среднего возраста, хотя по частоте ожирения и АО различий не выявлено. Гипергликемия натощак не встречалась среди мужчин молодого возраста, в группе среднего возраста ее частота составила 16,3%.

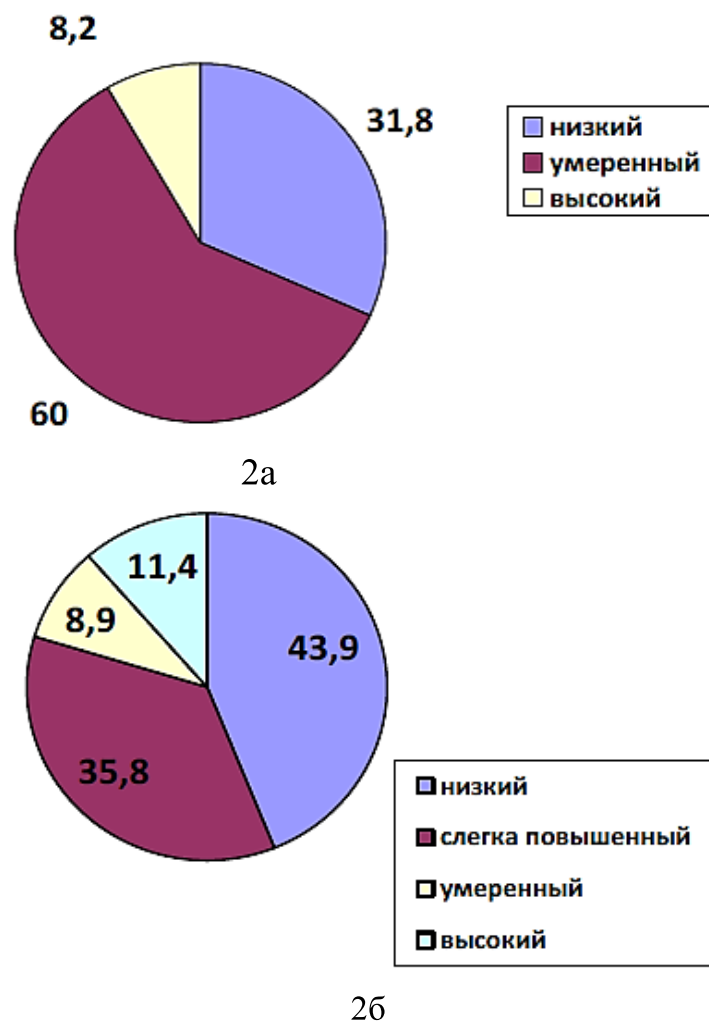


Рисунок 2. Данные суммарного коронарного риска по шкале SCORE (2a) и риска развития сахарного диабета FINDRISK (26) у работников локомотивных бригад, отстраненных от работы (%)

Таблица 3

Факторы риска ССЗ у работников локомотивных бригад, отстраненных от работы, молодого и среднего возраста

Факторы риска ССЗ	Машинисты и помощники машинистов (n=123)			
	Молодой возраст (n=43)		Средний возраст (n=80)	
	абс.	%	абс.	%
Курение	21	48,8	19	23,8*
Низкая физическая активность	19	44,2	52	65,0**
Пагубное употребление алкоголя	7	16,3	4	5,0***
Недостаток овощей и фруктов в рационе	19	44,2	38	47,5
Избыточный вес	25	58,1	19	23,8****
Ожирение	15	34,9	24	30
Абдоминальное ожирение	29	67,4	58	72,5
Гиперхолестеринемия	21	48,8	31	38,8
Высокие ЛПНП	20	46,5	39	48,6
Гипергликемия	0	0	13	16,3
ЧСС >80 уд/мин	13	30,2	22	27,5

Примечание: ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЧСС – частота сердечных сокращений, *p=0,0046,

p=0,0366, *p=0,0259, ****p=0,0001 – статистическая значимость различий показателей.

В процессе трудовой деятельности на работников железной дороги воздействует множество производственных факторов. К наиболее негативным из них можно отнести постоянную готовность к действиям в меняющейся производственной среде, быстрый темп движения, шум, вибрация, монотония во время движения наряду с возможными экстремальными ситуациями, меняющийся и нестабильный микроклимат. Данные факторы в комплексе приводят к возникновению как физиологических, так и патологических сдвигов в функционировании организма, перенапряжению зрительного и слухового аппаратов, вынужденному пребыванию в одной позе, повышению напряженности психоэмоциональной сферы. Среди основных задач железнодорожной медицины на первом месте стоит сохранение здоровья РЛБ, пролонгация медицинской профпригодности работающих и, как следствие, создание условий для безопасности перевозочного процесса. Поэтому своевременная разработка и реализация мер медицинской профилактики в железнодорожной медицине является важнейшим направлением [4, 19]. В период госпитализации создаются благоприятные условия для осуществления профилактических мероприятий – у медицинского персонала есть больше времени и возможностей для проведения профилактического консультирования, а пациент становится более мотивирован к соблюдению рекомендаций по модификации образа жизни. В стационаре железнодорожной больницы г. Барнаула функционирует кабинет профилактики, в котором реализуются профилактические технологии – групповое и индивидуальное профилактическое консультирование с применением междисциплинарного подхода. Такой подход позволяет осуществить полный охват РЛБ профилактическими мероприятиями и повысить их эффективность.

Выводы

1. У госпитализированных работников локомотивных бригад частота курения составила 32,5%, низкая ФА – 57,7%, недостаток в питании овощей и фруктов – 46,3%, избыточное потребление соли – 15,4%, чрезмерное употребление алкоголя – 8,9%, Выявлена высокая частота кардиометаболических ФР: избыточная масса тела и ожирение – 67,5%, абдоминальное ожирение – 68,3%, гиперхолестеринемия – 42,3%, гипергликемия – 10,6%. Высокий кардиоваскулярный риск по шкале SCORE установлен у 8,2%, по шкале FINDRISK – у 11,4%.

2. У лиц молодого возраста чаще, чем у мужчин среднего возраста, встречались курение на 25,0% и чрезмерное употребление алкоголя на 11,3%, избыточная масса тела на 34,3%, реже

на 20,8% низкая ФА, не выявлено случаев гипергликемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Сериков В.В. Социально-психологические и организационные факторы, влияющие на профессиональную деятельность работников локомотивных бригад. Медицина труда и промышленная экология. 2017;7:17-20.
2. Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Калинин М.Р., Гуревич К.Г. Охрана здоровья работников локомотивных бригад. Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2018; (3): 752-762.
3. Королева А.М., Пономарев В.М., Аксёнов В.А. и др. Анализ заболеваемости работников пассажирской железнодорожной службы. XXI век: итоги прошлого и проблемы настоящего плюс. 2018; 7(1): 44-49.
4. Горохова С.Г., Мурасеева Е.В., Пфаф В.Ф. и др. Сравнительный анализ моделей расчета индивидуального суммарного риска ишемической болезни сердца у работников железнодорожного транспорта. Российский кардиологический журнал. 2016; 6(134): 27-33.
5. Федеральный закон "О железнодорожном транспорте в Российской Федерации" от 10.01.2003 N 17-ФЗ (последняя редакция). (Электронный ресурс). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40443/ (дата обращения: 25.01.2021).
6. Федеральный закон "Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации" от 21.11.2011 N 323-ФЗ (последняя редакция). (Электронный ресурс). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (дата обращения: 25.01.2021).
7. Горохова С.Г., Баркан В.С., Гутор Е.М. и др. Оценка скрининга для выявления острых сердечно-сосудистых заболеваний во время предрейсовых осмотров работников локомотивных бригад. Медицина труда и промышленная экология. 2017; 7: 21-25.
8. Жидкова Е.А., Калинин М.Р. Организационно-методические аспекты оказания медицинской помощи работникам локомотивных бригад в современных условиях. М.: НУЗ «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД». 2017. 19 с.
9. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018; 23(6): 7-122.
10. Reeder L.G., Schrama PGM, Dirken J.M. Stress and cardiovascular health: an international cooperative study. I. Soc. Sci. Med. 1973; 7: 573-584.

11. Бойцов С.А., Самородская И.В. Факторы, влияющие на смертность населения. Вестник Российской академии наук. 2016; 86(12): 1089-1097.

12. Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Распространенность курения в России. Что изменилось за 20 лет? Профилактическая медицина. 2015; 18(6): 47-52.

13. Holmes M.V., Dale C.E., Zuccolo L. et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. BMJ 2014; 349: g4164.

14. Walker A. Fruit and vegetables consumption and all cause, cancer and CVD mortality: analysis of Health Survey for England data. J Epidemiol Comm Health 2014 J Epidemiol Community Health. 2014; 68(9): 856-862.

15. O'Donnell M.J., Menthe A., Smith A., Yusuf S. Salt Intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? Eur Heart J. 2013; 34: 1034-1040.

16. Жидкова Е.А. Гутор Е.М., Найговзина Н.Б., Гуревич К.Г. Модифицируемые факторы риска у работников локомотивных бригад. Профилактическая медицина. 2019; 1: 74-78.

17. Жидкова Е.А., Гутор Е.М., Калинин М.Р. и др. Анализ факторов, ассоциированных с заболеваемостью работников локомотивных бригад. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 1: 102-106.

18. Казидзева Е.Н., Сергунина И.Н., Веневцева Ю.Л. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний и их динамика у работников локомотивных бригад. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 3: 53-58.

19. Цфасман А.З. Железнодорожная медицина как научно-прикладной междисциплинарный раздел. Медицина труда и промышленная экология. 2017; 7: 1-3.

References

1. Serikov V.V. Socio-psychological and organizational factors affecting the professional activities of workers of locomotive crews. Occupational medicine and industrial ecology. 2017; 7: 17-20 (in Russ.)

2. Zhidkova E.A., Gutor E.M., Kalinin M.R., Gurevich K.G. Protection of the health of workers of locomotive crews. Systems analysis and management in biomedical systems. 2018; (3): 752-762 (in Russ.)

3. Koroleva A.M., Ponomarev V.M., Aksyonov V.A. et al. Analysis of the incidence of workers in the passenger railway service. XXI century: the results of the past and the problems of the present plus. 2018; 7 (1): 44-49 (in Russ.).

4. Gorokhova S.G., Muraseeva E.V., Pfaf V.F. et al. Comparative analysis of models for calculating the individual total risk of coronary heart disease

in railway workers. Russian journal of cardiology. 2016; 6 (134): 27-33 (in Russ.).

5. Federal Law "On Railway Transport in the Russian Federation" dated 10.01.2003 N 17-FZ (last edition). (Electronic resource). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40443/ (date of access: 22.10.2021) (in Russ.)

6. Federal Law "On the Fundamentals of Health Protection of Citizens in the Russian Federation" dated November 21, 2011 N 323-FZ (last edition). (Electronic resource). URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_121895/ (date of access: 22.10.2021) (in Russ.)

7. Gorokhova S.G., Barkan V.S., Gutor E.M. et al. Assessment of screening for the detection of acute cardiovascular diseases during pre-trip examinations of workers of locomotive crews. Occupational medicine and industrial ecology. 2017; 7: 21-25 (in Russ.)

8. Zhidkova E.A., Kalinin M.R. Organizational and methodological aspects of providing medical care to workers of locomotive crews in modern conditions. M. "Central Clinical Hospital No. 2 named Semashko JSC "Russian Railways". 2017. 19 p. (in Russ.).

9. Boytsov S.A., Pogoseva N.V., Bubnova M.G. et al. Cardiovascular prophylaxis 2017. Russian national guidelines. Russian journal of cardiology. 2018; 23 (6): 7-122 (in Russ.).

10. Reeder L.G., Schrama P.G.M., Dirken J.M. Stress and cardiovascular health: an international cooperative study. I. Soc. Sci. Med. 1973; 7: 573-584.

11. Boytsov S.A., Samorodskaya I.V. Factors affecting the mortality of the population. Bulletin of the Russian Academy of Sciences. 2016; 86 (12): 1089-1097 (in Russ.)

12. Balanova Yu.A., Shalnova S.A., Deev A.D. et al. The prevalence of smoking in Russia. What has changed in 20 years? Preventive medicine. 2015; 18 (6): 47-52 (in Russ.)

13. Holmes M.V., Dale C.E., Zuccolo L. et al. Association between alcohol and cardiovascular disease: Mendelian randomisation analysis based on individual participant data. BMJ 2014; 349: g4164.

14. Walker A. Fruit and vegetables consumption and all cause, cancer and CVD mortality: analysis of Health Survey for England data. J Epidemiol Comm Health 2014 J Epidemiol Community Health. 2014; 68(9): 856-862.

15. O'Donnell M.J., Menthe A., Smith A., Yusuf S. Salt Intake and cardiovascular disease: why are the data inconsistent? Eur Heart J. 2013; 34: 1034-1040.

16. Zhidkova E.A., Gutor E.M., Naigovzina N.B., Gurevich K.G. Modifiable risk factors in locomotive crew workers. Preventive medicine. 2019; 1: 74-78 (in Russ.)

17. Zhidkova E.A., Gutor E.M., Kalinin M.R. et al. Analysis of the factors associated with the

incidence of sickness in workers of locomotive crews. Cardiovascular therapy and prevention. 2019; 1: 102-106 (in Russ.)

18. Kazidaeva E.N., Sergunina I.N., Venevtseva Yu.L. Risk factors for cardiovascular diseases and their dynamics in workers of locomotive crews. Cardiovascular therapy and prevention. 2018; 3: 53-58 (in Russ.)

19. Tsfasman A.Z. Railway medicine as a scientific and applied interdisciplinary section. Occupational medicine and industrial ecology. 2017; 7: 1-3 (in Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Пырикова Наталья Викторовна, д.м.н., доцент, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

E-mail: allinatali@mail.ru

Тел.: 89133664676

Информация об авторах

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

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

Тел.: 89039120591

Антропова Оксана Николаевна, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

E-mail: antropovaon@mail.ru

Тел.: 89059859879

Иощенко Андрей Васильевич, главный врач ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”»

656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20

E-mail: okb1@citydom.ru

Тел.: 8(3852)201231

Журавлева Алена Николаевна, заместитель главного врача по медицинской части ЧУЗ «Клиническая больница “РЖД-Медицина”»

656038, г. Барнаул, ул. Молодежная, 20

E-mail: okb1@citydom.ru

Тел.: 8(3852)201241

Горохова Светлана Георгиевна, д.м.н., профессор, профессор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

E-mail: кафедра2004@mail.ru

Тел.: 89035979195

Поступила в редакцию 18.02.2022

Принята к публикации 30.03.2022

Для цитирования: Пырикова Н.В., Осипова И.В., Антропова О.Н., Иощенко А.В., Журавлева А.Н., Горохова С.Г. Оценка факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у госпитализированных работников локомотивных бригад. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;2(26): 28-36.

Citation: Pyrikova N.V., Osipova I.V., Antropova O.N., Ioshchenko A.V., Zhuravleva A.N., Gorokhova S.G. Assessment of cardiovascular disease risk factors in hospitalized employees of locomotive crews. *Bulletin of Medical Science.* 2022;2(26): 28-36. (In Russ.)

УДК 616-006.442:615-005:616.1

DOI 10.31684/25418475_2022_2_37

ОСОБЕННОСТИ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМИ ИНДОЛЕНТНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ С ОТЯГОЩЕННЫМ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ АНАМНЕЗОМ

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л., Антипова А.В.

Введение. В настоящее время онкологические заболевания занимают одну из лидирующих позиций по причине смертности населения по всему миру. Достоверно зарегистрирован продолжающийся рост онкогематологических заболеваний. Успехи в сфере фармакологии, безусловно, позволили специалистам разных областей увеличить продолжительность безрецидивного и/или беспрогрессивного периода, а, следовательно, и самой длительности жизни пациента. Однако известные онкоассоциированные коагуляционные аномалии, нежелательные побочные эффекты противоопухолевой терапии, наличие в анамнезе сердечно-сосудистых событий, индивидуальные особенности гемостаза пациента создают условия для высокой вероятности возникновения тромботических осложнений, часто приводящих к летальному исходу.

Цель исследования. Изучение особенностей микроциркуляции у пациентов с подтвержденным диагнозом впервые выявленная индолентная неходжкинская лимфома, имеющихотягощенный сердечно-сосудистый анамнез.

Материалы и методы. Для проведения исследования были отобраны пациенты, проходящие исследование на базе медицинских учреждений города Самара в период с августа 2021 года по март 2022 года. Проанализировано 2 группы пациентов с диагнозом впервые выявленная индолентная неходжкинская лимфома: 17 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) анамнезом (I-II функциональный класс (ФК) по NYHA) и 15 пациентов сопоставимой контрольной группы, не имеющие сердечно-сосудистых заболеваний. Основные характеристики микроциркуляции оценивали с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) сосудов кожи на портативном анализаторе лазерной микроциркуляции крови «ЛАЗМА ПФ» (ООО Научно-производственное предприятие «Лазма», Москва).

Результаты. Средний возраст пациентов $54,1 \pm 2,2$ лет, большинство из которых находились в возрастной группе 50–59 лет. 53% пациента, включенных в исследование, не отрицали факт табакокурения и 12% имели отягощенный семейный онкологический анамнез. В ходе исследования параметров микроциркуляции зарегистрированы частые вазоконстрикции и снижение перфузии кровотока.

Заключение. Патологический спастический тип микроциркуляции, выявленный у пациентов с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, получающих противоопухолевую терапию, следует рассматривать как один из наиболее важных причин неблагоприятных исходов в безрецидивный период.

Ключевые слова: микроциркуляция, тромбозы, лимфома, онкогематология, коагулопатия.

MICROCIRCULATORY FEATURES IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED INDOLENT NON-HODGKIN'S LYMPHOMA WITH A HISTORY OF CARDIOVASCULAR COMPLICATIONS

Samara State Medical University, Samara

G.R. Gimatdinova, O.E. Danilova, I.L. Davydkin, A.V. Antipova

Introduction. Currently, oncological diseases occupy one of the leading positions due to the mortality of the population around the world.

The continued growth of oncohematological diseases has been reliably recorded.

Advances in the field of pharmacology, of course, have allowed specialists in various fields to increase the duration of the relapse-free and/or non-aggressive period, and consequently, the duration of the patient's life itself. However, well-known oncoassociated coagulation anomalies, undesirable side effects of antitumor therapy, the presence of a history of cardiovascular events, individual features of the patient's hemostasis create conditions for a high probability of thrombotic complications, often leading to death.

The purpose of the study.

To study the features of microcirculation in patients with a confirmed diagnosis of newly diagnosed indolent non-Hodgkin's lymphoma with a burdened cardiovascular history.

Materials and methods. Patients undergoing the study on the basis of medical institutions in the city of Samara in the period from August 2021 to March 2022 were selected for the study. 2 groups of patients with newly diagnosed indolent non-Hodgkin's lymphoma were analyzed: 17 patients with a history of chronic heart failure (CHF) (functional class I-II (FC) according to NYHA) and 15 patients from a comparable control group without cardiovascular diseases. The main characteristics of microcirculation were evaluated using the method of laser Doppler flowmetry (LDF) of skin vessels on a portable laser blood microcirculation analyzer "LAZMA PF" (LLC Scientific and Production Enterprise "Lazma", Moscow).

Results. The average age of patients was 54.1 ± 2.2 years, most of whom were in the age group of 50-59 years. 53% of the patients included in the study did not deny the fact of smoking and 12% had a burdened family history of cancer. During the study of microcirculation parameters, frequent vasoconstriction and a decrease in blood flow perfusion were recorded.

Conclusion. Pathological spastic type of microcirculation detected in patients with a history of cardiovascular complications receiving anticancer therapy should be considered as one of the most important causes of adverse outcomes in the relapse-free period.

Keywords: microcirculation, thrombosis, lymphoma, oncohematology, coagulopathy.

Введение

Согласно анализу 2021 года авторов Thandra K., Barsouk A., Saginala K. диагноз неходжкинская лимфома (НХЛ) является одним из наиболее распространенных онкогематологических заболеваний во всем мире [1]. С 1975 года заболеваемость среди населения увеличилась на 168%, а выживаемость улучшилась на 158% [2]. НХЛ представляют собой гетерогенную группу лимфоидных новообразований с различными биологическими характеристиками, тактика ведения которых зависит от гистологии новообразования и стадии опухоли [3]. Способ лечения данной нозологии может быть представлен лучевыми методами, разнообразными схемами противоопухолевых препаратов или их комбинациями [4]. Наиболее распространенными типами индолентных НХЛ, на сегодняшний день считают фолликулярную лимфому (22%) и лимфому маргинальной зоны (7%) [5]. Чаще всего для пациентов с неодинаковыми вариантами индолентной НХЛ в качестве первой линии используют схемы противоопухолевой терапии, содержащие ритуксимаб [6].

Основными причинами смерти больных с отягощенным онкогематологическим анамнезом, не учитывая прогрессию основного заболевания, можно считать присоединившиеся инфекции, а также ранние и отсроченные тромботические осложнения [7]. Ведущие факторы, увеличивающие прокоагулянтную и снижающие антикоагулянтную и фибринолитическую активность у пациентов с НХЛ следующие: связанные с пациентом (врожденные сосудистые аномалии и/или нарушения в системе гемостаза, возраст, факт табакокурения, избыток веса тела), связанные с анамнезом жизни и заболевания (факты тромботических и сердечно-сосудистых событий в семейном анамнезе, вынужденное отсутствие любой из видов физической активности в течение длительного времени, вид и продолжительность лечения основного заболевания, сопроводительная терапия лекар-

ственными препаратами, изменяющими реологические свойства крови, перенесенная новая коронавирусная инфекция COVID-19 [8, 9, 10].

Целью данного исследования является изучение особенностей типа микроциркуляции у пациентов с впервые выявленными индолентными неходжкинскими лимфомами с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом.

Материалы и методы

Для данного исследования были отобраны пациенты, наблюдающиеся в медицинских учреждениях города Самара с диагнозом впервые выявленная неходжкинская лимфома, находящиеся или приступающие к ритуксимаб-содержащим схемам противоопухолевой терапии. На базе ФГБОУ ВО «Самарского государственного медицинского университета» Министерства Здравоохранения Российской Федерации был выполнен анализ и интерпретация полученных данных.

Сбор данных

В настоящее исследование методом сплошной выборки были отобраны пациенты, у которых был установлен диагноз впервые выявленная индолентная неходжкинская лимфома (по данным иммуногистохимии биопсийного материала), получающие противоопухолевую терапию ритуксимаб-содержащими схемами: 17 пациентов (мужчин 10/58,8%) с отягощенным по хронической сердечной недостаточности (ХСН) анамнезом (I-II функциональный класс (ФК) по NYHA) и 15 пациентов (8/53,3%) контрольной группы без него. Исследуемые пациенты из групп сравнения не имели статистически значимых различий по основным клинико-демографическим показателям, что позволило объективно оценить изменение параметров микроциркуляции.

Сбор данных проводился научными сотрудниками кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии на базе медицинских учреждений,

на которых осуществлялось лечение пациентов противоопухолевыми препаратами. Пациенты, включенные в исследование, подписывали добровольное информированное согласие на участие в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики.

Сотрудники, ответственные за проведение исследования, проводили изучение стационарных медицинских карт, опрос, анализ анамнестических, клинико-демографических, биохимических и инструментальных данных пациентов, регистрировали показатели микроциркуляции на аппарате «ЛАЗМА ПФ». У па-

циентов, входящих в исследование, прицельно оценивались пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), факт табакокурения, семейный онкоанамнез, наличие сердечно-сосудистых событий в течение жизни, данные биохимического анализа крови (общий холестерин, триглицериды, липопротеиды низкой и высокой плотности), данные инструментальных методов исследования (электрокардиографии, эхокардиографии), параметры микроциркуляции. Основные клинико-демографические и лабораторно-инструментальные характеристики исследуемых групп пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1

Table 1

Клинико-демографическая и лабораторно-инструментальные характеристики групп пациентов
Clinical and demographic characteristics of the group of patients

Признак (Sign)	1-я группа (1st group) (n=17)	2-я группа (2st group) (n=15)
Мужской пол, n, % Male gender, n, %	10/58,8	8/53,3
Возраст, лет, M±SD Age, years, M±SD	54,1±2,2	53,7±2,51
Возрастная группа (лет), n/%: Age group (years), n/%:		
18 – 34	1/5,9	1/6,6
35 – 49	4/23,5	5/33,4
50-59	8/47,1	6/40
>60	4/23,5	3/20
ИМТ, кг/м ² , BMI, kg/m ²	26,13±4,4	25,78±1,5
Анамнез табакокурения, n/%: Smoking history, n/%:		
- не курящие (non-smokers)	8/47,0	11/73,3
- курящие (smokers)	9/53,0	4/26,7
Семейный онкологический анамнез, n/% Family oncological history, n/%	2/12	0/0
Параметры лабораторных и инструментальных данных Parameters of laboratory and instrumental data		
Общий ХС, ммоль/л (Total HS, mmol/l)	4,4±1,12	4,26±0,98
ТГ, ммоль/л (TG, mmol/l)	1,8±1,08	1,65±1,02
ХС ЛПНП, ммоль/л (LDL cholesterol, mmol/l)	2,81±0,75	2,84±0,68
ХС ЛПВП, ммоль/л (HDL cholesterol, mmol/l)	0,9±1,02	1,1±0,95
ФВ ЛЖ, % FV LV, %	54,0±2,4	56,0±1,17

Примечание: Количественные признаки представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения M±SD, Me [Q25; Q75], где Me – медиана, Q25 и Q75 – 25 и 75 квартили. Сокращения: ИМТ – индекс массы тела, ХС – холестерин, ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, ФВ/ЛЖ – фракция выброса левого желудочка.

Note. Quantitative features are presented in the form of the mean value and standard deviation M±SD, Me [Q25; Q75], where Me is the median, Q25 and Q75 are the 25 and 75 quartiles. **Abbreviations:** BMI – body mass index, HC - cholesterol, LDL - low-density lipoproteins, HDL - high-density lipoproteins, LVF - ejection fraction of the left ventricle.

Параметры микроциркуляции у исследуемых групп пациентов оценивались после 3 курсов

ритуксимаб-содержащими схемами противоопухолевой терапии, сопоставимыми по дозам

антрациклинов в схемах, методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) сосудов кожи на портативном анализаторе лазерной микроциркуляции крови «ЛАЗМА ПФ». Исследование проводили в период пребывания пациента в стационаре. Положение больного на момент регистрации параметров микроциркуляции - лежа на спине, после 7-минутного периода адаптации в помещении со средней температурой воздуха 22° С. Портативные датчики фиксировались в 4 точках: два на 2 сантиметра (см.) выше правого и левого лучезапястных и два на 2 см. выше правого и левого голеностопных суставов. Были оценены амплитуды миогенных вазомоций (Ам); амплитуды нейрогенных вазомоций (Ан); амплитуды эндотелиальных вазомоций (Аэ); М – уровень базальной перфузии; Kv - коэффициент вариации колебаний кровотока.

Характеристики кровотока оценивались по тону микрососуда, который был отображен с помощью амплитуд вазомоций (чем выше Аэ, Ан, Ам, тем больше просвет микрососуда и/или ниже его тонус); наличию или

степени увеличения коэффициента вариации, обозначающее более интенсивное функционирование механизмов регуляции [11, 12]. Итоговый анализ параметров на аппарате позволил определить тип микроциркуляции пациента. Основные параметры микроциркуляции исследуемых групп пациентов после 3 курсов терапии противоопухолевыми ритуксимаб-содержащими схемами представлены в таблице 2.

Статистический анализ

Обработка анализируемых данных была проведена с помощью стандартных статистических программ Statistica for Windows 10.0. Описание количественных признаков приведено с указанием среднего значения признака и среднего квадратичного отклонения ($M \pm SD$), а признаков с распределением в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана, Q25 и Q75 – 25 и 75 квартили. Использована описательная статистика, при сравнении выборок использовали t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми параметры были приняты при условии $p < 0,05$.

Таблица 2

Table 2

Основные параметры микроциркуляции по данным лазерной доплеровской флоуметрии

The main parameters of microcirculation according to laser Doppler flowmetry

Параметр (parameter)	1-я группа (1st group) (n=167)	2-я группа (2nd group) (n=68)	p
M, пф.ед. (pf.ed.)	7,35±1,16	11,02±1,56	<0,001
Kv	8,4±1,06	12,1±2,02	<0,001
Ан (An)	0,44±0,14	0,52±0,05	0,016
Ам (Am)	0,27±0,15	0,44±0,06	0,004
Аэ (Ae)	0,3±0,21	0,41±0,04	0,029

Примечание: $M \pm SD$ - стандартное отклонение, p – значимость отличий в показателях между пациентами в исследуемых группах. Сокращения: М - уровень базальной перфузии, пф. ед. - перфузионные единицы, Kv - коэффициент вариации, Ан – амплитуда нейрогенных вазомоций, Ам – амплитуда миогенных вазомоций, Аэ – амплитуду эндотелиальных вазомоций.

Note: $M \pm SD$ is the standard deviation; p is the significance of differences in indicators between patients in the study groups. **Abbreviations:** M - basal perfusion level, pf. units - perfusion units, Kv - coefficient of variation, An – amplitude of neurogenic vasomotion, Am – amplitude of myogenic vasomotion, Ae - amplitude of endothelial vasomotion.

Результаты

Согласно результатам изучения двух групп пациентов с диагнозом впервые выявленная индолентная неходжкинская лимфома, находящихся в процессе противоопухолевой терапии ритуксимаб-содержащими схемами, установлено, что средний возраст в исследуемых группах составил 54,1±2,2 и 53,7±2,51 соответственно. Большинство пациентов в обеих группах составили больные в возрасте 50-59 лет. Анализ индекса массы тела весомых различий не показал, при этом анамнез табакокурения был отягощен в большей степени

у пациентов основной группы: 53% против 26,7% контрольной группы. Семейный отягощенный онкологический анамнез был установлен у 2/12% пациентов основной исследуемой группы. Липидный профиль и анализ ФВЛЖ при сравнении показателей в двух группах значительных расхождений не показали.

В процессе изучения параметров микроциркуляции методом ЛДФ у пациентов основной исследуемой группы зарегистрировано статистически значимое снижение коэффициента вариации колебаний кровотока и базального

уровня перфузии (где $p < 0,001$) по сравнению с контрольной. При этом в данной же группе представленные амплитуды вазомотий отражают дисфункцию регуляции микрокровотока по всем направлениям: эндотелиальной, нейrogenной и миогенной.

Анализируя общую картину микроциркуляции у пациентов основной группы, следует интерпретировать предоставленные данные как снижение перфузии кровотока и уменьшение активности процессов его регуляции, и, как следствие, продолжительная вазоконстрикция.

Тип микроциркуляции, который можно охарактеризовать как спастический, у пациентов из основной исследуемой группы, может быть связан как с сопутствующей онкологической, так и сердечно-сосудистой нозологией. Однако сопоставление с пациентами контрольной группы отрицает факт зависимости от злокачественного процесса. Все это, дополняя высокий процент факта табакокурения, отягощенный сердечно-сосудистый анамнез, семейный анамнез по онкологическим нозологиям, создает большой риск тромбообразования по сравнению с контрольной группой на фоне одинаковой противоопухолевой терапии.

Предоставленные данные в отношении патологического типа микроциркуляции диктуют необходимость в особом внимании пациентов из первой группы, так как кроме высокого риска ранних и поздних тромботических осложнений, существует большая вероятность возникновения декомпенсации и прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний.

Выводы

Предоставленные данные в отношении параметров и заявленного типа микроциркуляции у пациентов с диагнозом впервые выявленная индолентная неходжкинская лимфома и отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом представляют собой ознакомительные сведения в рамках комплексного изучения сочетанных нозологий.

Выявленные признаки расстройства микроциркуляции позволяют обратить особое внимание на группу больных с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом, получающих противоопухолевую терапию. С целью замедления и/или избегания прогрессии сердечно-сосудистого заболевания, возникновения ранних и отсроченных тромботических осложнений, следует рассмотреть вопрос о возможности разработки схемы коррекции эндотелиальной дисфункции, купирования продолжительной вазоконстрикции микрососудов на ранних этапах лечения противоопухолевыми препаратами и/или до старта терапии. Внедрение способов поддержания оптимального типа микроциркуляции у пациентов с аналогичными клини-

ко-демографическими данными позволит избежать декомпенсации соматического статуса больного на всех этапах ведения по основному заболеванию.

Для подтверждения значимости анализа микроциркуляции изучение параметров следует повторить по завершению основного протокола противоопухолевой терапии (6 курсов ритуксимаб-содержащими схемами). Исследование пролонгировано.

Конфликт интересов. Конфликт интересов не заявляется.

Источники финансирования. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Список литературы:

1. Thandra K., Barsouk A., Saginala K., Padala S., Barsouk A., Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Med Sci (Basel)*. 2021 Jan 30;9(1):5. doi: 10.3390/medsci9010005.
2. Камолова Ф. Ш., Мудунов А. М., Зейналова П. А., Гривцова Л. Ю и др. Эпидемиологические и клинические особенности лимфопротеративных заболеваний с поражением органов головы и шеи. *Онкогематология* 2021; 16(3):105–17. doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-105-117.
3. Flinn I., Jagt R., Kahl B., Wood P., et.al. First-Line Treatment of Patients with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma with Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. *J Clin Oncol*. 2019 Apr 20; 37(12):984-991. doi: 10.1200/JCO.18.00605.
4. Kirsch B., Chang S., Le A. Non-Hodgkin Lymphoma Metabolism. *Adv Exp Med Biol*. 2018; 1063:95-106. doi: 10.1007/978-3-319-77736-8_7.
5. Amatya B., Khan F., E Lew T., Dickinson M. Rehabilitation in patients with lymphoma: An overview of Systematic Reviews. *J Rehabil Med*. 2021 Mar 17; 53(3):jrm00163. doi: 10.2340/16501977-2810.
6. Leonard J., Trneny M., Izutsu K., Fowler N., et.al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. *J Clin Oncol*. 2019 May 10; 37(14):1188-1199. doi: 10.1200/JCO.19.00010.
7. Гребанчиков О.А., Долгих В.Т., Прокофьев М.Д. Эндотелиальная дисфункция как важнейший фактор развития критического состояния. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2021;3 (49):51-60. doi: 10.34822/2304-9448-2021-3-51-60.
8. Carrier M., Blais N., Crowther M., Kavan P., Le Gal G., et.al. Treatment Algorithm in Cancer-Associated Thrombosis: Updated Canadian Expert Consensus. *Curr Oncol*. 2021 Dec 18;28(6):5434-5451. doi: 10.3390/curroncol28060453.
9. Valeriani E., Di Nisio M., Riva N., Cohen O., et.al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis.

Blood. 2021 Mar 4;137(9):1233-1240. doi: 10.1182/blood.2020006827.

10. Jalali Z., Khademalhosseini M., Soltani N., Nadimi A. Smoking, alcohol and opioids effect on coronary microcirculation: an update overview. BMC Cardiovasc Disord. 2021 Apr 15;21(1):185. doi: 10.1186/s12872-021-01990-y.

11. Козлов В. И., Морозов М. В., Гурова О. А. ЛДФ-метрия кожного кровотока в различных областях тела. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2012; 11(1):41:58-61. doi: 10.24884/1682-6655-2012-11-1-58-61.

12. Хугаева В.К., Ардасенов А.В. Сравнительный анализ возможностей и недостатков методов биомикроскопии и лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) при исследовании микроциркуляторного русла кожи. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2018; 62(4): 215-218. doi: 10.25557/0031-2991.2018.04.215-218.

References

1. Thandra K., Barsouk A., Saginala K., Padala, S., Barsouk A., Rawla P. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma. Med Sci (Basel). 2021 Jan 30;9(1):5. doi: 10.3390/medsci9010005.

2. Kamalova F. Sh., Mudunov A.M., Zeynalova P. A., Grivtsova L. Yu., et.al. Epidemiological and clinical features of lymphoproliferative diseases with lesions of the organs of the head and neck. Oncohematology 2021; 16(3):105-17. (In Russ.) doi: 10.17650/1818-8346-2021-16-3-105-117.

3. Flinn I., Jagt R., Kahl B., Wood P., et.al. First-Line Treatment of Patients with Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma with Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study. J Clin Oncol. 2019 Apr 20; 37(12):984-991. doi: 10.1200/JCO.18.00605.

4. Kirsch B., Chang S., Le A. Non-Hodgkin Lymphoma Metabolism. Adv Exp Med Biol. 2018; 1063:95-106. doi: 10.1007/978-3-319-77736-8_7.

5. Amatya B., Khan F., E Lew T., Dickinson M. Rehabilitation in patients with lymphoma: An overview of Systematic Reviews. J Rehabil Med. 2021 Mar 17; 53(3): jrm00163. doi: 10.2340/16501977-2810.

6. Leonard J., Trneny M., Izutsu K., Fowler N., et.al. AUGMENT: A Phase III Study of Lenalidomide Plus Rituximab Versus Placebo Plus Rituximab in Relapsed or Refractory Indolent Lymphoma. J Clin Oncol. 2019 May 10; 37(14):1188-1199. doi: 10.1200/JCO.19.00010.

7. Grebenshchikov O.A., Dolgikh V.T., Prokofiev M.D. Endothelial dysfunction as the most important factor in the development of a critical condition. Bulletin of SurGU. Medicine. 2021; 3 (49):51-60. (In Russ.) doi: 10.34822/2304-9448-2021-3-51-60.

8. Carrier M., Blais N., Crowther M., Kavan P., Le Gal G., et.al. Treatment Algorithm in Cancer-

Associated Thrombosis: Updated Canadian Expert Consensus. Curr Oncol. 2021 Dec 18;28(6):5434-5451. doi: 10.3390/currncol28060453.

9. Valeriani E., Di Nisio M., Riva N., Cohen O., et.al. Anticoagulant therapy for splanchnic vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. Blood. 2021 Mar 4;137(9):1233-1240. doi: 10.1182/blood.2020006827.

10. Jalali Z., Khademalhosseini M., Soltani N., Nadimi A. Smoking, alcohol and opioids effect on coronary microcirculation: an update overview. BMC Cardiovasc Disord. 2021 Apr 15;21(1):185. doi: 10.1186/s12872-021-01990-y.

11. Kozlov V. I., Morozov M. V., Gurova O. A. LDF-measurement of cutaneous blood flow in various areas of the body. Regional blood circulation and microcirculation. 2012; 11(1):41: 58-61. (In Russ.) doi: 10.24884/1682-6655-2012-11-1-58-61.

12. Khugaeva V.K., Ardasenov A.V. Comparative analysis of the possibilities and disadvantages of biomicroscopy and laser Doppler flowmetry (LDF) methods in the study of the microcirculatory bed of the skin. Pathological physiology and experimental therapy. 2018; 62(4): 215-218. (In Russ.) doi: 10.25557/0031-2991.2018.04.215-218.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Гиматдинова Гелия Рифкатовна – очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «СамГМУ» Минздрава России, г. Самара

Тел.: +79198096856

E-mail: gimatdinova1995@icloud.com.

ORCID: 0000-0002-7133-1689

Информация об авторах

Данилова Олеся Евгеньевна, ORCID: 0000-0002-4322-0447

Давыдкин Игорь Леонидович, ORCID: 0000-0003-0645-7645

Антипова Анжелика Владимировна, ORCID: 0000-0003-2851-7995

Поступила в редакцию 11.04.2022

Принята к публикации 30.04.2022

Для цитирования: Гиматдинова Г.Р., Данилова О.Е., Давыдкин И.Л., Антипова А.В. Особенности микроциркуляции у пациентов с впервые выявленными индолентными неходжкинскими лимфомами с отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом. Бюллетень медицинской науки. 2022;2(26): 37-42.

Citation: Gimatdinova G.R., Danilova O.E., Davydkin I.L., Antipova A.V. Microcirculatory features in patients with newly diagnosed indolent non-hodgkin's lymphoma with a history of cardiovascular complications. *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 37-42. (In Russ.)

УДК 616.613-003.7-092.4

DOI 10.31684/25418475_2022_2_43

НОВАЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ СМЕШАННОГО УРАТНО-ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Кальницкий А.С., Жарикова Г.В., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П.

Смешанный уратно-оксалатный нефролитиаз – распространенная форма мочекаменной болезни. Для апробации антилитогенного действия новых фармакологических средств необходима эффективная экспериментальная модель уратно-оксалатного нефролитиаза.

Цель исследования: разработать эффективную методику моделирования смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза.

Материал и методы: эксперимент проводился в течение 3-х недель на 28 самцах крыс сток Вистар, разделенных на 3 группы: группа сравнения-1 (n=8, моделирование оксалатного нефролитиаза), группа сравнения-2 (моделирование уратного нефролитиаза), подопытная группа (n=12, моделирование смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза). Схема моделирования: 11 дней внутрижелудочное введение мочевой кислоты (доза 1000 мг/кг) и оксониевой кислоты (доза 500 мг/кг), затем 10 дней предоставление в качестве питья 0,75% раствора этиленгликоля. В моче крыс определяли активность лактатдегидрогеназы и гамма-глутамилтранспептидазы, а также коэффициент их отношения, в почках после эвтаназии – количество и площадь конкрементов и гистологическое состояние тканей. Для статистической обработки результатов использовали критерии Вилкоксона и Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение: в подопытной группе наблюдалось развитие нефролитиаза с характерными биохимическими и морфологическими признаками, которые были выражены сильнее, чем в группах сравнения. В почках крыс подопытной группы конкременты были различной формы, преимущественно крупного размера, желтоватого цвета или выглядели бесцветными, располагались в кистозно-расширенных почечных канальцах в корковом слое и почечном сосочке. Среднее число депозитов статистически значимо превышало показатель группы сравнения-2 в 4 раза ($p<0,001$). Средняя площадь депозитов статистически значимо превышала уровень группы сравнения-2 в 2,7 раза ($p<0,001$). При этом конкременты при окраске гистологических срезов давали положительную реакцию и на ураты, и на соли кальция, что указывает на смешанный состав камней.

Заключение: Разработана новая экспериментальная модель, позволяющая успешно моделировать смешанный уратно-оксалатный нефролитиаз. Согласно данной модели, в первые 11 дней крысам вводится смесь оксониевой и мочевой кислот в дозах 500 мг/кг и 1000 мг/кг, а затем 10 дней в качестве питья предоставляется 0,75% раствор этиленгликоля.

Ключевые слова: экспериментальная модель, мочекаменная болезнь, уратный нефролитиаз, оксалатный нефролитиаз, уратно-оксалатный нефролитиаз.

NEW EXPERIMENTAL MODEL OF MIXED URATE-OXALATE NEPHROLITHIASIS

Altai State Medical University, Barnaul

A.S. Kalnitsky, G.V. Zharikova, A.Yu. Zharikov, O.N. Mazko, O.G. Makarova, I.P. Bobrov

Mixed urate-oxalate nephrolithiasis is a common form of urolithiasis. To test the antilithogenic effect of new pharmacological agents, an effective experimental model of urate-oxalate nephrolithiasis is needed.

Aim of research: to develop an effective technique for modeling mixed urate-oxalate nephrolithiasis.

Material and methods: the experiment was carried out for 3 weeks on 28 male Wistar rats divided into 3 groups: comparison group-1 (n=8, modeling of oxalate nephrolithiasis), comparison group-2 (modeling of urate nephrolithiasis), experimental group (n=12, modeling of mixed urate-oxalate nephrolithiasis). Modeling scheme: 11 days of intragastric administration of uric acid (dose 1000 mg/kg) and oxonic acid (dose 500 mg/kg), then 10 days of drinking 0.75% ethylene glycol solution. In the urine of rats, the activity of lactate dehydrogenase and gamma-glutamyl transpeptidase, as well as the coefficient of their ratio, were determined; in the kidneys after euthanasia, the number and area of calculi and the histological state of tissues were determined. For statistical processing of the results, the Wilcoxon and Mann-Whitney tests were used.

Results and discussion: in the experimental group, the development of nephrolithiasis was observed with characteristic biochemical and morphological signs, which were more pronounced than in the comparison groups. In

the kidneys of rats of the experimental group, the calculi were of various shapes, mostly large, yellowish or colorless, located in the cystic dilated renal tubules in the cortical layer and renal papilla. The average number of deposits statistically significantly exceeded the indicator of the comparison group-2 by 4 times ($p < 0.001$). The average area of deposits statistically significantly exceeded the level of comparison group-2 by 2.7 times ($p < 0.001$). At the same time, when staining histological sections, stones gave a positive reaction to both urates and calcium salts, which indicates a mixed composition of stones.

Conclusion: A new experimental model has been developed that allows successfully modeling mixed urate-oxalate nephrolithiasis. According to this model, for the first 11 days, rats are given a mixture of oxonic and uric acids at doses of 500 mg/kg and 1000 mg/kg, and then 0.75% ethylene glycol solution is given as a drink for 10 days.

Keywords: experimental model, urolithiasis, urate nephrolithiasis, oxalate nephrolithiasis, urate-oxalate nephrolithiasis.

Разработка новых лекарственных средств для лечения мочекаменной болезни (МКБ) остается актуальной задачей современной фармакологии и урологии. Исследования показывают, что наиболее распространенной формой МКБ является оксалатный нефролитиаз, второй по распространенности – уратный нефролитиаз, третий – смешанный уратно-оксалатный нефролитиаз (УОН) [1]. В то же время, сегодня урологи прогнозируют рост заболеваемости УОН из-за особенностей образа жизни современного человека [2]. В этой связи разрабатываемые новые антилитогенные средства должны проходить экспериментальную апробацию на доклиническом уровне не только на животных моделях отдельно оксалатного и отдельно уратного нефролитиаза, но и на экспериментальной модели смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза.

До сих пор сведений об экспериментальной модели УОН в доступной литературе не встречалось. В этой связи мы решили создать такую модель на основе общепризнанных методик моделирования оксалатного и уратного нефролитиаза. Как известно, в основе моделирования экспериментального оксалатного нефролитиаза лежит потребление крысами в качестве питья 0,75%-1% раствора этиленгликоля [3]. В основе моделирования уратного нефролитиаза – введение комбинации оксониевой и мочево́й кислот [4]. Поэтому логично было предположить, что моделирование УОН должно базироваться на совместном или чередующемся применении обеих вышеописанных методик.

Ранее нами были проведены первые эксперименты по моделированию УОН [5]. В течение 7 дней крысы одновременно получали в качестве питья 1% раствор этиленгликоля и им ежедневно внутривенно вводилась смесь мочево́й и оксониево́й кислот в дозах 1000 мг/кг и 500 мг/кг соответственно. В результате наблюдалось развитие выраженной патологии, о чем свидетельствовали характерные биохимические и морфологические признаки. Эти исследования продемонстрировали принципиальную возможность создания адекватной экспериментальной модели УОН.

В то же время, наши предыдущие исследования показали, что при апробации лечебного действия новых антилитогенных средств длительность эксперимента должна составлять не менее 3-х недель, в течение которых 10 первых дней отводится на формирование экспериментального нефролитиаза, а оставшиеся 11 дней вводится испытуемое средство [6,7]. Поэтому на следующем этапе создания экспериментальной модели УОН было решено подобрать адекватные условия для моделирования УОН в течение 3-х недель.

Цель исследования: разработать эффективную методику моделирования смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза.

Материал и методы

Эксперименты проводились на базе кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова и лабораторий Исследовательского центра коллективного пользования ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России на самцах крыс Wistar, возрастом 3-4 месяца и весом 250-300 гр. Животные были выращены в виварии Научно-исследовательского института цитологии и генетики (г. Новосибирск). Содержание лабораторных животных отвечало требованиям нормативной документации: Директива Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях (2010/63/EU), «Международная конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986), Приказ Министерства здравоохранения РФ № 199н от 01.04.2016г. «Об утверждении Правил лабораторной практики». Протокол данного экспериментального исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (выписка из протокола №3 от 25.02.2021 г.).

Общее количество животных, задействованных в эксперименте, составило 28. Из них были сформированы 3 экспериментальные группы: группа сравнения-1 (n=8), группа сравнения-2

(n=8), подопытная группа (n=12). В группе сравнения-1 по общепринятой методике осуществляли трехнедельное моделирование оксалатного нефролитиаза путем предоставления животным в качестве питья 1% раствора этиленгликоля [3]. В группе сравнения-2 производили моделирование уратного нефролитиаза посредством ежедневного внутрижелудочного введения смеси мочевого и оксониевой кислот в течение 3-х недель в дозах 1000 мг/кг и 500 мг/кг соответственно [4].

В подопытной группе для моделирования уратно-оксалатного нефролитиаза была выбрана следующая схема. Мы предположили, что совместное применение этиленгликоля и мочевого и оксониевой кислот в течение 3-х недель может вызвать выраженный токсический эффект, угрожающий жизни животных, что приведет к срыву эксперимента. Поэтому была предложена модель, основанная на поочередном применении методик моделирования уратного и оксалатного нефролитиаза: в первые 11 дней осуществлялось введение смеси мочевого и оксониевой кислот в дозах 1000 мг/кг и 500 мг/кг соответственно, а в оставшиеся 10 дней крысам в качестве питья предоставлялся только 0,75% раствор этиленгликоля. В пользу такой схемы говорят и данные исследований, согласно которым мочевая кислота и ее соли, находящиеся в моче в коллоидной и кристаллизованной формах, за счет физико-химического взаимодействия усиливают преципитацию депозитов щавелевокислого кальция [8].

Перед началом эксперимента, а затем на 4, 11, 14 и 21 дни исследования проводили сбор суточной мочи крыс с целью определения активности в моче лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – основных маркеров повреждения клеток почек при нефролитиазе [9]. Кроме того, проводили расчет коэффициента отношения активности ЛДГ к активности ГГТП ($K_{\text{ЛДГ/ГГТП}}$). В предыдущих исследованиях мы обнаружили, что рост значения данного коэффициента является характерным диагностическим признаком развития уратного нефролитиаза [10].

Проведение биохимических исследований осуществляли с помощью лабораторного биохимического анализатора CS-T240 (производитель - Dirui Industrial Co., Ltd., Китайская народная республика), а также наборов реагентов производства АО «Диакон-ДС» (Российская Федерация).

На 21 день эксперимента проводили эвтаназию лабораторных животных всех экспериментальных групп с последующим хирургическим

изъятием почек, которые помещали в раствор формалина и направляли на морфологическое исследование по ранее апробированной методике [5], в рамках которого оценивали общее гистологическое состояние почечной ткани, а также фиксировали количество и площадь почечных конкрементов.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы «Statistica 12.0». Статистическую значимость межгрупповых различий исследований показателей считали при помощи критерия Манна-Уитни, внутригрупповых – при помощи критерия Вилкоксона. Результаты биохимических исследований представлены медианой, а также 25 и 75 перцентилями (Me, (25%; 75%)). Результаты морфологических исследований представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Статистически значимыми признавали различия при значении $p < 0,05$ [11].

Результаты

Проведенные эксперименты показали, что в группе сравнения-1 активность ЛДГ на протяжении всего периода исследования оставалась стабильной, не претерпевая существенных изменений относительно исходного уровня (табл. 1). При этом в группе сравнения-2 активность ЛДГ последовательно возрастала, вследствие чего на 21-е сутки эксперимента превышала свой исходный уровень в 5 раз ($p=0,012$). Аналогичный рост активности ЛДГ был зафиксирован и в подопытной группе. На этом фоне, как следует из таблицы 1, активность ГГТП у крыс группы сравнения-1 имела тенденцию к увеличению в середине 2-й недели моделирования заболевания, будучи статистически значимо выше исходного уровня в 1,1 раза ($p=0,036$). В группе сравнения-2 наблюдалась тенденция к снижению активности ГГТП, а в подопытной группе величина описываемого показателя последовательно снижалась в течение всех 3-х недель, в результате чего на 21-й день была меньше, чем на исходном уровне, в 6,3 раза ($p=0,005$).

$K_{\text{ЛДГ/ГГТП}}$ в группе сравнения-1 не отличался от исходного значения на протяжении всего исследования (табл. 2). В группе сравнения-2 и подопытной группе наблюдалось статистически значимое увеличение данного показателя: на 11 день он превышал исходное значение в группе сравнения-2 в 11 раз ($p=0,012$), в подопытной группе – в 6,7 раз ($p=0,002$). Затем в группе сравнения-2 значение $K_{\text{ЛДГ/ГГТП}}$ не изменялось, а в подопытной группе продолжало возрастать, превышая на 21 день свой исходный уровень в 35,1 раз ($p=0,005$).

Таблица 1

Активность лактатдегидрогеназы и гамма-глутамилтранспептидазы
в моче экспериментальных животных

	ЛДГ (Ед / мг креатинина в сутки)			ГТПП (Ед / мг креатинина в сутки)		
	ГС-1	ГС-2	ПГ	ГС-1	ГС-2	ПГ
Исходный уровень	0,04 (0,03;0,05)	0,03 (0,003;0,04)	0,03 (0,01;0,06)	0,49 (0,17;0,60)	0,37 (0,22;0,52)	0,44 (0,23;0,66)
4 дня	0,04 (0,03;0,05)	0,09 (0,08;0,11) $p_{и/у}=0,012$	0,09 (0,08;0,10) $p_{и/у}=0,002$ $p_{ГС-1}=0,001$	0,45 (0,19;0,66)	0,19 (0,14;0,22) $p_{и/у}=0,012$	0,22 (0,18;0,27) $p_{и/у}=0,007$
11 дней	0,04 (0,03;0,04)	0,16 (0,09;0,36) $p_{и/у}=0,012$	0,12 (0,08;0,31) $p_{и/у}=0,003$ $p_{ГС-1}=0,001$	0,55 (0,46;0,67) $p_{и/у}=0,036$	0,24 (0,21;0,41)	0,28 (0,23;0,46) $p_{ГС-1}=0,049$
14 дней	0,05 (0,03;0,06)	0,19 (0,08;0,48) $p_{и/у}=0,012$	0,19 (0,10;0,30) $p_{и/у}=0,002$ $p_{ГС-1}<0,001$	0,66 (0,33;0,71)	0,26 (0,22;0,34)	0,26 (0,21;0,40) $p_{ГС-1}=0,012$
21 день	0,04 (0,03;0,05)	0,15 (0,08;0,24) $p_{и/у}=0,012$	0,16 (0,12;0,20) $p_{и/у}=0,005$ $p_{ГС-1}=0,001$	0,57 (0,40;0,85)	0,31 (0,21;0,39)	0,07 (0,05;0,08) $p_{и/у}=0,005$ $p_{ГС-1}<0,001$ $p_{ГС-2}<0,001$

Примечание: ГС-1 – группа сравнения-1, ГС-2 – группа сравнения-2, ПГ – подопытная группа, $p_{и/у}$ – показатель статистической значимости внутригрупповых различий по сравнению с исходным уровнем, $p_{ГС-1}$ – показатель статистической значимости различий между показателем подопытной группы и группы сравнения-1, $p_{ГС-2}$ – показатель статистической значимости различий между показателем подопытной группы и группы сравнения-2.

Таблица 2

Уровень коэффициента отношения активности лактатдегидрогеназы к активности гамма-глутамилтранспептидазы в моче экспериментальных животных

	$K_{ЛДГ/ГТПП}$		
	ГС-1	ГС-2	ПГ
Исходный уровень	0,09 (0,08;0,12)	0,07 (0,01;0,10)	0,07 (0,06;0,08)
4 дня	0,09 (0,07;0,15)	0,49 (0,31;0,66) $p_{и/у}=0,012$	0,43 (0,30;0,57) $p_{и/у}=0,002$ $p_{ГС-1}<0,001$
11 дней	0,07 (0,06;0,07)	0,77 (0,23;1,55) $p_{и/у}=0,012$	0,47 (0,27;0,58) $p_{и/у}=0,002$ $p_{ГС-1}<0,001$
14 дней	0,08 (0,08;0,10)	0,74 (0,32;1,65) $p_{и/у}=0,012$	0,64 (0,32;1,31) $p_{и/у}=0,002$ $p_{ГС-1}<0,001$
21 день	0,07 (0,06;0,09)	0,65 (0,27;0,97) $p_{и/у}=0,012$	2,46 (1,50;4,56) $p_{и/у}=0,005$ $p_{ГС-1}<0,001$ $p_{ГС-2}<0,001$

Примечание: ГС-1 – группа сравнения-1, ГС-2 – группа сравнения-2, ПГ – подопытная группа, $p_{и/у}$ – показатель статистической значимости внутригрупповых различий по сравнению с исходным уровнем, $p_{ГС-1}$ – показатель статисти-

стической значимости различий между показателем подопытной группы и группы сравнения-1, $p_{ГС-2}$ – показатель статистической значимости различий между показателем подопытной группы и группы сравнения-2.

Согласно данным, полученным в ходе проведения морфологических исследований, гистологическая картина нефролитиаза в почках крыс группы сравнения-1 характеризовалась кистозным расширением единичных канальцев и умеренно выраженным полнокровием сосудов почек. В почках крыс группы сравнения-2 были выявлены умеренные явления воспаления в строме. В кистозно-расширенных канальцах с большим количеством воспалительного инфильтрата клетки нефротелия находились в состоянии атрофии. В почках крыс подопытной группы было зафиксировано уплотнение

эпителия кистозно-расширенных канальцев с уменьшением и пикнотизацией клеточных ядер. В просвете канальцев отмечали скопления клеточного детрита и воспалительного инфильтрата. В строме отмечали явления выраженного воспаления. Строма почки находилась в состоянии фиброза, отмечали лимфо-плазмоцитарную инфильтрацию, с наличием очаговых скоплений лимфоидных клеток. Сосуды были полнокровны.

Результаты морфометрии почечных конкрементов в экспериментальных группах представлены в таблице 3.

Таблица 3

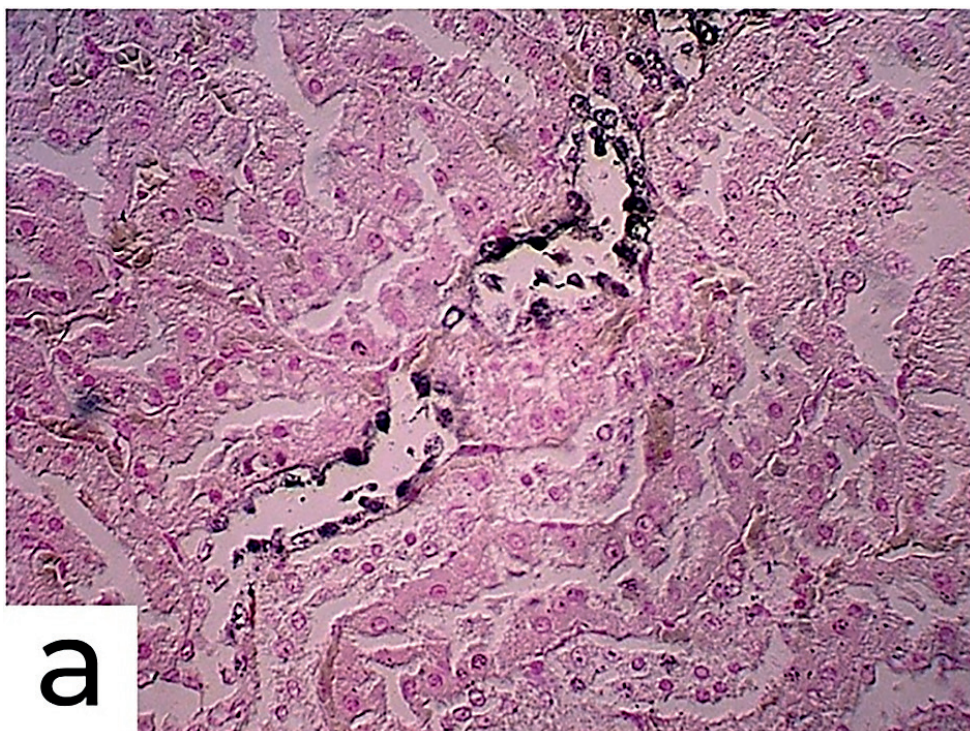
Морфометрические показатели формирования конкрементов в почках крыс экспериментальных групп

Параметры	ГС-1	ГС-2	ПГ
Среднее число депозитов	-	5,8±0,9	23,1±2,8 $p<0,001$
Средняя площадь депозитов (мкм ²)	-	172,75±17,8	458,05±34,8 $p<0,001$

Примечание: ГС-1 – группа сравнения-1, ГС-2 – группа сравнения-2, ПГ – подопытная группа, p – показатель статистической значимости различий показателя между подопытной группой и группой сравнения-2

В почках крыс группы сравнения-1 депозитов среднего и крупного размера обнаружено не было. Отложение солей кальция происходило в виде инкрустации нефротелия канальцев, при этом в цитоплазме клеток отмечали диффузно расположенные гранулы, которые давали выраженную реакцию при окраске по Коссу (рис. 1a).

В почках крыс группы сравнения-2 конкременты имели цвет от желтоватого до синеватого и располагались среди клеточного детрита и воспалительного инфильтрата, состоящего из лейкоцитов в корковом слое и почечном сопочке (рис. 1b).



а

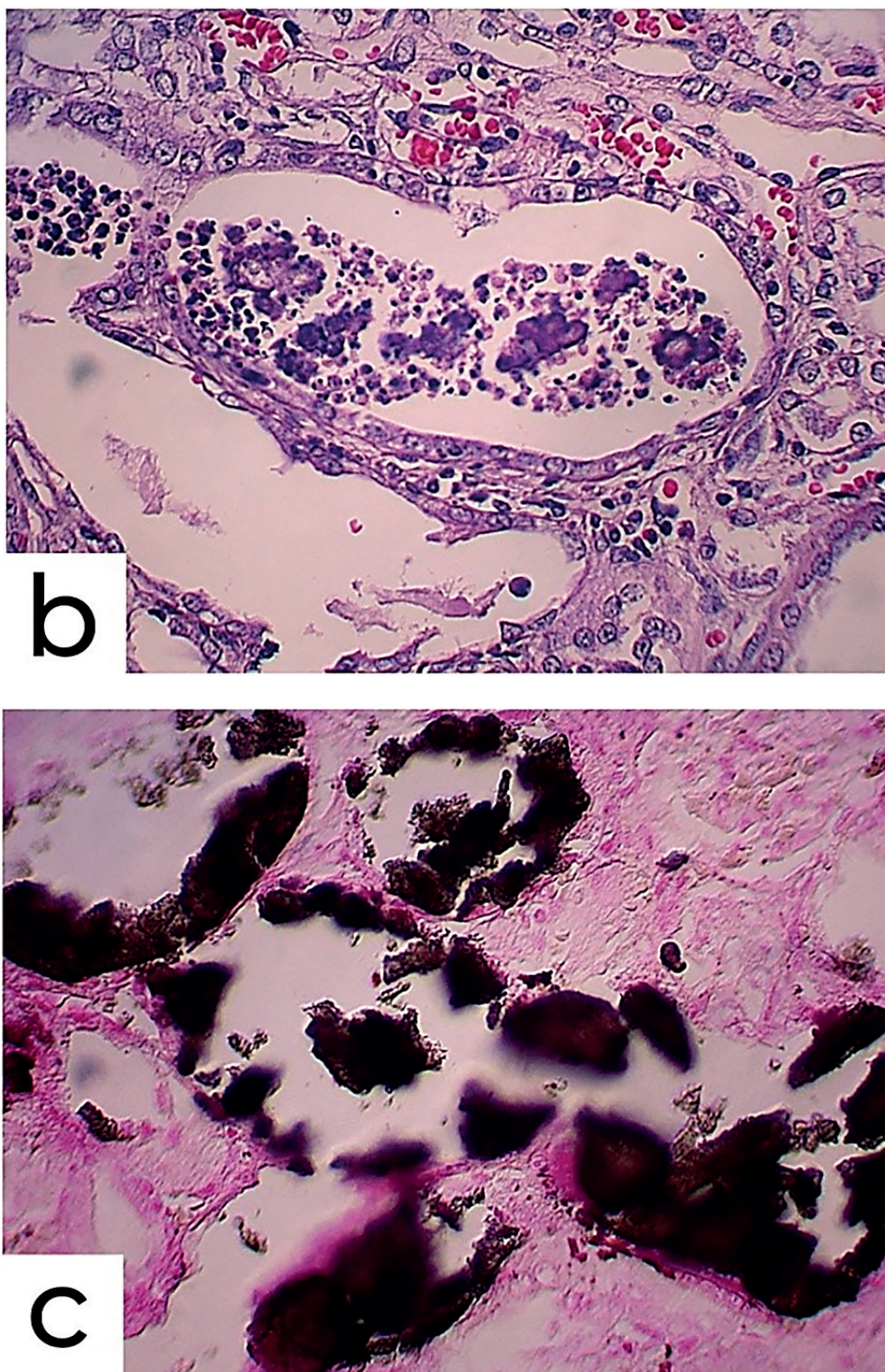


Рисунок 1. Депозиты камней в канальцах почек экспериментальных животных. Увеличение $\times 400$.

Примечание: 1a – инкрустация солями кальция эпителия канальцев в почке крысы группы сравнения-1. Окраска по Косса; 1b – депозиты уратных камней в кистозно-расширенных канальцах в почке крысы группы сравнения-2. Окраска гематоксилином и эозином; 1c – отложение депозитов камней в канальцах почки подопытной крысы среди скопления клеточного детрита и воспалительного инфильтрата. Окраска по Косса.

В почках крыс подопытной группы конкременты были различной формы, преимущественно крупного размера, желтоватого цвета или выглядели бесцветными, располагались в кистозно-расширенных почечных канальцах

в корковом слое и почечном сосочке (рис. 1c). При этом среднее число депозитов статистически значимо превышало показатель группы сравнения-2 в 4 раза ($p < 0,001$). Средняя площадь

депозитов статистически значимо превышала уровень группы сравнения-2 в 2,7 раза ($p < 0,001$).

Обсуждение

Полученные в ходе настоящего исследования результаты показывают, что выбранная нами схема позволяет успешно моделировать трехнедельный смешанный уратно-оксалатный нефролитиаз. Об этом свидетельствовали характерные биохимические и морфологические признаки.

Так, динамика $K_{\text{ДФ/ГТП}}$ в подопытной группе характеризовалась более выраженным ростом относительно группы сравнения-2, что было обусловлено более сильным снижением активности ГТП в моче крыс подопытной группы. В группе сравнения-1 значения $K_{\text{ДФ/ГТП}}$ не претерпевали существенных изменений в течение эксперимента, а активность ГТП не снижалась, а напротив, имела тенденцию к росту. По-видимому, все это свидетельствует о развитии у подопытных крыс более тяжелой формы нефролитиаза с явными биохимическими признаками развития уратного нефролитиаза, несмотря на то, что во второй половине эксперимента факторы, индуцирующие формирование уратных конкрементов, из схемы моделирования были исключены.

Во второй половине эксперимента крысы получали в качестве питья только этиленгликоль. Как известно, этиленгликоль метаболизируется в печени до оксалат-ионов, которые в моче вступают в реакцию с ионами Ca^{2+} , в результате чего образуются нерастворимые кристаллы оксалата кальция [3]. Вероятно, это происходило и в ходе настоящего эксперимента. Важно отметить, что при проведении морфологических исследований установлено, что конкременты, сформировавшиеся в почках крыс подопытной группы, давали положительную реакцию при окраске по методу Косса, что является свидетельством наличия соединений кальция в составе почечных камней [12,13]. Не менее важно, что при окраске по методу Косса в почках крыс группы сравнения-2, где моделировался только уратный нефролитиаз, положительной окраски не было. Поэтому совокупность биохимических и морфологических признаков позволяет считать, что в имевших место условиях эксперимента у крыс подопытной группы развивается именно смешанный уратно-оксалатный форма нефролитиаза.

Обсуждая возможные механизмы формирования смешанных уратно-оксалатных депозитов в почках, отметим, что сегодня рассматриваются 3 теории образования уратно-оксалатных камней [8]. Принято считать, что инициирующим фактором является повышенное содержание уратов в моче. Последние, когда находятся в кристаллической фазе, вступают в гетероген-

ную нуклеацию с кристаллами кальция оксалата. В коллоидной фазе ураты могут нивелировать эффекты внутрипочечных ингибиторов кристаллизации, а в растворенном состоянии ураты повышают склонность к осаждению кальция оксалата. Не исключено, что подобное имело место и в наших экспериментах, т.к. выбранная нами схема подразумевала первоначально вызвать гиперурикозурию, а затем создать условия для образования кальция оксалата в моче. Таким образом, на основании полученных результатов, можно заключить, что разработанная нами экспериментальная модель смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза, обоснована и может применяться для изучения антилитогенной активности новых фармакологических средств.

Заключение

Разработана новая экспериментальная модель, позволяющая успешно моделировать смешанный уратно-оксалатный нефролитиаз. Согласно данной модели, в первые 11 дней крысам вводится смесь оксониевой и мочевиной кислот в дозах 500 мг/кг и 1000 мг/кг, а затем 10 дней в качестве питья предоставляется 0,75% раствор этиленгликоля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Spivacow F.R., Del Valle E.E., Lores E., Rey P.G. Kidney stones: Composition, frequency and relation to metabolic diagnosis. *Medicina*. 2016;76(6):343-348.
2. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Ноздрачев Н.А., Давыдов А.В., Каблова И.В. Возможности литолитической терапии цитратными препаратами у больных с мочекаменной болезнью. *РМЖ*. 2019;27(11): 8-11.
3. Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лампатов В.В. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза. *Нефрология*. 2008;12(4):28-35. DOI: 10.24884/1561-6274-2008-12-4-28-35
4. Перфильев В.Ю., Зверев Я.Ф., Жариков А.Ю., Условия развития уратного нефролитиаза и подходы к его моделированию. *Нефрология*. 2017;21(4):48-54. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-48-54
5. Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Жарикова Г.В. Экспериментальная модель острого уратно-оксалатного нефролитиаза на крысах Wistar. *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. 2021.65(3):98-106. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.03.98-106
6. Кальницкий А.С., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Азарова О.В. Влияние карнозина на течение экспериментального уратного нефролитиаза. *Бюл. экс-*

перим. биол. и мед. 2021; 171(2): 182-185. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-182-185

7. Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П., Кальницкий А.С., Жарикова Г.В., Якушев Н.Н., Госсен И.Е. Эффективность трипептида Leu-Ile-Lys в коррекции экспериментального уратного нефролитиаза. Казан. мед. ж. 2021;102(4):494-500. DOI: 10.17816/KMJ2021-494

8. Moe O.W., Xu L.H.R. Hyperuricosuric calcium urolithiasis. *J Nephrol.* 2018;31(2):189-196. DOI: 10.1007/s40620-018-0469-3

9. Kabakov A.E., Gabai V.L. Cell Death and Survival Assays. *Methods Mol Biol.* 2018;1709:107-127. DOI: 10.1007/978-1-4939-7477-1_9

10. Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Жарикова Г.В., Мазко О.Н., Макарова О.Г. Особенности соотношения активности лактатдегидрогеназы и γ -глутамилтрансферазы в моче как специфический диагностический признак уратного нефролитиаза (экспериментальное наблюдение). Технол. жив. систем. 2021.18(4): 44-49. DOI: 10.18127/j20700997-202104-04.

11. Хафизьянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань. 2006.

12. Мотин Ю.Г., Жариков А.Ю., Брюханов В.М., Зверев Я.Ф., Лепилов А.В., Лампатов В.В., Мотина Н.В. Оксидативный стресс как один из факторов повреждения на ранних сроках экспериментального нефролитиаза. Морфология. 2011;5(1):33-37.

13. Мотин Ю.Г., Лапий Г.А., Лепилов А.В., Бгатова Н.П., Жариков А.Ю., Мотина Н.В., Непомнящих Л.М. Морфологическое исследование почек крыс при экспериментальном оксалатном нефролитиазе. Фундам. исслед. 2015;1(8):1639-1664.

References

1. Spivacow F.R., Del Valle E.E., Lores E., Rey P.G. Kidney stones: Composition, frequency and relation to metabolic diagnosis. *Medicina.* 2016;76(6):343-348.

2. Neimark A.I., Neimark B.A., Nozdrachev N.A., Davydov A.V., Kablova I.V. Possibilities of litholytic therapy with citrate preparations in patients with urolithiasis. *RMJ.* 2019;27(11):8-11. (In Russ.)

3. Zharikov A.Yu., Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lampatov V.V. Modern methods of modeling oxalate nephrolithiasis. *Nephrology.* 2008;12(4):28-35. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2008-12-4-28-35

4. Perfilov V.Yu., Zverev Ya.F., Zharikov A.Yu. Conditions of urate nephrolithiasis and approaches to its modeling. *Nephrology.* 2017;21(4):48-54. (In Russ.) DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-4-48-54

5. Zharikov A.Yu., Kalnitsky A.S., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P., Zharikova G.V. Experimental model of acute urate oxalate nephrolithiasis in Wistar rats. *Pathological Physiology and Experimental Therapy.* 2021;65(3):98-106. (In Russ.) DOI: 10.25557/0031-2991.2021.03.98-106

6. Kalnitsky A.S., Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P., Azarova O.V. Effect of carnosine on the course of experimental urate nephrolithiasis. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2021;171(2):182-185. (In Russ.) DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-182-185

7. Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P., Kalnitsky A.S., Zharikova G.V., Yakushev N.N., Gossen I.E. Efficacy of Leu-Ile-Lys tripeptide in the correction of experimental urate nephrolithiasis. *Kazan medical journal.* 2021; 102(4): 494-500. (In Russ.) DOI: 10.17816/KMJ2021-494

8. Moe O.W., Xu L.H.R. Hyperuricosuric calcium urolithiasis. *J Nephrol.* 2018;31(2):189-196. DOI: 10.1007/s40620-018-0469-3

9. Kabakov A.E., Gabai V.L. Cell Death and Survival Assays. *Methods Mol Biol.* 2018;1709:107-127. DOI: 10.1007/978-1-4939-7477-1_9

10. Zharikov A.Yu., Kalnitsky A.S., Zharikova G.V., Mazko O.N., Makarova O.G. Peculiarities of the ratio of activity of lactate dehydrogenase and γ -glutamyltransferase in urine as a specific diagnostic sign of urate nephrolithiasis (experimental observation). *Technologies of Living Systems.* 2021;18(4):44-49. (In Russ.) DOI: 10.18127/j20700997-202104-04.

11. Khafizyanova R.Kh., Burikin I.M., Aleeva G.N. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. Kazan. 2006. (In Russ.)

12. Motin Yu.G., Zharikov A.Yu., Bryukhanov V.M., Zverev Ya.F., Lepilov A.V., Lampatov V.V., Motina N.V. Oxidative stress as one of the factors of damage in the early stages of experimental nephrolithiasis. *Morphology.* 2011;5(1):33-37. (In Russ.)

13. Motin Yu.G., Lapiy G.A., Lepilov A.V., Bgatova N.P., Zharikov A.Yu., Motina N.V., Nepomnyashchikh L.M. Morphological study of the kidneys of rats with experimental oxalate nephrolithiasis. *Fundamental research.* 2015;1(8):1639-1664. (In Russ.)

Контактные данные

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

г. Барнаул, ул. Папанинцев 126, каб. 201.

Тел: 8(3852) 566891, доб. 7708; 89059270961

E-mail: artem_kalnitsky@mail.ru

Информация об авторах

Кальницкий Артем Сергеевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-3052>, WoS ResearcherID: AAD-8815-2022, Scopus AuthorID: 57224973144.

Жарикова Ганна Викторовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3227-2348>, WoS ResearcherID: P-3180-2017, Scopus AuthorID: 57205170371

Жариков Александр Юрьевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4884-220X>, WoS ResearcherID: N-6003-2016, Scopus AuthorID: 16318256900

Мазко Олеся Николаевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7299-4516>, Scopus AuthorID: 57208400392

Макарова Олеся Геннадьевна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7771-9468>, WoS ResearcherID: AAG-7347-2020, Scopus AuthorID: 57208408935

Бобров Игорь Петрович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9097-6733>, Scopus AuthorID: 7004843256

Поступила в редакцию 06.05.2022

Принята к публикации 25.05.2022

Для цитирования: Кальницкий А.С., Жарикова Г.В., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г., Бобров И.П. Новая экспериментальная модель смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;2(26): 43-51.

Citation: Kalnitsky A.S., Zharikova G.V., Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G., Bobrov I.P. New experimental model of mixed urate-oxalate nephrolithiasis. *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 43-51. (In Russ.)

ПОКАЗАТЕЛИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРИ НЕДОСТАТОЧНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ В МОЛОДОЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЕ СТУДЕНТОВ МЕДИКОВ

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

Поляков Д.В., Щавинская Е.Д., Кулагин А.С.

Аннотация. В статье произведена оценка сфер качества жизни среди молодежи, страдающей недостатком физической активности, а также сравнительный анализ с подгруппой респондентов с достаточной двигательной нагрузкой. В качестве респондентов выступили студенты 18–22 лет педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Целью работы явился анализ сфер физического и психического благополучия, сферы самовосприятия, сферы микросоциальной поддержки, сферы социального благополучия в группе респондентов с недостаточной физической активностью. Зарегистрировано присутствие прироста числа сниженных показателей качества жизни при оценке подгруппы с уровнем физической активности ниже среднего. Отмеченные изменения оценок качества жизни совпадают с зарегистрированными тенденциями в общей группе. Можно предположить сформированную и закрепляемую субъективную недооценку влияния физической активности на качество жизни, и, соответственно, на развитие хронических патологий.

Ключевые слова: физическая активность, качество жизни, студенты медики.

QUALITY OF LIFE INDICATORS IN YOUNG AGE GROUP OF MEDICAL STUDENTS INCLUDING RESPONDERS WITH INSUFFICIENT PHYSICAL ACTIVITY

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Polyakov D.V., Shchavinskaya E.D., Kulagin A.S.

Annotation: This article contains an assessment of the areas of quality of life among young people who suffer from a lack of physical activity and a comparative analysis of the responder subgroup with sufficient motor load. The responders are students aged 18–22 from the Faculty of Pediatrics of the Russian National Research Medical University. This article analyzes the physical health, psychological health, social relationships, and environmental quality of life domains among responders with insufficient physical activity. An increase in the number of reduced indicators of quality of life was noticed during the evaluating the subgroup with below-average levels of physical activity. The noted changes in the quality of life assessments coincide with the registered trends in the selected group. It is possible to assume a formed and fixed subjective underestimation of the influence of physical activity on the quality of life and, accordingly, the development of chronic diseases.

Keywords: physical activity, quality of life, medical students.

Начиная со второй половины 20 века человечество столкнулось с кардинальными изменениями в статистике смертности, так инфекции и травмы ушли на второй план, а ведущую роль заняли хронические неинфекционные заболевания. По данным Росстата в Российской Федерации до 75% смертей среди взрослого населения связывают с хроническими неинфекционными заболеваниями. А экономическая нагрузка данных заболеваний на систему здравоохранения превышает 1 триллион рублей ежегодно, что по примерным оценкам может составлять от 3 до 4% всего внутреннего валового продукта страны [1].

В современной медицине основной упор делается на профилактических мероприятиях с целью недопущения развития заболеваний, так как это во многом продуктивнее, чем прямая борьба с ними. Одним из основных направлений профилактики хронических неинфекционных заболеваний выступает оценка факторов риска, способных провоцировать развитие данных патологий. Фактор риска – это свойство (модифицируемое или немодифицируемое), состояние или поведение, которое увеличивает вероятность появления болезни или травмы [1]. Модифицируемыми факторами риска принято считать: поведенческие (питание, курение,

алкоголь, физическая активность и т.д.), биологические (уровень артериального давления, липидный профиль, показатели глюкозы крови, значение инсулина и другие) и экологические (уровень загрязнённости окружающей почвы, воды, воздуха и т.д.) [2].

В проведенной нами работе пристальное внимание было отведено роли физической активности как модифицируемому фактору риска в сохранении комплексного здоровья. Говоря о здоровье, в первую очередь необходимо определиться с тем, что мы понимаем под данным понятием. Итак, согласно определению ВОЗ, это – какое-либо движение тела, производимое скелетными мышцами, которое требует расхода энергии, включая активность во время работы, игр, выполнения домашней работы, поездок и рекреационных занятий [3]. Здоровье человека – это процесс сохранения и развития его умственных и физических качеств, оптимальной работоспособности и социальной активности при максимальной продолжительности жизни [4].

Рассматривая влияние физической активности на здоровье людей различных возрастных групп, можно обратиться к глобальным рекомендациям ВОЗ, изданным в 2010 году, где достаточно четко описывается необходимый уровень физических нагрузок. Так, детям и молодым людям в возрасте от 5 до 17 лет рекомендуется уделять не менее 60 минут аэробным упражнениям средней и высокой интенсивности. Людям более старшего возраста с 18 до 64 лет предписывается выполнение нагрузок средней интенсивности не менее 150 минут в неделю или высокой интенсивности, связанных с аэробными упражнениями не менее 75 минут в неделю. Также помимо указанного выше, людям данной возрастной категории необходимо хотя бы 2 дня в неделю посвящать силовым нагрузкам, задействующим основные мышечные группы. Людям старше 65 лет основные рекомендации аналогичны предшествующей возрастной группе, но с некоторыми корректировками. Так, пожилым людям, имеющим сложности с передвижением, настоятельно рекомендуются упражнения, направленные на поддержку равновесия с целью минимизации рисков падения и травматизации в бытовой жизни. Если же состояние здоровья ограничивает какие-либо из описанных выше видов активности, то таким людям необходима консультация специалиста, который позволит определить тот необходимый уровень нагрузки, выполнение которого будет оказывать благоприятное воздействие [5].

Согласно опросам, проводимым кандидатом философских наук Поповым В.С., который оценивал заинтересованность и вовлеченность молодежи в спорте, люди молодого возраста и, в частности, студенты в значительной мере

индифферентны к занятиям спортом (всего 22% опрошенных регулярно занимаются различными физическими упражнениями). И даже среди имеющих данную активность, большая часть отмечает низкую значимость данного занятия [6].

Недостаток физической активности приводит к серьезным последствиям. Так, при снижении и недостаточности физической нагрузки, у человека происходит снижение мышечного тонуса, уменьшается выносливость, значительно снижается как динамическая, так и тоническая сила мышечной ткани человека, как следствие нарушается нервно-сосудистая регуляция трофики тканей и снижается интенсивность обмена веществ. В дальнейшем эти изменения приводят к поражению опорно-двигательного аппарата и характеризуются: развитием остеопороза, остеоартроза и остеохондроза. Недостаток физической активности также значительно сказывается и на деятельности сердечно-сосудистой системы (ССС). Это выражается в склонности малоактивных людей к таким заболеваниям и состояниям как: артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и т.д. Негативное воздействие нехватки физической активности характеризуется снижением силы сердечных сокращений, а это в свою очередь приводит к нарушению гемодинамики в венозных и артериальных сосудах, провоцируя развитие застойных явлений и варикозного расширения вен [7]. Говоря о влиянии недостаточной физической активности на дыхательную систему, можно отметить повышение рисков развития дыхательной недостаточности различного генеза, в том числе и в связи с ослаблением дыхательной мускулатуры и снижением легочной вентиляции [7].

Актуальность выбранной нами темы заключается в необходимости сформировать представление о том, насколько среди молодежи закреплена традиция, связанная с занятиями физической активностью, и то, как в данной возрастной группе оценивается объективная значимость этого модифицируемого фактора в сохранении здоровья.

Цель работы: оценка сферы физического и психического благополучия, сферы самовосприятия, сферы микросоциальной поддержки, сферы социального благополучия в группе респондентов 18-22 лет с недостаточной физической активностью.

Материалы и методы

Для исследования были отобраны желающие студенты второго курса педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Все участники дали добровольное информированное согласие о включении в исследование. Опрос проводил-

ся с помощью сервиса «Гугл формы» (Google Forms), в котором была создана единая анкета из выбранных опросников. Результаты были

представлены в виде таблицы EXCEL. Характеристики студентов, участвовавших в исследовании, представлены в таблице 1.

Таблица 1

Общая характеристика респондентов

Клинико-anamnestические характеристики	Включенные в исследование респонденты
Общая выборка	129
Мужской пол (число опрашиваемых/процент)	19/14,7
Женский пол (число опрашиваемых/процент)	110/85,3
Средний возраст (годы)	19,34±0,71
Возраст (число опрашиваемых/процент)	
18 лет	7/5,43
19 лет	80/62,01
20 лет	35/27,13
21 год	5/3,88
22 года	2/1,55
Употребление алкоголя (число опрашиваемых/процент)	
Не употребляют алкоголь	31/24,03
Употребляют только в исключительных случаях	36/27,9
Употребляют с различной частотой	62/48,06
Курение (число опрашиваемых/процент)	
Не курят	82/63,57
Используют другие курительные (испарительные) устройства	17/13,18
Курят сигареты в различных объемах	28/21,7
Бросили курить	2/1,55

В данной научной работе использовались следующие опросники и шкалы:

- «Короткий международный опросник для определения физической активности (IPAQ)» [8];

- «Опросник двигательной активности ОДА-23+» [8], особенно актуальный для определения уровня *физической активности* среди лиц с II и III группами здоровья, а также детализирующий ее виды *среди* респондентов и негативно влияющие факторы;

- анкета ВОЗ под названием «World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)» [9], а в русском варианте «Краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни», показывает оценку качества жизни участников исследования в целом и четырех отдельных сферах.

Обработка данных

Обработка результатов проводилась с помощью таблицы EXCEL и встроенных статистических функций, и фильтров. Подсчет среднеква-

дратичного отклонения произведен с помощью формулы «КВАДРОТКЛ». Средние значения в результатах посчитаны с помощью формулы «СРЗНАЧ», дисперсия для генеральной выборки – по «ДИСП.Г». Диаграммы составлены в программе «Numbers».

Результаты исследования

По результатам «Короткого международного опросника для определения физической активности (IPAQ)» 58,9±4,3% респондентов в возрасте 18-39 лет имеют ее недостаточный уровень. Очевидно, что в это число входят опрошенные и не имеющие регулярной физической активности на момент опроса и планирующие ее увеличить. Однако, можно отметить, что большая часть участников регулярно ходит пешком (табл. 2), что определенно сказывается положительно на их здоровье и может являться необходимым минимумом физической активности.

Таблица 2

Показатели «Короткого международного опросника для определения физической активности (IPAQ)»

Вопрос	Полученные результаты
Сколько раз в неделю вы занимались интенсивной физической нагрузкой? (дни/баллы)	1,79±1,71
Сколько обычно длится ваша интенсивная физическая нагрузка? (баллы)	2,9±2,63
Какова обычная продолжительность вашей неинтенсивной физической нагрузки в течение дня? (баллы)	1,8±2,04
Сколько дней в неделю вы ходите пешком? (дни/баллы)	5,96±1,48
Какова обычная продолжительность ваших пеших прогулок в течение дня? (баллы)	3,32±2,38
Сколько обычно часов вы проводите в сидячем положении? (баллы)	1,26±1,2

Значительная часть опрошенных имеет низкую и очень низкую двигательную активность (рис. 1). Опросник «ОДА-23+» выявляет не только намеренную физическую активность в виде физических упражнений, занятий спортом, но и другие формы активного образа жизни – регулярная работа по дому, работа или учеба

требующие физических усилий, соотношения часов, проведенных за рулем, и времени пеших прогулок. Поэтому респонденты, имеющие активность ниже средней, выявленную в этом опроснике, склонны к крайне неактивному и нездоровому образу жизни, вызывающему вышеописанные факторы риска заболеваний.

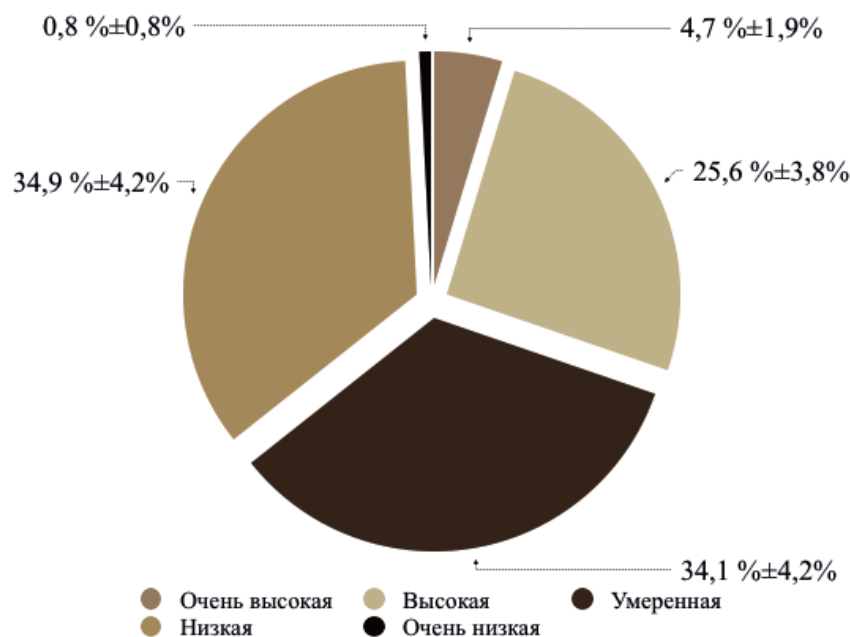


Рисунок 1. Показатели опросника «ОДА-23+»

Опросник «WHOQOL» демонстрирует качество жизни респондентов, в том числе в распределении по четырем сферам: сфера физического и психического благополучия, сфера самовосприятия, сфера микросоциальной поддержки, сфера социального благополучия. Он позволяет выявить взаимодействие данных сфер качества жизни, а также влияние различных модифицируемых и немодифицируемых факторов, описанных ранее.

На рисунке 2 можно отметить преобладание повышенных (45,0±4,4%) и высоких (25,6±3,8%) показателей в сфере физического и психического благополучия.

На рисунке 3, характеризующем сферу самовосприятия, количество средних показателей (31,8±4,1%) оказывается больше, чем высоких (18,6±3,4%) в отличие от предыдущей сферы.

Самовосприятие респондентов находится на средне-повышенном уровне, при этом люди с низким показателем в этой сфере отсутствуют. Это означает, что значительное снижение объективного самовосприятия отсутствует, и, соответственно, отклонение количества физической активности в любую сторону не могло привести к предполагаемому снижению самооценки.

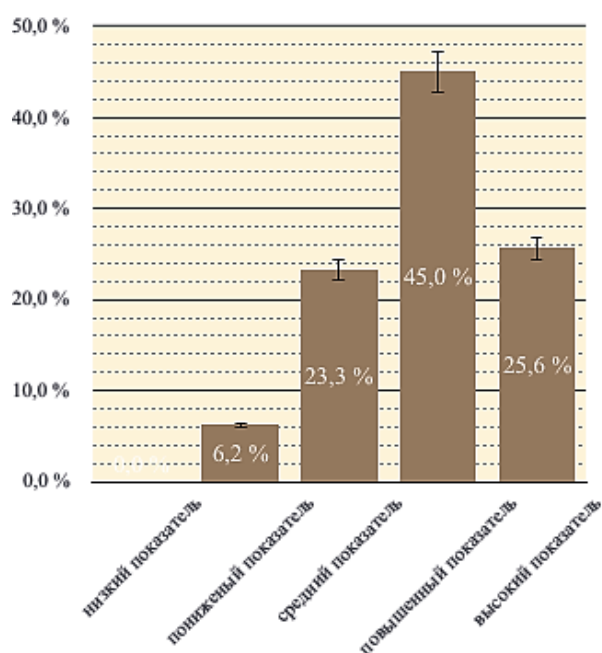


Рисунок 2. Показатели опросника WHOQOL, сфера 1: физическое и психологическое благополучие

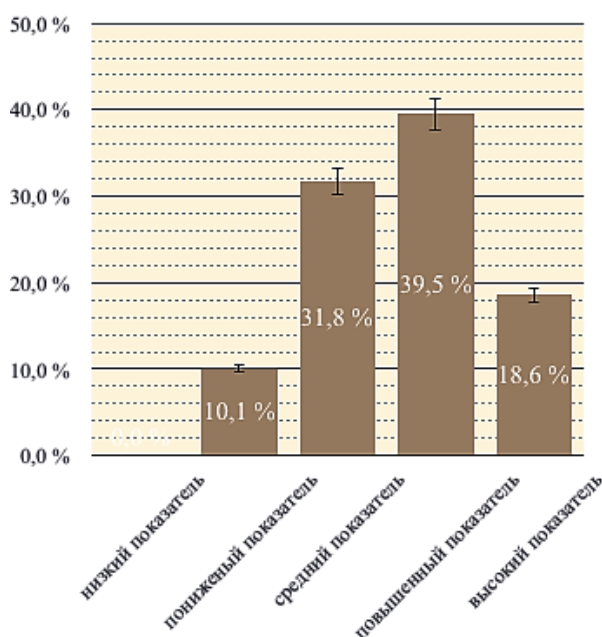


Рисунок 3. Показатели опросника WHOQOL, сфера 2: самовосприятие

В отличие от других сфер на рисунке 4, демонстрирующем микросоциальную поддержку, можно отметить наличие низких показателей ($1,6 \pm 1,1\%$) данной сферы качества жизни. То есть можно говорить о наличии респондентов, не получающих поддержку и одобрение со стороны окружающих их людей. При этом возможны случаи неодобрения образа жизни, профессиональной деятельности, внешности и т.д. со стороны своего окружения.

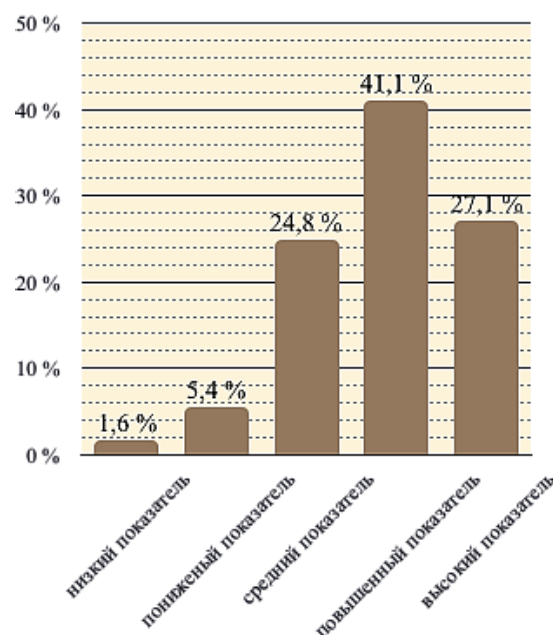


Рисунок 4. Показатели опросника WHOQOL, сфера 3: микросоциальная поддержка

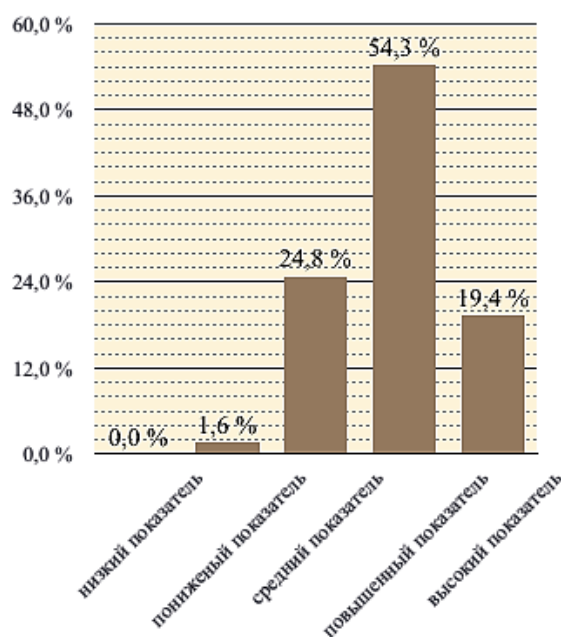


Рисунок 5. Показатели опросника WHOQOL, сфера 4: социальное благополучие

Подавляющее большинство респондентов ($73,7 \pm 3,9\%$) имеют уровень социального благополучия выше среднего показателя (рис. 5). Это означает, что данные участники опроса имеют достаточно социальных благ для удовлетворения базовых потребностей, а следом и необходимости в физической активности [10].

На рисунке 6, показывающем общее качество жизни респондентов, отсутствуют результаты ниже среднего. Это говорит о схожести условий жизни большинства участников опроса, достаточном уровне этих условий и однородности выборки.

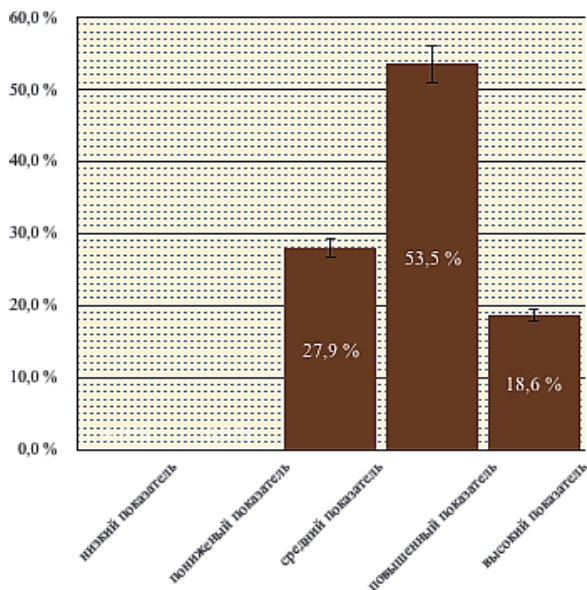


Рисунок 6. Показатели опросника WHOQOL, объединение сфер

При анализе результатов опросов было выявлено 76 респондентов ($58,9 \pm 4,3\%$), физическая активность которых ниже средних показателей по системе «Короткого международного опросника для определения физической активности». В этой выборке, характеризующейся недостаточной физической активностью, тенденции качества жизни по результатам опросника "WHOQOL" совпадают с генеральной выборкой (рис. 7-10), а именно преобладание показателей качества жизни выше средних значений.

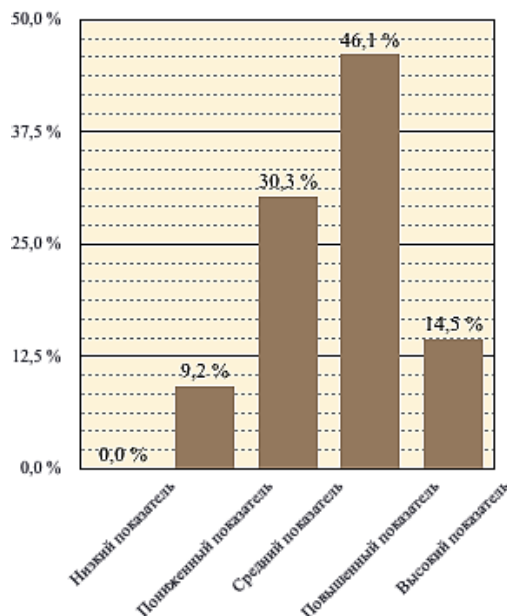


Рисунок 7. Показатели опросника WHOQOL у респондентов с уровнем физической активности ниже средних показателей, сфера 1: физическое и психологическое благополучие

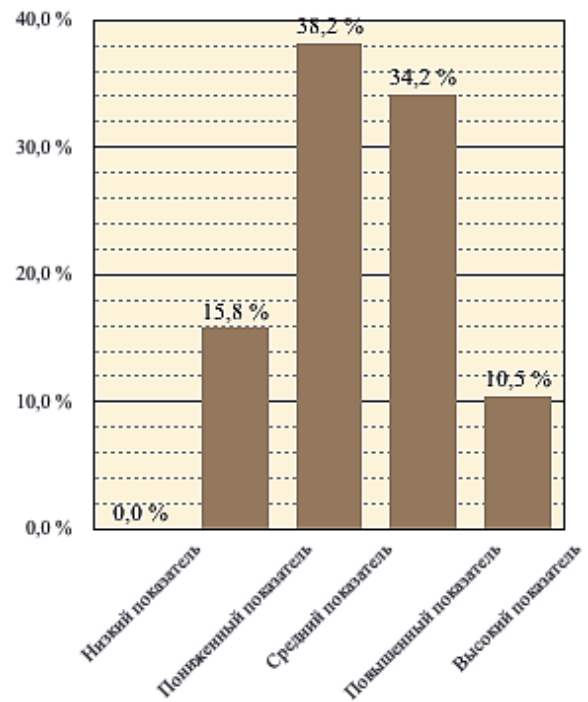


Рисунок 8. Показатели опросника WHOQOL у респондентов с уровнем физической активности ниже средних показателей, сфера 2: самовосприятие

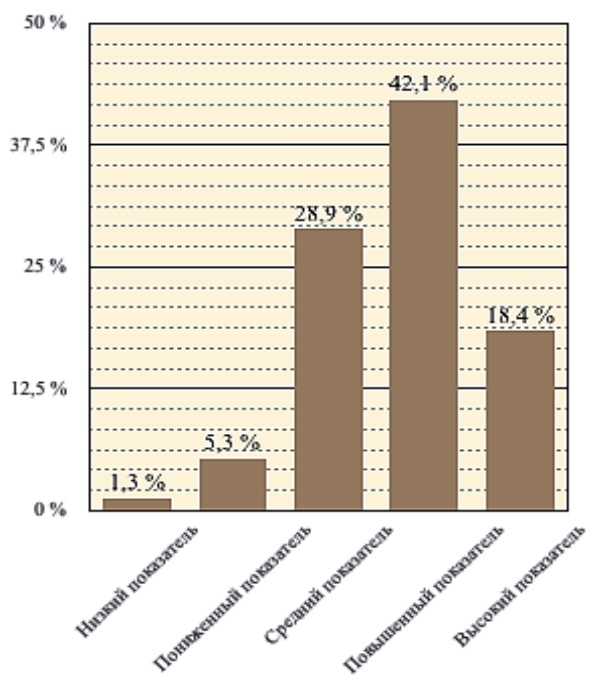


Рисунок 9. Показатели опросника WHOQOL у респондентов с уровнем физической активности ниже средних показателей, сфера 3: микросоциальная поддержка

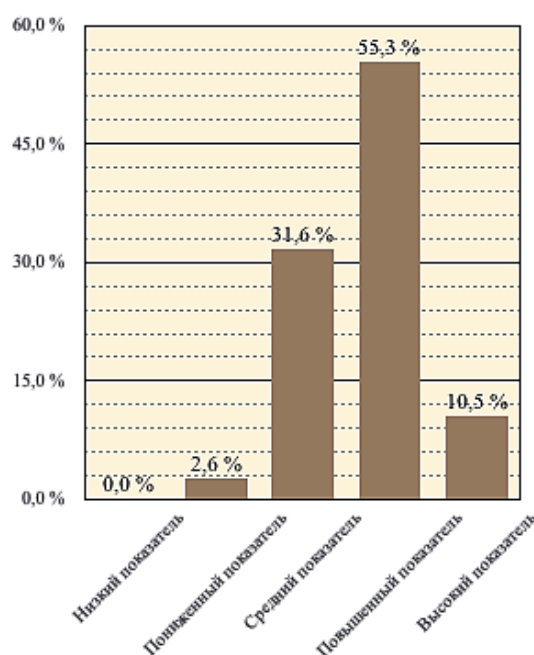


Рисунок 10. Показатели опросника WHOQOL у респондентов с уровнем физической активности ниже средних показателей, сфера 4: социальное благополучие

Обсуждение результатов

Рассматривая результаты опросника «ОДА23+», можно отметить, что 35,7±4,2% опрошенных имеют уровень физической активности ниже среднего значения, что напрямую говорит о повышенном риске развития патологий, связанных с данным модифицируемым фактором риска более, чем у трети респондентов. Обращая внимание на данные о состоянии физического и психологического благополучия, полученные из опросника WHOQOL, можно отметить достаточно низкий (6,2%) уровень влияния физической активности на данный аспект жизни в общей группе респондентов. Но при детализации данной сферы среди опрошенных со сниженным уровнем физической активности, это значение возрастает до 9,2%. Говоря о самовосприятии и микросоциальной поддержке со стороны окружающих, также опираясь на данные WHOQOL, можно отметить, что 10,1% студентов указывают, что низкий уровень физической активности негативно влияет на их самооценку, а 7% и вовсе говорят о неодобрении их образа жизни, со стороны круга своего общения. При детализации также заметен рост отрицательных показателей в сфере самовосприятия до 15,8%, но при этом, снижение в сфере микросоциальной поддержки до 6,6%. Отдельно говоря о социальном благополучии респондентов, стоит указать на то, что 1,6% студентов отметили у себя его снижение. Детализация данного показателя в подгруппе опрашиваемых со сниженной физической

активностью демонстрирует его рост до 2,6%. Однако, при объединении всех изучаемых сфер можно сделать вывод о схожести условий, в которых проживают респонденты, так как общие результаты, находящиеся на уровне ниже среднего, не отмечаются.

Исходя из полученных результатов, необходимо отметить наличие прироста числа сниженных показателей качества жизни при оценке подгруппы с уровнем физической активности ниже среднего. Кардинальное изменение картины оценки качества жизни в данной подгруппе респондентов отсутствуют. Это свидетельствует о том, что некоторые участники опроса недооценивают влияние физической активности на качество жизни, и, соответственно, на развитие хронических заболеваний. Данная ситуация усугубляется тем, что большинство болезней, модифицируемым фактором риска которых является гиподинамия, дебютируют в более старшем возрасте.

Заключение

В процессе изучения основных сфер жизни молодых людей в возрасте от 18 до 22 лет были отмечены закономерности изменения качества их жизни в различных сферах, связанные с дефицитом физической активности. Эти изменения имеют отрицательные тенденции и показывают пониженный уровень показателей среди юношей и девушек с недостаточной двигательной активностью. Дальнейший анализ полученных данных и последующая разработка механизмов коррекции недостаточности физической активности и недооценённости роли данного модифицируемого поведенческого фактора риска имеют высокое практическое и прогностическое значение в молодой возрастной группе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Бойцов С.А., Чучалин А.Г., Арутюнов Г.П. и др. Профилактика хронических неинфекционных заболеваний. Рекомендации. 2013.
URL: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/prevent.pdf>
2. Алексеенко С.Н., Дробот Е.В. Профилактика заболеваний. Академия Естествознания; 2015.
3. Сайт Роспотребнадзора «Об опасности гиподинамии». Электронный ресурс.
URL: <http://04.rosпотребнадzor.ru/index.php/component/content/article/43-san-ottel/9076-24042018.pdf>
4. Николаев А.А. Двигательная активность и здоровье современного человека: Учебное пособие для преподавателей и студентов высших

учебных заведений физической культуры. Смоленск: СГИФК, СГУ. 2005:93 с.

URL: http://www.sgafkst.ru/images/dvig_aktiv.pdf

5. Глобальные рекомендации по физической активности для здоровья. Всемирная организация здравоохранения, 2010.

URL: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/016/375/original/9789244599976_rus.pdf?1389768711

6. Попов В.С. Физическая культура и спорт как факторы формирования здорового образа жизни студенческой молодежи: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата социологических наук. Южно-Российский государственный технический университет. Шахты. 2004.

7. Чумаков Б.Н. Основы здорового образа жизни. Курс лекций. РПА. 2004.

8. Драпкина О.М. Методические рекомендации по повышению физической активности. Воронеж ООО «Канцтовары». 2019:54 с.

URL: <https://www.mgpu.ru/wp-content/uploads/2020/11/Fizicheskaya-aktivnost.-2019.pdf>

9. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)-BREF. World Health Organization 2004. Translated by Dr A. Abesonova and Dr V. Shtengelov. URL: https://www.who.int/substance_abuse/research_tools/en/russian_whoqol.pdf?ua=1

10. Поляков Д.В., Кулагин А.С., Щавинская Е.Д. Физическая активность как неотъемлемый компонент качества жизни у лиц молодого возраста. Тверской медицинский журнал. 2021;4.

URL: <http://tvermedjournal.tvergma.ru/955/1/02.pdf>

References

1. Boytsov S.A, Chuchalin A.G., Arutyunov G.P. etc. Prevention of chronic non-communicable diseases. Recommendations. 2013.

URL: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/prevent.pdf>

2. Alexeenko S.N., Drobot E.V. Disease prevention. Academy of Natural History; 2015.

3. Rospotrebnadzor website «On the danger of hypodynamia». Electronic resource. URL: <http://04.rospotrebnadzor.ru/index.php/component/content/article/43-san-ottel/9076-24042018.pdf>

4. Nikolaev A.A Motor activity and health of modern man: Textbook for teachers and students of higher educational institutions of physical culture. Smolensk: SGIPK, SGU. 2005:93 p.

URL: http://www.sgafkst.ru/images/dvig_aktiv.pdf

5. Global recommendations on physical activity for health. World Health Organization, 2010.

URL: https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attachs/000/016/375/original/9789244599976_rus.pdf?1389768711

6. Popov V.S. Physical culture and sport as factors in the formation of a healthy lifestyle of student youth: dissertation abstract for the degree of candidate of social sciences / South-Russian State Technical University. Shakhty. 2004

7. Chumakov B.N.: Fundamentals of a healthy lifestyle. Lecture course. RPA. 2004.

8. Drapkina O.M. Guidelines for increasing physical activity. Voronezh ООО «Kantstovary». 2019:54 p.

URL: <https://www.mgpu.ru/wp-content/uploads/2020/11/Fizicheskaya-aktivnost.-2019.pdf>

9. The World Health Organization Quality of Life (WHOQOL)-BREF. World Health Organization 2004. Translated by Dr A. Abesonova and Dr V. Shtengelov.

URL: https://www.who.int/substance_abuse/research_tools/en/russian_whoqol.pdf?ua=1

10. Polyakov D.V., Kulagin A.S., Shchavinskaya E.D. Physical activity, as the integral component of the quality of life in persons of young age.

URL: <http://tvermedjournal.tvergma.ru/955/1/02.pdf>

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Щавинская Елизавета Дмитриевна, студентка 3 курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

115432, Россия, г. Москва, ул. Архитектора Щусева, д. 1, кв. 423.

Тел. +79826879542

E-mail: liksemi@yandex.ru

Информация об авторах

Поляков Дмитрий Викторович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры Пропедевтики внутренних болезней педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

117437, г. Москва, ул. Академика Волгина, д. 35, комната 15-11с.

E-mail: dima-polyakov@mail.ru

Тел.: +79102134162

ID ORCID 0000-0002-8738-6924

Кулагин Александр Сергеевич, студент 3 курса педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

121467, Россия, г. Москва, Рублевское ш., д. 93, к. 1, кв. 29

E-mail: filet00@mail.ru

Тел. +79775756634

Поступила в редакцию 07.03.2022

Принята к публикации 15.04.2022

Для цитирования: Поляков Д.В., Щавинская Е.Д., Кулагин А.С. Показатели качества жизни, в том числе при недостаточной физической активности в молодой возрастной группе студентов медиков. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;2(26): 52-60.

Citation: Polyakov D.V., Shchavinskaya E.D., Kulagin A.S. Quality of life indicators in young age group of medical students including responders with insufficient physical activity. *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 52-60. (In Russ.)

УДК 616.98-002-071-053.2

DOI 10.31684/25418475_2022_2_61

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ АСПЕКТЫ МУЛЬТИСИСТЕМНОГО ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО СИНДРОМА, АССОЦИИРОВАННОГО С COVID-19 У ДЕТЕЙ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Детская городская клиническая больница №7, г. Барнаул³Алтайский краевой клинический центр охраны материнства и детства, г. БарнаулСкударнов Е.В.¹, Выходцева Г.И.¹, Новикова Л.М.³, Малюга О.М.¹, Киричек Е.Ю.¹, Скударнова А.П.¹, Пономарев В.С.², Игнатьева Н.А.³, Зоричева Н.В.²

Статья посвящена диагностике мультисистемного воспалительного синдрома (МВС) у детей с тяжелым COVID-19. Установлено, что у 70 (94,6%) из 74 детей отмечалось благоприятное течение новой коронавирусной инфекции, а у 5,45% больных отмечалось неблагоприятное течение с повышением уровня маркеров воспаления. Дана клинико-лабораторная характеристика МВС у 4 детей.

Ключевые слова: дети, COVID-19, мультисистемный воспалительный синдром.

CLINICAL AND LABORATORY ASPECTS OF MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH COVID-19 IN CHILDREN

¹Altai State Medical University, Barnaul²Children's City Clinical Hospital No. 7, Barnaul³Altai Regional Clinical Center for Maternal and Child Health, BarnaulE.V. Skudarnov¹, G.I. Vykhardtseva¹, L.M. Novikova³, O.M. Malyuga¹, E.Yu. Kirichek¹, A.P. Skudarnova¹, V.S. Ponomarev², N.A. Ignatieva³, N.V. Zoricheva²

The article is devoted to the diagnosis of multisystem inflammatory syndrome (MVS) in children with severe COVID-19. It was found that 70 (94.6%) of 74 children had a favorable course of a new coronavirus infection, and 5.45% of patients had an unfavorable course with an increase in the level of inflammatory markers. Clinical and laboratory characteristics of MVS in 4 children are given.

Keywords: children, COVID-19, multisystem inflammatory syndrome.

В последние десятилетия изменилась структура заболеваемости в детском возрасте за счет увеличения количества больных аллергическими и тяжелыми аутоиммунными патологиями и появления новых инфекционных заболеваний. В Сибирском Федеральном округе РФ, как и в Алтайском крае, заболевания вирусно-бактериальной этиологии остаются одной из актуальных проблем педиатрии в связи с широким распространением этих заболеваний у детей различного возраста. Согласно литературным данным, новая коронавирусная инфекция, которая впервые была описана в 2019 году, у детей регистрируется значительно реже, чем у взрослых и данное заболевание чаще протекает в легкой степени. И если в РФ в 2020 году число детей с этим заболеванием составило лишь 8,4% от общего количества больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19, то в последующие годы отмечается значительный рост данной патологии [1,2,3,4]. Рядом авторов отме-

чено, что у больных чаще поражается бронхолегочная система и желудочно-кишечный тракт, заболевание протекает с наличием лихорадки и катаральных явлений со стороны носоглотки. Поэтому с данной патологией сталкиваются врачи всех специальностей, в том числе и врачи хирурги, так как у части больных в дебюте заболевания отмечается и абдоминальный синдром [1,3,5,6]. В настоящий момент экспертами ВОЗ отмечены и опубликованы критерии мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C), обусловленные COVID-19 у детей в возрасте от 0 до 19 лет. К ним относится наличие сыпи или двухсторонний негнойный конъюнктивит (признаки воспалительных изменений кожи и слизистых); артериальная гипотензия или шок; признаки миокардиальной дисфункции, перикардит или поражение коронарных артерий (данные ЭхоКГ, повышенный уровень тропонина/NT-proBNP) [1,3,6]. Течение заболевания у детей разнообразное: у части детей заболе-

вание протекает малосимптомно, что способствует широкому распространению инфекции, в то же время у ряда больных с фоновыми заболеваниями отмечены случаи тяжелого течения заболевания с вовлечением в патологический процесс свертывающей системы крови и поражением эндотелия микроциркуляторного русла [5,6,7,8,9]. Заслуживают внимание и сообщения, что иммунные нарушения и активация различных звеньев гемостаза может лежать в основе полиорганной недостаточности и мультисистемного воспалительного синдрома (MBC), обусловленные COVID-19 [8,10,11,12,13]. Однако данной проблеме в педиатрической практике посвящены немногочисленные работы [6,7,9,12], поэтому оценка клинических проявлений и показателей гемостаза, а также их коррекция при мультисистемном воспалительном синдроме у детей с тяжелым течением COVID-19 является одной из актуальных проблем, что положительно скажется на течении заболевания и качестве жизни больных. Об актуальности проблемы говорит то, что в Алтайском крае также отмечен значительный рост зарегистрированных случаев COVID-19 у детей в 2020-2021 годах. Согласно данным МЗ Алтайского края в Алтайском крае в 2020 г. зарегистрировано более 2500 случаев COVID-19 у детей, а в 2021 г. - свыше 17000 случаев. При этом у части детей заболевание протекало тяжело с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем, что определяло прогноз течения и исхода заболевания в целом.

Цель исследования: дать клинико-лабораторную характеристику заболевания и оценить показатели различных звеньев системы гемостаза у детей с мультисистемным воспалительным синдромом, ассоциированным с COVID-19.

Материалы и методы исследования

Проведен анализ 74 историй болезни детей с новой коронавирусной инфекцией, которые находились на лечении в КГБУЗ «Детская городская клиническая больница №7» в 2020-2021 году. Обследование и лечение детей проводилось согласно клиническим рекомендациям по оказанию помощи детям с COVID-19. При

проведении обследования у 4 (5,4%) из 74 больных был выставлен диагноз: Мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C), ассоциированный с COVID-19. Нами согласно критериям, проведен анализ течения заболевания у детей с MIS-C, что позволило оценить состояние, выявить клинические и лабораторные проявления полиорганной недостаточности, характерные для MIS-C синдрома. При анализе полученных данных отмечено, что данной патологией страдали девочки (10-14 лет) препубертатного и пубертатного возраста, ранее контактирующие с больными и перенесшие COVID-19. Для постановки диагноза всем детям выполнен ПЦР-тест на наличие SARS-CoV2 (выявление IgG и IgM). Для оценки активности процесса тяжести заболевания делали общий и биохимический анализ крови, СРБ, фибриноген, ферритин, печеночные пробы, мочевины, креатинин. Всем больным проводилось ЭКГ, ЭХОКГ исследование и рентгенографию легких. Для оценки различных звеньев системы гемостаза определяли количество тромбоцитов, РФМК, ОФТ, АЧТВ, ПТВ, ТВ, Д-димеры.

Результаты и обсуждение

Нами проведено обследование и анализ лечения 4 детей с мультисистемным воспалительным синдромом (MBC), ассоциированным с COVID-19. Все они имели контакт с заболевшими родственниками. В анамнезе у одной девочки была подтвержденная, перенесенная новая коронавирусная инфекция. Всем детям выполнен ПЦР на РНК. SARS-CoV-2 не обнаружен ни в одном случае. У всех детей выполнено исследование на наличие антител к SARS-CoV2 класса Ig M и Ig G. У двух девочек были обнаружены антитела Sars-CoV2 Ig M и антитела Sars-CoV2 Ig G, а у одного ребенка Sars-CoV2 Ig M не обнаружены, но наблюдалось четырехкратное нарастание уровня антитела Sars-CoV2 Ig G в динамике. Таким образом, у всех детей имелись контакты с больными и наличие антител к Sars-CoV2 класса Ig M и Ig G., что свидетельствовало о перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 (табл. 1).

Таблица 1

Результаты обследования на COVID-19

№	Пациенты	Антитела Sars-CoV2 Ig M	Антитела Sars-CoV2 Ig G (норма до 1,1)	РНК SARS-CoV2
1.	Девочка 10 лет	обнаружены	14,39	Не обнаружено
2.	Девочка 13 лет	отрицательно	3,23- 15,7	Не обнаружено
3.	Девочка 15 лет, реконвалесцент по COVID-19	отрицательно	12,3	Не обнаружено
4.	Девочка 13 лет	обнаружены	14,12	Не обнаружено

По результатам клинического обследования у детей выявлено поражение более 4-х органов или систем, что характерно для мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C). В дебюте заболевания у всех больных наблюдалась фебрильная лихорадка более 3 дней и интоксикационный и/или гастроинтестинальный синдром. При клинко-лабораторном обследовании у пациентов выявлено наличие поражения внутренних органов: гепатомегалия и признаки острого почечного повреждения установлены у 4 детей, плеврит у 2 детей, поражения легких и гепатит у 4 детей, перикардит у 1 ребенка, геморрагическая сыпь и лимфаденопатия у 3 больных, у 2 детей отмечены поражения слизистых глаз. По данным ЭХОКГ исследования признаки кардита со снижением фракции выброса (ФВ 54%) выявлены у 1 больного. Высокая активность заболевания отмечена и при оценке лабораторных показателей у всех больных MIS-C при COVID-19. Данные показатели и колебание в динамике зависели от степени тяжести заболевания. У детей отмечен значительный разброс лабораторных показателей, от минимальных до максимальных значений, что свидетельствовало о волнообразности течения заболевания и вовлечении в патологический процесс различных органов и систем. Так, у обследованных, в анализах крови выявлен лейкоцитоз (до $27,8 \times 10^9/\text{л}$), отмечено повышение СОЭ (12-68 мм/час), выявлена анемия - уровень гемоглобина составил (51-110 г/л), количество тромбоцитов колебалось ($10-160 \times 10^9/\text{л}$) и соответствовало тромбоцитопении с наличием геморрагического синдрома и вероятным потреблением тромбоцитов в процессе внутрисосудистого свертывания крови (табл.2). За активность воспалительного процесса у всех больных свидетельствовало и повышение острофазных белков (СРБ 32-402,5 мг/л, ферритина (51,9-9806 мг/л) и прокальцитонина (более 10 нг/мл). За вовлечение в патологический процесс внутренних органов и печени свидетельствовало повышение уровня ферментов АЛТ, ALT, AST, ГГТ и билирубина (от нормальных показателей до 568 мкмоль/л). Выявлено повышение уровня мочевины выявлено у 2 детей, креатинина (от 70 до 388 мкмоль/л) у 4 больных, что является диагностическим признаком поражения почек у детей с текущим МВС.

Об активации свертывающей системы крови в процессе микротромбообразования у больных МВС свидетельствовало и колебание уровня фибриногена в динамике течения заболевания от гипофибриногенемии (0,96-1,1г/л.) с наличием геморрагического синдрома до возрастных показателей (3,02-3,6 г/л) и умеренной гиперфибриногенемии (до 5,75 г/л). При анализе показателей гемостаза у детей с МВС выявлены разнообразные нарушения, как сосуди-

сто-тромбоцитарного, так и коагуляционного звена гемостаза: от гиперкоагуляции до гипокоагуляции по АЧТВ (22-100 сек) и ТВ (8-19,5 сек), ПТВ (14,4-90 сек), признаками тромбинемии по РФМК (до 340 мкг/мл) и повышения Д-димеров (от нормальных показателей до 1250-5131 нг/мл) (табл. 2). Наличие тромбоцитопении, гипо- и гиперфибриногенемии, гипер- и гипокоагуляции по АЧТВ и ПТВ колебание уровня фибрин-мономеров и Д-димеров у больных с тяжелым течением МВС свидетельствуют об активации коагуляционного звена гемостаза с потреблением факторов свертывания крови и развитием коагулопатии и микротромбоза. Нарушения системы гемостаза у больных (МВС) проявлялось наличием геморрагического синдрома и системных проявлений на различных этапах заболевания.

Таким образом, по результатам клинко-лабораторного обследования 4 детей с мультисистемным воспалительным синдромом при тяжелом течении COVID-19 можно отметить, что у всех пациентов в начале заболевания отмечалась лихорадка и интоксикационный синдром, обусловленный текущим вирусным заболеванием. Установлено, что у 70 (94,6%) из 74 детей отмечается благоприятное течение новой коронавирусной инфекции. У 5,45% больных отмечалось неблагоприятное течение мультисистемного воспалительного синдрома с поражением внутренних органов и повышением уровня маркеров воспаления (СРБ, ферритин, СОЭ, прокальцитонин, печеночных ферментов и др.), вовлечением в патологический процесс системы гемостаза, наличием полиорганных, жизнеугрожающих осложнений, которые требовали назначения и проведения патогенетической интенсивной терапии. Результаты исследования обосновывают необходимость мониторинга общеклинических лабораторных показателей и показателей различных звеньев системы гемостаза, как у детей, так и у взрослых пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Своевременная диагностика и комплексная терапия мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, позволит улучшить прогноз и исход заболевания и предупредить развитие постковидного синдрома у детей и подростков.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Горелов А.В., Николаева С.В., Акимкин В.Г. Новая коронавирусная инфекция COVID-19; особенности течения у детей Российской Федерации. Педиатрия им. Г.Н. Спиранского, 2020; 99 (6); 57-62.
2. Лобзин Ю.В., Вильниц А.А., Костик М.М., Бехтерева М.К., Усков А.Н., Скрипченко Н.В.,

Результаты лабораторного обследования

Показатели	Пациент							
	1		2		3		4	
	мин	макс	мин	макс	мин	макс	мин	макс
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	14	23,1	8,4	27,8	8,08	27,2	6,2	14,4
Нв, г/л	109	110	51	110	75	105	82	116
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	100	150	20	87	10	88	100	160
СОЭ, мм/ час	22	50	12	63	12	27	5	68
СРБ, мг/л	361,3	402,5	229	335	32	193,9	0	330
Прокальцитонин, нг/мл		Более 10		Более 10		Более 10		0,5-2
Ферритин, мкг/л	68	9806	58	>2000	100	>2000	51,9	217,5
Билирубин общий, мкмоль/л	4,5	6,5	16,2	50,5	325	568	7,3	40
Мочевина, ммоль/л	5,7	6,9	9,2	64,3	12,9	16,12	3,4	8,1
Креатинин, мкмоль/л	26,8	70,9	47,3	388	65	88	32,1	121
ЛДГ, Ед/л	120	300	7239	14018	178	314	183	910
АЛТ, Ед/л	32	47	27	480	19,49	33,6	50	173
АСТ, Ед/л	40	53	104	5058	43,3	65,36	14	203
ГГТ, Ед/л	16	44	30	487	23,6	780,83	134	593
Фибриноген, г/л	4,57	5,75	1,1	3,02	0,96	3,6	1,76	4,57
Д -димер, нг/мл	500	1500	1000	1250	500	5131	500	6100
АЧТВ, с	29,3	32,2	24	100	43,4	52,2	22	32,2
ПТВ, с	16,8	17,1	10,4	90	17,3	26,6	14,4	19,8
МНО	1,05	1,08	0,82	7,8	1,52	2,16	0,88	1,28
ТВ,с	8,2	9	8	11,6	16,8	19,5	8,0	11,2
РФМК, мкг/мл	18	28	16	28	210	340	16	28

Бабаченко И.В., Иванов Д.О., Александрович Ю.С., Константинова Ю.Е., Дондурей Е.А., Ко-нев А.И., Карасев В.В. Педиатрический мульти-системный воспалительный синдром, ассоции-рованный с новой коронавирусной инфекцией: нерешенные проблемы. Журнал инфекто-логии. 2021; 13 (1): 13-20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20

3. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Ба-крадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Ва-шакмадзе Н.Д., Вершинина М.Г., Вишнева Е.А., Глазырина А.А., Гордеева О.Б., Дьяконова Е.Ю., Жолобова Е.С., Заболотский Д.В., Зверева Н.Н., Зеленкова И.В., Иванов Д.О., Кайтукова Е.В., Каркашадзе Г.А., Коновалов И.В., Крючко Д.С. и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой ко-ронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2 (Клинические рекомендации). Педи-атрическая фармакология. 2020; 17 (3): 187-212. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>

4. Воробьева С.В., Акопян А.Р., Невмывако Н.В., Скударнов Е.В., Малюга О.М. Особенно-сти новой коронавирусной инфекции у детей по данным ковидного госпиталя города Барна-ула. Журнал инфектологии. 2020; 12 (4) S1: 46.

5. Макарова Т.П., Мамлеев Р.Н., Мельникова Ю.С., Мусина А.Р. Клинико-лабораторные про-явления мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19, у де-тей. Children's Medicine of the North – West. 2021; 9 (1): 238

6. Lu X, Liqiong Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020; 382(17):1663–1665. doi: 10.1056/ NEJMc2005073

7. Гомелля М.В., Татарина А.В., Крупская Т.С., Рычкова Л.В. Особенности нарушений си-стемы гемостаза при COVID-19 у детей (Обзор литературы) АСТА BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2021; 6 (3): 142-153.

8. Новиков Д.В., Сабина Т.С., Шалбаро-ва Т.В., Чугунова О.Л., Мелехина Е.В. Серия случаев вторичной тромботической микро-ангиопатии при мультисистемном воспали-тельном синдроме у детей, ассоциированном с COVID-19. Российский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2021; 11: 773-777.

9. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. Prog Pediatr Cardiol. 2020 May 23;101232. doi: 10.1016/j.

ppedcard.2020.101232. Epub ahead of print. PMID: PMC7244417

10. Малюга О.М., Скударнов Е.В., Выходцева Г.И., Волкова Ю.В., Пономарёв В.С., Зенченко О.А., Зоричева Н.В., Сероклинов В.Н. Факторы тромбогенного риска при пневмониях у детей с COVID-19. Журнал инфектологии. 2022; 14 (2) S1: 75.

11. Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation. 2020 May 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. Epub 2020 May 17. PMID: 32418446

12. Османов И.М., Хегай И.М., Трунина И.И., Чеботарева Т.А., Чебуркин А.А., Щумилов П.В. Иммунопатогенез мультисистемного воспалительного синдрома, связанного с COVID-19, у детей. Иммунология. 2022; 43 (2): 217-223.

13. John M. Simpson, Jane W. Newburger Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Association With COVID-19 Circulation. 2020; 142:437-440. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048726>

References

1. Gorelov AV, Nikolaeva SV, Akimkin VG New coronavirus infection COVID-19; features of the course in children of the Russian Federation. Pediatriya im. G.N. Spiransky, 2020; 99 (6); 57-62.

2. Lobzin YV, Vilnits A, Kostik MM, Bekhtereva MK, Uskov AN, Skripchenko NV, Babachenko IV, Ivanov DE, Aleksandrovich SV, Konstantinova YE, Dondurey EA, Konev AI, Karasev VV. Pediatric multisystemic inflammatory syndrome associated with a novel coronavirus infection: unresolved problems. Journal of Infectiology. 2021; 13 (1): 13-20. DOI: 10.22625/2072-6732-2021-13-1-13-20

3. Alexandrovich Y.S., Alekseeva E.I., Bakradze M.D., Baranov A.A., Batysheva T.T., Vashakmadze N.D., Vershinina M.G., Vishneva E.A., Glazyrina A.A., Gordeeva O.B., Dyakonova E.Y., Zholobova E.S., Zabolotsky D.V., Zvereva N.N., Zelenkova I.V., Ivanov D.O., Kaitukova E.V., Karkashadze G.A., Konovalov I.V., Kryuchko D.S. et al. Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children. Version 2. (Clinical Recommendations). Pediatric pharmacology. 2020; 17 (3): 187-212. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v17i3.2123>

4. Vorobyeva SV, Akopyan AR, Nevmyvako NV, Skudarnov EV, Malyuga OM Features of a new coronavirus infection in children according to the covid hospital of Barnaul. Journal of infectiology. 2020; 12 (4) S1: 46.

5. Makarova TP, Mamleev RN, Melnikova SV, Musina AR Clinical and laboratory manifestations of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children. Children's Medicine of the North-West. 2021; 9 (1): 238

6. Lu X, Liqiong Zhang L, Du H, et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020; 382(17):1663-1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073

7. Gomelya MV, Tatarinova AV, Krupskaya TS, Rychkova LV Features of disorders of the hemostasis system in COVID-19 in children (Literature review) ACTA BIOMEDICA SCIENTIFICA. 2021; 6 (3): 142-153.

8. Novikov DV, Sabinina TS, Shalbarova TV, Chugunova OL, Melekhina EV Series of cases of secondary thrombotic microangiopathy in multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. Russian Medical Journal. Medical Review. 2021; 11: 773-777.

9. Hennon TR, Penque MD, Abdul-Aziz R, et al. COVID-19 associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) guidelines; a Western New York approach. Prog Pediatr Cardiol. 2020 May 23:101232. doi: 10.1016/j.pppedcard.2020.101232. Epub ahead of print. PMID: PMC7244417

10. Malyuga OM, Skudarnov EV, Vykhodtseva GI, Volkova SV, Ponomarev VS, Zenchenko OA, Zoricheva NV, Seroklinov VN Thrombogenic risk factors for pneumonia in children with COVID-19. Journal of Infectiology. 2022; 14 (2) S1: 75.

11. Belhadj Z, Méot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. Circulation. 2020 May 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. Epub 2020 May 17. PMID: 32418446

12. Osmanov I.M., Hegai I.M., Trunina I.I., Chebotareva TA, Cheburkin AA, Shchumilov PV Immunopathogenesis of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children. Immunology. 2022; 43 (2): 217-223.

13. John M. Simpson, Jane W. Newburger Multisystem Inflammatory Syndrome in Children in Association With COVID-19 Circulation. 2020; 142:437-440. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048726>

Контактные данные

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

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

Тел: +7(3852) 56-99-03

E-mail: sev310@mail.ru

Информация об авторах

Выходцева Галина Ивановна, профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государ-

ственного медицинского университета, г. Барнаул.

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

Тел: +79050849172

E-mail: dekanat1966@bk.ru

E-mail: agmu_ordinatura@mail.ru

Новикова Людмила Михайловна, заведующая отделением КГБУЗ «АККЦОМД» г. Барнаул.

Тел: +79132396730

E-mail: akkdb_gastro@gmail.ru

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

Тел: +79609368609

E-mail: malugaolga@mail.ru

Киричэк Евгения Юрьевна, ассистент кафедры педиатрии с курсом дополнительного профессионального образования Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Тел: +79130209919

E-mail: dr.evgeniak@mail.ru

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

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

Тел: +7(3852)566-872

Пономарев Виктор Сергеевич, врач-педиатр отделения аллерго-иммунологии КГБУЗ ДГКБ №7, г. Барнаул.

Тел: +79236570377

E-mail: ponomarev280294@gmail.ru

Игнатьева Наталья Александровна, врач-ординатор КГБУЗ «АККЦОМД» г. Барнаул.

Тел: +79132208454

E-mail: akkdb_gastro@gmail.ru

Зоричева Наталья Викторовна, заведующая отделением, КГБУЗ ДГКБ №7, г. Барнаул.

Тел: +79059294456

E-mail: pallgdb7@mail.ru

Поступила в редакцию 22.04.2022

Принята к публикации 16.05.2022

Для цитирования: Скударнов Е.В., Выходцева Г.И., Новикова Л.М., Малюга О.М., Киричэк Е.Ю., Скударнова А.П., Пономарев В.С., Игнатьева Н.А., Зоричева Н.В. Клинико-лабораторные аспекты мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 у детей. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;2(26): 61-66.

Citation: Skudarnov E.V., Vykhodtseva G.I., Novikova L.M., Malyuga O.M., Kirichek E.Yu., Skudarnova A.P., Ponomarev V.S., Ignatieva N.A., Zoricheva N.V. Clinical and laboratory aspects of multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children. *Bulletin of Medical Science.* 2022;2(26): 61-66. (In Russ.)

УДК 616.89-008.447-053.2

DOI 10.31684/25418475_2022_2_67

ОТКЛОНЯЮЩЕЕСЯ ПОВЕДЕНИЕ ПОДРОСТКОВ КАК АКТУАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ ДЕТСКОЙ ПСИХИАТРИИ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Алтайский краевой психоневрологический диспансер для детей, г. БарнаулШереметьева И.И.¹, Ведяшкин В.Н.², Строганов А.Е.¹

В данной работе освещаются перспективы подросткового возраста, его психологические ресурсы в ориентировании на здоровый образ жизни и просоциальное функционирование в обществе. Также рассматриваются социальные факторы, негативно влияющие на подрастающее поколение. Описываются особенности отклоняющегося поведения у современных подростков по наблюдениям психиатров. Показывается актуальность зависимого поведения у несовершеннолетних, делается акцент на частоте сочетания безнадзорности и высокой криминальной активности у детей. Предлагаются возможные пути решения по снижению напряженности поведенческих нарушений в молодежной среде.

Ключевые слова: подросток, отклоняющееся поведение, безнадзорность, криминальная активность, профилактика.

DEVIAANT BEHAVIOR OF ADOLESCENTS AS A RELEVANT SECTION OF CHILD PSYCHIATRY

¹Altai State Medical University, Barnaul²Altai Regional Psychoneurological Dispensary for Children, BarnaulI.I. Sheremet'yeva¹, V.N. Vedyashkin², A.E. Stroganov¹

This research paper highlights the perspective of adolescence, its psychological resources in the orientation to a healthy lifestyle and prosocial functioning in society. The social factors negatively affecting the younger generation are also considered. Peculiarities of deviant behavior of modern teenagers according to psychiatrists' observations are described. The relevance of addictive behavior in minors is shown, the frequency of the combination of neglect and high criminal activity in children is emphasized. Possible solutions to reduce the tension of behavioral disorders in the youth environment are offered.

Key words: teenager, deviant behavior, neglect, criminal activity, prevention.

Актуальность. Формирование сознания ребенка - это результат взаимодействия его с близким окружением (семья, педагоги, врачи, сверстники) и общества в целом, а не только лишь с объектом прямого воздействия [1, с.8]. Изучение детей и подростков с отклонениями в поведении осложняется их внутренней настроенностью, скрытностью, конфликтностью взаимоотношений с окружающими. Многие особенности их личности, жизненный опыт, взаимоотношения часто скрыты от наблюдателя, искажены, психические процессы сдвинуты, нарушены. Проблема изучения детей с целью преодоления трудностей в их воспитании существует как предмет педагогических и психологических исследований не один десяток лет, и тем не менее, она по-прежнему стоит на повестке дня как очень актуальная и нерешенная [2, с.7, 7, 8, 9, 10].

Нами ранее освещались те моменты, когда происходят изменения в различных сферах мироустройства (политической, общественной,

экономической и духовной жизни), то стремительно растет уровень отклоняющегося поведения, изменяется его характер, степень выраженности различных проявлений в отношении друг друга (например: высокий уровень криминальной активности в момент уходов из дома [3]), появляются новые формы отклонений в поведении (нехимические аддикции – компьютерные, коммуникативные (телефон, sms, соц. сети), зависимость от гаджетов). Огромной проблемой остается высокий уровень правонарушений, ранняя алкоголизация и наркотизация токсическими суррогатами у подростков [4, с.176, 11]. В данной ситуации проблему отклоняющегося (девиантного) поведения необходимо решать на междисциплинарном уровне.

Отклоняющееся и нормативное поведение в определенных проявлениях могут иметь сходные черты. Зачастую многие творческие люди имеют отклонения в поведении. Их отклоняющееся поведение будет справедливо считать активным творческим поиском, имеющим,

однако, неадаптивную и зачастую саморазрушающую направленность [5, с.18]. При этом норма – это способность принимать существующие правила поведения, придерживаться их, не вступая в серьезные конфликты с окружением, продолжая социально развиваться [6, с.7].

Цель работы: установить особенности проявлений расстройств поведения у современных подростков.

Задачи исследования: изучить количественные показатели проявлений расстройств поведения у современных подростков.

Материалы и методы

Нами было сформировано две группы подростков для исследования расстройств поведения. В первую группу входило 152 человека (79 юношей и 73 девушки) в возрасте 15 – 17 лет, у которых сбор данных был получен в период с 28.09.2009г. по 23.05.2012г. на базе амбулатории КГБУЗ «Алтайский краевой психоневрологический диспансер для детей». Полученная информация представляла собой совокупность данных, собранных в результате беседы с пациентом, сведений, представленных родителями или иными законными представителями подростка, фактов, почерпнутых из характеристик образовательных организаций, медицинской документации и дополнительных источников информации, таких как запросы из полиции, административные и судебные постановления.

Во второй группе прошли клиническое обследование 117 человек (73 юноши и 44 девушек) в возрасте 15 – 17 лет, проходящих лечение в стационаре Алтайского краевого наркологического диспансера в период с 27.06.2011г. по 20.11.2012г. Сбор данных осуществлялся путем опроса пациентов, анализа сведений, зафиксированных в истории болезни учтенных лечащим врачом, а также данных, полученных из характеристик от образовательных организаций, где учились подростки и сопроводительных документов.

На кафедре психиатрии и наркологии Алтайского государственного медицинского университета была специально разработана анкета для выявления основных клинических признаков расстройств поведения. Туда были занесены все полученные сведения. Учитывались приоритеты свободного времяпрепровождения в течение суток в часах, проблемы аддикций химического и нехимического характера, факты противоправных поступков, выходящие за рамки административных и уголовных нормативов (делинквентное поведение), проблемы уходов из дома и бродяжничества, риск и признаки суицидального поведения и сексуальные перверсии. Пункты анкеты учитывали основные качественные и количественные показатели отклоняющегося поведения: возраст начала

проявления данных расстройств, их количество и частота, сведения, свидетельствующие о социальной дезадаптации в результате поведенческих нарушений. Полученные данные обрабатывались в программе «Statistica 6».

Пациенты отбирались по клиническим критериям соответствующих рубрик МКБ-10 «не-социализированное расстройство поведения» (F91.1) и «социализированное расстройство поведения» (F91.2). Из исследования заведомо исключались лица, страдающие текущими экзогенно-органическими, процессуальными эндогенными заболеваниями, умственно отсталые подростки и с расстройствами зрелой личности и поведения у взрослых.

Результаты и обсуждение

Учитывая приоритеты времяпрепровождения, удалось установить следующие особенности. В первой группе в среднем отдавали предпочтение общению с родственниками в будние дни 3,3 часа, а в выходные дни 4,5 часов. Общению со сверстниками уделяли внимание в среднем в будние дни 9 часов, а в выходные 12,9 часов. Во второй группе в среднем с родственниками общались в будние дни 2,9 часов, в выходные дни 4,3 часа. Со сверстниками общались в будни 11,5 часов, а в выходные 14,5 часов. Как видно из полученных данных, в группе больных наркологического профиля отдавалось наибольшее предпочтение общению со сверстниками.

Анализируя данные, характеризующие химические зависимости, мы выявили следующие особенности. В группе подростков, исследованных в психоневрологическом диспансере, средний возраст начала алкоголизации приходился на 12,6 лет. В группе подростков наркологического стационара средний возраст дебюта алкоголизации составлял 11,9 лет. Токсические вещества в первой группе начинали употреблять в среднем в 13,3 лет, во второй группе в 13,1 лет. В первой группе на 14 лет приходился средний возраст начала употребления наркотических веществ, а во второй группе на 13,6 лет. На основании представленных данных видно, что психоактивные (ПАВ) вещества начинают употреблять несколько раньше подростки наркологического профиля.

Для того, чтобы продемонстрировать интенсивность употребления подростками ПАВ мы разделили характер частоты и периодичности их употребления на эпизодический и систематический. В тех случаях, когда распитие спиртного было приурочено лишь к какому-либо особо значимому событию или мероприятию, заканчивающемуся, как правило, без глубоких стадий опьянения, у таких подростков характер употребления алкоголя был расценен как эпизодический. В группе подростков систематиче-

ски употреблявших алкогольную продукцию с частотой от 1 — 2 раз в неделю до ежедневного приема, выраженность опьянения имела широкий спектр, от легкой степени, до более тяжёлого состояния, способного оскорбить достоинство окружающих граждан.

В отношении токсических и наркотических веществ мы применили сходную оценку частоты их употребления. Подростки, особенно легко внушаемые и склонные подвергаться чужому влиянию, старающиеся угодить за «модой», испытывающие поверхностный интерес к экстремальным состояниям, как правило употребляли токсические и наркотические вещества эпизодически. Подростки, систематически принимающие ПАВ, проявляют изобретательность для их приобретения, изготовления и употребления. Ради этого они затрачивают немалые средства и определенные силы в ущерб продуктивной деятельности и полноценному функционированию в обществе.

В нашем исследовании в первой группе эпизодически употребляли алкоголь 28,9%, а систематически 69,7%. Во второй группе эпизодический характер употребления алкоголя был расценен у 8,5%, систематический у 91,5%. Токсические вещества в первой группе эпизодически употребляли 45,8%, систематически 44,6%. Во второй группе подростков токсикоманические проявления носили эпизодический характер у 51,4% а систематический у 47,3%. Наркотические препараты в первой группе эпизодически принимали 59,4%, систематически 30,2%. Во второй группе подростков 36% эпизодически и 56,2% систематически употребляли наркотики. Полученные данные показывают, что у подростков наркологического профиля с отклоняющимся поведением употребление алкоголя и наркотиков достоверно значимо ($p < 0,001$) носило более интенсивный характер. Характер употребления токсических средств в обеих группах не имел достоверных различий ($p > 0,05$).

Показатели нехимических аддикций выглядели следующим образом. Средний возраст повышенного увлечения «работой» за компьютером у подростков первой группы приходился на 11,5 лет, во второй группе на 12,1 лет. На момент исследования подростки первой группы в сутки уделяли внимание виртуальному миру 7,1 часов, во второй группе 6,1 часов. За просмотром телевизора подростки в первой группе находились в среднем 4 часа в сутки, во второй группе 3,5 часа. Смотрели телевизор без конкретного предпочтения к жанру телепередачи («смотрели все подряд») в первой группе 35,6%, во второй группе 70,4%. Из полученных данных видно, что уровень интенсивности нехимических зависимостей выше у подростков первой группы в сравнении со второй. При этом бес-

цельно смотрели телевизор достоверно больше ($p < 0,001$) подростки наркологического профиля, что отчасти характеризует способность к целенаправленной, осмысленной деятельности.

Средний возраст первого побега из дома в I группе приходился на 13,1 лет, во II - на 12,6 лет. В среднем фактов уходов из дома в I группе регистрировалось 8,7 раз, во II - несколько меньше, в 7,6 раз. Средняя продолжительность бродяжничества составляла в обеих группах 10,5 дней. Получается, что при более позднем дебюте бродяжничества, в I группе чаще сбегает из дома, чем во II.

Начало совершения делинквентных проступков, подпадающих под компетенцию уголовного и административного кодексов, в I группе в среднем отмечалось в 13 лет, во II в 12 лет. В I группе общественно опасные деяния (ООД) в среднем были зарегистрированы 2,9 раз, во II группе 3,1 раз. Из чего видно, что угроза совершения противоправных действий выше во II группе.

В I группе в среднем первая суицидальная попытка совершалась в 14,5 лет, во II в 14 лет. И в среднем в I группе совершались 2,4 повторных попытки, во II 1,7 попыток. В отношении суицидальной активности у подростков обеих групп четкой закономерности не прослеживается.

Выводы

При достаточно высоких «негативных» показателях по всем параметрам в обеих группах, имеются свои особенности отклонений в поведении у подростков, обратившихся за помощью или к психиатру, или к наркологу. В группе больных наркологического профиля отдавалось наибольшее предпочтение общению со сверстниками. ПАВ начинают употреблять несколько раньше подростки наркологического профиля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Пережогин Л.О. Асоциальное поведение детей и подростков. Профилактика и коррекция ассоциированных психических расстройств: рук. для врачей. Л.О. Пережогин, Н.В. Вострокнутов. М.: ФГБУ «ГНЦССП им. В.П. Сербского» Минздрав соцразвития России. 2012; 234 с.
2. Драгунова Т.В. Некоторые общие вопросы изучения личности подростка. Т.В. Драгунова. Вопросы изучения детей с отклонениями в поведении: материалы к конференции. М. 1968; 7-19.
3. Шереметьева И.И. Бродяжничество у подростков, осложненное делинквентным поведе-

нием. И.И. Шереметьева, В.Н. Ведяшкин. Соц. и клинич. психиатрия. 2012; 22(3): 89-92.

4. Ведяшкин В.Н. Уровень отклоняющегося поведения у подростков современности. В.Н. Ведяшкин, И.И. Шереметьева. Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психическое здоровье населения как основа национальной безопасности России» и научно-практическая конференция «Современные проблемы социальной и клинической сексологии», Казань, 13-15 сент. 2012г.; под общ. ред. Н.Г. Незнанова, К.К. Яхина. СПб. 2012; 176.

5. Менделевич В.Д. Психология девиантного поведения: уч. пособие. В.Д. Менделевич. СПб.: Речь. 2005; 445 с.

6. Пятницкая И.Н. Девиантное поведение подростков: наркотизм, криминальность, экстремизм. И.Н. Пятницкая, А.И. Шаталов; под ред. В.Е. Пелипса. М.: Анахарсис. 2004; 112 с.

7. Девиантное поведение подростков: профилактика, интервенция: учебно-методическое пособие [Электронный ресурс] авт.-сост. Н.М. Кий, С.М. Медведева. Белгород: ОГАОУ ДПО «БелИРО». 2020; 147 с. Режим доступа: <https://beliro.ru/assets/resourcefile/2775/posobie-dp-kij-n.m.pdf>

8. Психология подростка с девиантным поведением: учебное пособие / составители И.Ф. Шиляева и др. Уфа: БГПУ имени М. Акмуллы. 2019; 174 с. ISBN 978-5-907176-04-1. Лань: электронно-библиотечная система. URL: <https://e.lanbook.com/book/129833>. Режим доступа: для авториз. пользователей. Текст: электронный.

9. Дудкина Е.И. Психолого - педагогические аспекты нравственного воспитания девиантных подростков. Общественная безопасность, законность и правопорядок в III тысячелетии. 2020; 6(3): 116 – 121.

10. Шалагин А.Е. Влияние здорового образа жизни на профилактику девиантного и аддиктивного поведения в подростково-молодежной среде. А.Е. Шалагин, А.К. Шалагина. Modern Science. 2020; 11(3): 394 – 398. ISSN: 2414-9918. Режим доступа: URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44297575>. Текст: электронный.

11. Кайгородова Т.В., Крюкова И.А. Влияние злоупотребления алкоголем на развитие неинфекционных заболеваний (аналитический обзор). Т.В. Кайгородова, И.А. Крюкова. *Общественное здоровье*. 2021; 2: 48-61. Режим доступа: URL: <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-1-2-48-61>. Текст: электронный.

References

1. Perezhugin L.O. Asocial Behavior of Children and Adolescents. Prevention and Correction of Associated Mental Disorders: Handbook for Physicians. L.O. Perezhugin, N.V. Vostroknutov. In: V.P. Serbsky State Research Center for Social

and Forensic Psychiatry of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation. 2012; 234 s.

2. Dragunova T.V. Some general issues in the study of the personality of an adolescent. T.V. Dragunova. Voprosy izuchenii detey v behavioural deviants: materialov k konferentsii. M. 1968; 7-19.

3. Sheremet'eva I.I. Vagrancy in adolescents complicated by delinquent behavior. I. I. Sheremet'eva, V.N. Vedyashkin. Sots. i klinich. psikhatriya. 2012; 22(3): 89-92.

4. Vedyashkin V.N. The level of deviant behavior in adolescents of modernity. V.N. Vedyashkin, I.I. Sheremet'eva. All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation «Mental Health of the Population as a Basis of National Security of Russia» and the scientific-practical conference «Modern Problems of Social and Clinical Sexology», Kazan, 13-15 September. Ed. by N.G. Neznanov, K.K. Yakhin. SPb. 2012; 176.

5. Mendelevich V.D. Psychology of deviant behavior: Manual. Mendelevich V.D. The psychology of deviant behavior. SPb.: Rech. 2005; 445 s.

6. Pyatnitskaya I.N. Deviant behavior of teenagers: drug use, criminality and extremism. Ed. by V.E. Pelips. Moscow: Anaharsis. 2004; 112 s.

7. Deviant behavior of adolescents: prevention, intervention: educational and methodical manual [Electronic resource] author-compiler. N.M. Kiy, S.M. Medvedeva. Belgorod: OGAOU DPO BelIRO. 2020; 147 s. Mode of access: <https://beliro.ru/assets/resourcefile/2775/posobie-dp-kij-n.m.pdf>

8. Psychology of adolescents with deviant behavior: textbook / compilers I.F. Shilyaeva et al. Ufa: BSPU named after M. Aknulla. 2019; 174 s. ISBN 978-5-907176-04-1. Lan: electronic library system. URL: <https://e.lanbook.com/book/129833>. Access mode: for authorized users. Text: electronic.

9. Dudkina E.I. Psychological - pedagogical aspects of moral education of deviant adolescents. Public safety, legality and law and order in the III millennium. 2020; 6(3): 116 - 121.

10. Shalagin A.E. The influence of a healthy lifestyle on the prevention of deviant and addictive behavior in the adolescent and youth environment. A.E. Shalagin, A.K. Shalagina. Modern Science. 2020; 11(3): 394 - 398. ISSN: 2414-9918. Access mode: URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=44297575>. Text: electronic.

11. Kaygorodova T.V., Kryukova I.A. Influence of alcohol abuse on the development of non-infectious diseases (analytical review). Kaygorodova T.V., Kryukova I.A.. Public Health. 2021; 2: 48-61. Access mode: URL: <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-1-2-48-61>. Text: electronic.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Ведяшкин Виктор Николаевич, кандидат медицин-

ских наук, заместитель главного врача КГБУЗ «Алтайский краевой психоневрологический диспансер для детей», г. Барнаул.
E-mail: viktor.vedyaschkin@yandex.ru

Информация об авторах

Шереметьева Ирина Игоревна, доктор медицинских наук, профессор, ректор, заведующая кафедрой психиатрии, медицинской психологии и неврологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

E-mail: sheremeteva-ira@mail.ru

Author ID 579588. Scopus ID 57214358769.

ORCID iD 0000-0001-8513-9869.

Строганов Александр Евгеньевич, д.м.н., доцент, директор Института клинической психологии,

профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО АГМУ, г. Барнаул.

E-mail: jazz200261@mail.ru

ORCID iD 0000-0002-1791-7996

Поступила в редакцию 08.04.2022

Принята к публикации 11.05.2022

Для цитирования: Шереметьева И.И., Ведяшкин В.Н., Строганов А.Е. Отклоняющееся поведение подростков как актуальный раздел детской психиатрии. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;2(26): 67-71.

Citation: Sheremetyeva I.I., Vedyashkin V.N., Stroganov A.E. Deviant behavior of adolescents as a relevant section of child psychiatry. *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 67-71. (In Russ.)

УДК 615.869:616.89-008.47-053.2-008.61

DOI 10.31684/25418475_2022_2_72

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДОВ АЮРВЕДЫ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ С ГИПЕРАКТИВНОСТЬЮ (СДВГ)

¹Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), г. Москва

²Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Монасыпова Л.И.¹, Курышкин В.И.²

Статья посвящена исследованию опыта традиционной медицинской системы Индии Аюрведы в применении эффективных и безопасных препаратов и методов лечения синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ), имеющих минимальные побочные эффекты, в особенности на когнитивную сферу. Препараты, заявленные в исследовании, могут стать альтернативой психостимуляторам в практике детских психиатров.

Ключевые слова: СДВГ, гиперкинетическое расстройство, Аюрведа.

THE POSSIBILITIES OF USING AYURVEDIC METHODS FOR TREATING CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT HYPERACTIVITY DISORDER (ADHD)

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

²Altai State Medical University, Barnaul

L.I. Monasypova¹, V.I. Kuryshkin²

The article is devoted to the study of the experience of the traditional Indian medical system of Ayurveda in the use of effective and safe drugs and methods of treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), which has minimal side effects, especially on the cognitive sphere.

The drugs stated in the study can become an alternative to psychostimulants in the practice of child psychiatrists.

Keywords: ADHD, hyperkinetic disorder, Ayurveda.

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) – это гетерогенная группа нарушений нейropsychического развития, объединенных по феноменологическому принципу на основании слабо модулированного поведения с несоответствующими возрасту гиперактивностью, дефицитом внимания, импульсивностью и отсутствием устойчивой мотивации к деятельности, требующей волевых усилий и сопровождающихся нарушением адаптации в различных сферах жизнедеятельности. Распространенность СДВГ среди детей в мире по данным мета анализа 2015 года – 3,4% [1]. Исследования, проведенные в разных странах, показывают большой разброс частоты данного расстройства – от 1 - 3% до 24 - 28% в популяции, в среднем, около 5% среди лиц до 18 лет, 6% - среди детей школьного возраста и 3% - среди подростков. Разработка эффективных программ помощи детям с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) является важной медицинской, психолого-педагогической проблемой. На сегодняшний день помощь

таким пациентам включает назначение медикаментов, психолого-педагогические мероприятия. Препаратами первого выбора являются психостимуляторы [2]. Побочные эффекты препаратов для лечения СДВГ ограничивают их применение. Среди побочных эффектов в нервно-психической сфере исследователями подтверждены: изменения на ЭЭГ и судорожные припадки, появление агрессивности и враждебности, тики и дискинезии, развитие злоупотребления психоактивными веществами, суицидальные мысли и поведение, депрессия, развитие психозов, тревога, раздражительность, бессонница [3,4]. Кроме того, обзор девяти исследований указывает на потенциальный риск задержки роста детей при длительном лечении стимуляторами [5].

Поиск эффективных и безопасных препаратов и методов лечения, имеющих минимальные побочные эффекты, в особенности на когнитивную сферу, актуален. Опыт традиционной медицинской системы Индии Аюрведы может

обеспечить улучшение психического состояния детей с СДВГ без побочных эффектов.

Методы исследования

Обращения с марта 2021 года по сентябрь 2021 года, поиск статей, опубликованных на английском языке, на электронных ресурсах PubMed, IndMED, MedIND, Scopus, на сайте Исследовательского портала Министерства AYUSH (Индия), с использованием поисковых терминов «Гиперкинетическое расстройство», (hyperkinetic disorder), «СДВГ» (ADHD), «Аюрведа» (Ayurveda). Были включены рецензируемые исследования, проведенные среди людей в Индии. Клинические случаи, исследования in-vitro, исследования на животных, были исключены из текущего обзора. В текущий обзор были включены результаты 7 исследований. Все исследования содержали описание дизайна исследования, были указаны критерии включения и исключения из исследования, а также критерии выбытия.

Дизайн исследований

Большинство исследований (6) относились к рандомизированным, из них – два двойных слепых плацебо контролируемых, четыре – рандомизированных контролируемых исследований. Одно из исследований было неконтролируемым, с оценкой результатов до и после вмешательства. Одно исследование имеет уровень доказательности А, одно – уровень В, пять – уровень С.

Критерии включения в исследования: дети от 3 до 16 лет с установленным диагнозом согласно МКБ 10 (критерии гиперкинетического расстройства), DCM – IV (критерии синдрома дефицита внимания с гиперактивностью), дети с нормальным уровнем интеллекта, чьи родители подписали согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: пациенты, с симптомами не соответствующими критериям СДВГ по DCM IV, дети с ограниченными физическими возможностями, дети с сопутствующими психическими заболеваниями без уточнения или с разъяснением (расстройства поведения, тревожное расстройство, депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения), дети с органическими нарушениями, приведшими к задержке развития, дети с генетическими заболеваниями, с сопутствующими заболеваниями, такими как снижение слуха, гипотиреоз, мышечная дистрофия, дети с врожденными деформациями, с наличием судорожных припадков, с низким уровнем интеллекта, страдающие тяжелыми заболеваниями печени, почек и сердца, проходящие психофармакотерапию, дети, которые участвовали в любом другом ис-

следовании за 30 дней до привлечения в исследование.

Критерии выбытия: острые и хронические заболевания, нежелание родителей продолжать участие в исследовании

Методологическое качество исследований, которые описывались как двойные слепые плацебо контролируемые, было оценено с использованием модифицированной шкалы Джадада. Эта шкала выделяет ключевые компоненты каждого исследования, которое включает в себя рандомизацию, ослепление и выбытие из исследования. По одному баллу дает ответ на каждый из вопросов: Было ли исследование описано как рандомизированное? Было ли исследование описано как двойное слепое? Было ли описание выбывших из исследования? Дополнительные два балла дают утвердительные ответы на вопросы: Был ли протокол рандомизации подробным и уместным? Был ли процесс ослепления детализирован и уместен? Одно исследование набрало 4 балла по шкале Джадада. Это рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование.

Одно исследование уровня А набрало 4 балла по шкале Джадада, одно, относящееся к уровню В – 3 балла. Исходя из этого, можно говорить о высоком методологическом качестве исследований.

Использованные системы оценки

В исследованиях были использованы следующие инструменты оценки: МКБ 10 (критерии гиперкинетического расстройства), DCM – IV, а также опросники: ADHD Rating Scale (Шкала Оценки СДВГ, опросник, составленный в соответствии с критериями СДВГ по DCM – IV), Coefficient of Division of Attention (Коэффициент переключения внимания), Simple Reaction Time - (Время реакции), Finger Dexterity Test (Тест ловкости пальцев), Оценка интеллекта с помощью теста The Draw-a-Person test (рисунок Гуденофа-Харриса), Conner's rating scale for ADHD (Шкала Коннерса). Также в одном из исследований использовалось программное обеспечение Mindomatics software, включающее батарею когнитивных тестов.

Результаты и обсуждение

Эффективность препаратов традиционной медицинской системы Аюрведы оценивалась в 6 исследованиях, эффективность аюрведических процедур – в 5 исследованиях.

Исследование препаратов

Все препараты исследования были многокомпонентными.

В состав препаратов входили следующие компоненты: Брами (Bacopa monnieri), Vaca (Acorus calamus), Kustha (Sassurea lappa), Śankhapushi

(*Convolvulus pluricaulis*), *Aswagandha* (*Withania somnifera*).

Одно исследование было посвящено сравнению аюрведического препарата **Brahmi ghritam** и современного фармакологического препарата для лечения СДВГ - Метилфенидата (в России препарат запрещен): Evaluation of *Brāhmī ghṛtam* in children suffering from Attention Deficit Hyperactivity Disorder (Оценка эффективности применения *Brāhmī ghṛtam* у детей с синдромом Дефицита Внимания с Гиперактивностью) [6].

В состав препарата входили следующие компоненты: Брами (*Vasopa monnieri*), *Vacha* (*Acorus calamus*), *Kustha* (*Sassurea lappa*), *Śankhapushī* (*Convolvulus pluricaulis*), топленое масло.

Исследование проходило в два этапа.

Первый этап – пилотное исследование, было проведено сотрудниками аюрведического клинического учреждения *Tilak Ayurveda Mahavidyalaya* в школе *Modern High School* в городе Пуна (штат Махараштра, Индия). 15 детей, удовлетворяющих критериям СДВГ по результатам опросника *Dupaul ADHD rating scale* (Шкала оценки СДВГ Дюпала) были включены в исследование. Из них 10 детей завершили исследование. В течение двух месяцев детям давали *Brāhmī ghṛtam* в дозе 10 мл с теплой водой или молоком около 7 часов утра - 8 часов утра ежедневно на пустой желудок. В этот период дети не получали никакого другого лечения, даже в форме психотерапии. Состояние исследуемых детей оценивалось по *ADHD Rating Scale* (Шкале СДВГ) каждые 15 дней. Оценка производилась по субшкалам «невнимательность» и «гиперактивность и импульсивность».

После завершения курса приема препарата *Brāhmī ghṛtam* было выявлено почти 66% снижение общего показателя СДВГ. Эффект был выражен как в отношении симптомов невнимательности (от $18,56 \pm 2,69$ до $5,55 \pm 4,90$), так и с симптомами импульсивности ($17,33 \pm 4,41$ до $6,00 \pm 4,60$), оба симптома показали статистически значимое улучшение по сравнению с исходным уровнем.

Далее было проведено терапевтическое рандомизированное контролируемое исследование. Протокол рандомизации был подробным и уместным. Протокол исследования включал детальное описание выбывших из исследования детей. Исследование проводилось на базе *Tariwala National Medical College (TNMC)* and *B.Y.L. Nair Charitable Hospital* (Мумбай, Индия).

В терапевтическом исследовании приняли участие 40 детей обоих полов, в возрасте 6-12 лет с установленным диагнозом СДВГ согласно критериям DSM-IV. Инструментом оценки был также опросник *Dupaul ADHD rating scale* (Шкала оценки СДВГ Дюпала).

Из 40 детей, принявших участие в исследовании, 27 завершили исследование (14 пациентов опытной группы, 13 пациентов контрольной группы. Пациенты опытной группы получали аюрведический препарат *Brahmi ghṛtam* в дозировке 10 мл утром натощак в течение двух месяцев. Пациенты контрольной группы получали Метилфенидат (препарат, запрещенный в России ввиду побочных эффектов) в терапевтических дозировках. Состояние исследуемых детей оценивалось по *ADHD Rating Scale* (Шкале СДВГ) каждые 15 дней. Оценка производилась по субшкалам «невнимательность» и «гиперактивность и импульсивность».

Исследование продемонстрировало устойчивое уменьшение общего балла (на 16 %) и балла по субшкале «невнимательность» СДВГ у детей, получавших *Brahmi ghṛtam*, что сравнимо с аналогичными показателями в группе детей, получавших Метилфенидат. Однако, в терапевтическом исследовании не было отмечено влияния препарата исследования на показатели импульсивности. Следует, однако, отметить, что Метилфенидат также не продемонстрировал какого-либо влияния на показатель импульсивности. По мнению исследователей, отсутствие этой реакции может быть связано с рандомизированным распределением детей, что снижает чувствительность участников к интервенции.

Также состояние пациентов оценивалось с помощью батареи когнитивных тестов программного обеспечения *Mindomatics software*:

Finger tapping test (FT) (Тест на печать пальцем) - этот тест предоставляет информацию о моторике пациента.

Simple reaction test (SRT) (Тест простой реакции) - этот тест полезен для оценки внимания. Используя его, можно оценить сенсорно-моторную работу мозга.

Choice reaction time (CRT) (Время реакции выбора) - этот тест полезен для оценки концентрации внимания.

Choice discrimination test (CDT) (Выборочный тест) – тест для оценки внимания и координации.

Digit Picture Substitution Test (DPST), **Digit Letter Substitution Test (DLST)**, **Digit Symbol Substitution Test (DSST)** and **Card Sorting Test (CST)**.

Тест замены цифр (DPST), Тест замены букв (DLST), Тест замены символов цифр (DSST) и Тест сортировки карт (CST) - эти тесты предназначены для измерения распознавания сенсорной информации. Они оценивают показатели внимания, скорости реакции, центральной интеграции и визуальной координации движений.

Digit vigilance task (DVTT) – тест на запоминание цифр.

Numeric working memory (NWM) and immediate picture recall test (IPRT) - Числовая рабочая память и Тест с непосредственным воспроизведением изображения, оба эти теста являются показателем кратковременной памяти.

У пациентов, принимавших как Brāhmī ghṛtam, так и Метилфенидат, улучшились показатели концентрации внимания по тестам Finger tapping test (FT) (Тест на печать пальцем), Choice reaction time (CRT) (Время реакции выбора), группе тестов DPST, DLST, DSST, CST. Отмечено улучшение показателей кратковременной памяти по тестам NWM и IPRT у пациентов, получавших Brāhmī ghṛtam и ухудшение этих показателей у детей, получавших Метилфенидат.

Таким образом, препарат Brāhmī ghṛtam способствовал уменьшению симптомов СДВГ как в пилотном, так и терапевтическом исследовании, хотя и в разной степени. Небольшой размер выборки и отсутствие плацебо являются ограничениями данного исследования.

В одном из исследований сравнивалась эффективность двух аюрведических препаратов (**Kushmānda ghṛita** и **Naladadi ghṛita**): A comparative study on Naladi ghṛita in Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with Kushmānda ghṛita (Сравнительное исследование влияния препаратов Naladi ghṛita и Kushmānda ghṛita на симптомы СДВГ). Исследование проводилось в Департаменте Kayachikitsa, Parul Institute of Ayurved, Vadodara (Гуджарат, Индия) [7].

Дизайн исследования: сравнительное рандомизированное исследование.

20 пациентов от 5 до 12 лет, с СДВГ, согласно диагностическим критериям DSM-IV были разделены на две группы посредством процедуры рандомизации. Протокол рандомизации был подробным и уместным.

Пациенты в группе исследования принимали Naladadi Ghṛita 5 мл два раза в день, пациенты контрольной группы принимали Kushmānda Ghṛita 5 мл два раза в день, в течение одного месяца. Все пациенты завершили исследование, выбывших из исследования не было.

В состав препарата Naladadi Ghṛita входят следующие компоненты: Nalada (Nardostachys jatamansi), Shankha pushpi (Clitoria ternata), Katuka rohini (Picrorhiza scrophularia flora), Payasya (Holostemma adakodien), Madhuka (Glycyrrhiza glabra), Chandana (Santalum album), Sariba (Hemidesmus indicus), Vacha (Acorus calamus). За основной терапевтический эффект ответственны компоненты Nalada (Nardostachys jatamansi), Shankha pushpi (Clitoria ternata), Convulus pluricaulis), ноотропный, седативный, анксиолитический и антидепрессивный эффект которых ранее изучался и подтверждался в исследованиях [8,9,10,11,12,13].

Оценка состояния детей проводилась до и после лечения. Критерии оценки базировались на ADHD Rating Scale (Шкале СДВГ).

Для статистического анализа был использован параметрический и непараметрический 't'-test. На основании оценки результатов путем применения ADHD Rating Scale оба препарата Naladadi Ghṛita и Kushmānda Ghṛita оказались эффективными, они показали уменьшение симптомов СДВГ на 35%, и 38,68% соответственно ($P < 0,001$). Различие между двумя группами не было статистически значимым ($P > 0,05$).

Исследование продемонстрировало влияние двух аюрведических препаратов на симптомы СДВГ. Недостатком исследования является небольшая группа, отсутствие группы плацебо.

Три исследования было посвящено сравнению эффективности аюрведического препарата с процедурами.

По мнению ряда специалистов, ценность исследований в области Аюрведы, в которых оценивается эффективность комплекса лечебных методов, а не одного препарата, обусловлена тем, что комплексные протоколы лечения наиболее приближены к реальной клинической практике [14].

Так, в статье «A clinical study of the efficacy of selected ayurvedic treatment modalities in ADHD in children (Клиническое исследование эффективности отдельных аюрведических методов у детей с СДВГ)» отражены результаты исследования, в котором сравнивалась эффективность комплекса аюрведических процедур и одного аюрведического препарата [15]

Дизайн исследования: рандомизированное открытое контролируемое исследование.

Целью исследования являлось сравнение влияния комплекса аюрведических методов и препарата, чья эффективность ранее уже была подтверждена в исследованиях на симптомы синдрома дефицита внимания с гиперактивностью у детей. Гипотеза заключалась в том, что указанные методы лечения могут снизить клинические проявления синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). Исследование проводилось в амбулаторном отделении кафедры Педиатрии (Кумарабхритья), Аюрведического колледжа, Тируванантапурам в течение 2007-2008 гг. Дети, удовлетворяющие диагностическим критериям DSM-IV и имеющие возраст 3–12 лет, были включены и случайным образом распределены по группам исследования и контроля.

Пациенты группы исследования получали препарат **Kalyanakaghṛitha** (10–20 мл внутрь) и процедуру Широпису (компресс с лекарственным маслом на область головы) с нанесением на голову лекарственного масла Vatasini taila. Оба вмешательства проводилось в течение 1 месяца, а затем в течение трех дней проводи-

лась процедура (Dhmapana nasya) с вдыханием лекарственного порошка Rasnadichurnam.

Контрольная группа получала лекарственный препарат **Kushmanda ghrita** (эффективность которой была подтверждена ранее в исследовании) 10–20 мл в день внутрь в течение 1 месяца. Результаты в обеих группах оценивались до и после лечения путем наблюдения клинически, а также с использованием шкалы Коннерса для оценки родителями. Результаты показали очень значительный эффект ($P<0,01$) в обеих группах. Эффект в опытной группе был значительно выше, чем в контрольной группе как после лечения, так и в катамнезе. Таким образом, была доказана эффективность комплексного лечения, его устойчивое действие и превосходство над применением одного препарата.

Заслуживает внимания рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование «Clinical study of the ayurvedic compound (Manas nyamak yoga) and shirodhara in the management of ADHD in children (Клиническое исследование роли аюрведического многокомпонентного состава (**Manas Nyamak yoga**) и процедуры Кширодхара (Широдхара) в лечении СДВГ)» [16].

Критерии включения: дети от 6 до 15 лет, обоих полов, отвечающие критериям СДВГ (согласно DSM IV); дети с нормальным уровнем интеллекта. 48 детей в возрасте от 6 до 15 лет были разделены на 4 группы:

Группа А - 10 детей получали аюрведический препарат Manas Nyamak yoga.

Группа В - 10 детей получали аюрведический препарат Manas Nyamak yoga + процедура Широдхара (Кширодхара).

Группа С - 10 детей получали плацебо.

Группа D - 10 детей получали плацебо+процедура Кширодхара.

8 детей вышли из исследования.

Критерии оценки состояния пациентов:

Критерии DCM IV, Coefficient of Division of Attention (Коэффициент переключения внимания), Reaction Time- (Время реакции), Finger Dexterity Test (Тест ловкости пальцев), Оценка интеллекта. Дозы соответствовали массе тела ребенка (200 мг / кг / день), 2 раза в день, с молоком в течение 3 месяцев. Оценка безопасности проводилась каждые две недели.

Состав препарата: Brahmi (Bacopa monnieri), Mandukaparni (Centella asiatica), Sankhapuspi (Convolvulus pluricaulis), Jatamansi (Nardostachys jatamansi), Vacha (Acorus calamus), Aswagandha (Withania somnifera), Vidanga (Embelia ribes), Madhuyasti (Glycyrrhiza glabra), Citraka (Plumbago zeylanica), Pippali (Piper longum).

Процедура Кширодхара - полив лба пациента тонкой непрерывной струей теплого молока

с определенной высоты (около 8 см), продолжительностью 30-45 минут в день, в течение 2 недель.

Результаты:

Влияние на невнимательность

Статистический анализ результатов, полученных по основному симптому, «невнимательность», показал статистически значимое улучшение в трех группах А, В и D ($P<0,001$). Все три группы А, В и D показали значительное преимущество перед группой С при сравнении межгрупповых различий ($P<0,01$, $P<0,001$ и $P<0,001$ соответственно).

Также отмечалось умеренное достоверное улучшение показателей в группе В по сравнению с группой А ($P<0,05$). Это указывает на синергический эффект Широдхара с исследуемым препаратом.

Влияние на гиперактивность

Статистическая оценка результатов, полученных по критериям гиперактивности, показала весьма значительное улучшение в группах А, В и D ($P<0,001$).

Сравнение межгрупповых различий в изменении гиперактивности показало очень значительное улучшение в группах А и В по сравнению с группой С ($P<0,001$). Статистически значимое изменение наблюдалось в группе В по сравнению с группой D ($P<0,001$) и значительном усилении над группой А ($P<0,01$), что указывает на синергический эффект препарата и Широдхара по сравнению с Широдхара и плацебо или только с одним лекарственным средством.

Слабое значительное преимущество наблюдалось в группе А над группой D ($P<0,05$), что указывает на более высокую эффективность препарата по сравнению с плацебо и Широдхарой.

Влияние на импульсивность

Все четыре группы продемонстрировали статистически значимое улучшение критериев импульсивности ($P<0,001$). Однако группа С продемонстрировала улучшение только на 15,74%. После сравнения межгрупповых результатов группа В имела умеренно значимое преимущество перед группой А ($P<0,02$). Группа В также показала значительное преимущество над С и D ($P<0,01$), но группы А и D имели незначительное преимущество по сравнению с группой С, что указывает на общую эффективность препарата и Широдхара.

По результатам исследования был сделан вывод, что применение аюрведического препарата «Манас Ниямак Йога» показало статистически значимое улучшение симптомов - невнимательности, импульсивности и гипе-

рактивности. Ответ был более выражен у детей, которые получали препарат вместе с процедурой Широохара.

Следующее исследование имеет схожий дизайн – сравнение эффективности Многокомпонентного аюрведического препарата в сиропе (композиция разрабатывалась специально для исследования) с комбинацией этого препарата с процедурой Широохара. «Clinical study of an Ayurvedic compound and Shirodhara in the management of Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) affected children (Клиническое исследование препарата «**Ayurvedic compound**» и Широохары в лечении синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ)» [17].

Дизайн исследования: двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование.

55 детей, в возрасте от 6 до 16 лет, обоих полов, были разделены на три группы:

Группа А. Дети (17 человек) получали аюрведический состав 1 в сиропе.

Группа В. Эта группа (из 14 детей) получали лечение аюрведический состав 1 + Широохара.

Группа С. Эта группа (из 12 детей) получала плацебо в виде сиропа.

Критерии включения:

1. Дети с СДВГ согласно критериям DCM – IV.

2. Дети с нормальным уровнем интеллекта (Оценка интеллекта с помощью теста The Draw-a-Person, Рисунок Человека).

Критерии оценки: в начале исследования и через 90 дней: критерии СДВГ согласно DSM IV, Coefficient of Division of Attention (Коэффициент переключения внимания), Simple Reaction Time - (Время реакции), Finger Dexterity Test (Тест ловкости пальцев).

Результаты:

Влияние на невнимательность

Статистически проанализированный результат, полученный по основным симптомам невнимательности, показал очень значительное улучшение в группах А и В ($P<0,001$, $P<0,001$), хотя умеренное значительное улучшение также наблюдается в группе С. Это указывает на то, что аюрведическое соединение является эффективным лекарственным средством для лечения невнимательности и использования Широохары для усиления его действия.

Влияние на гиперактивность

Статистически значимое уменьшение показателей гиперактивности наблюдалось в двух группах А и В ($P<0,001$), в то время как группа С (плацебо) не дала статистически значимых результатов ($P>0,10$). Препарат исследования эффективен для лечения гиперактивности, про-

цедура Широохара может использоваться для усиления его действия.

Влияние на импульсивность

Статистически значимое снижение показателей импульсивности наблюдалось в двух группах А и В ($P<0,001$), в то время как процентное увеличение в группе В составило 64,28%, что указывает на синергетический эффект препарата с Широохарой по сравнению с одним препаратом. Группа С была статистически незначимой ($P>0,1$).

Влияние на результат теста Coefficient of Division of Attention (Коэффициент переключения внимания).

Статистически значимое изменение наблюдалось в группе В ($P<0,001$) и группе А ($P<0,01$).

Влияние на результаты теста Simple Reaction Time (Время реакции)

Группы А и В показали статистически значимое изменение результатов по тесту «Времени реакции» ($P<0,01$). Результаты группы С были статистически незначимыми ($P>0,1$).

Влияние на время, необходимое для выполнения теста Finger Dexterity Test (Тест на ловкость пальцев) для правой руки

Время, затраченное на статистическую оценку результата, полученного во всех группах для ФДТ правой рукой для оценки эффекта терапии в улучшении двигательной способности, показало статистически очень значимое преимущество в группе В ($P<0,001$), которое указывает на синергетический эффект процедуры Широохары, в то время как группа А также показала статистически значимое уменьшение времени ($P<0,01$).

Влияние на время, необходимое для выполнения теста Finger Dexterity Test (Тест на ловкость пальцев) для левой руки

Результаты по выполнению теста левой рукой также показали статистически значимое улучшение в группах А и В ($P<0,02$, $P<0,01$ соответственно), в то время как в группе С улучшений не было ($P>0,10$).

Исходя из результатов, можно сделать вывод, что препарат исследования как применяемый отдельно, так и вместе с Широохарой эффективен для облегчения симптомов СДВГ, но препарат в сочетании с Широохарой обладает большим потенциалом в лечении СДВГ.

Одно исследование отражало результаты сравнительного исследования эффективности аюрведических методов лечения и поведенческой психотерапии: Efficacy of ayurvedic treatment modalities, behaviour therapy and a combined approach in ADHD - a three-arm comparative clinical trial (Эффективность аюрведических методов и комбинированный подход к лечению СДВГ – сравнительное клиническое исследование с тремя группами) [18].

В исследовании, проведенном на базе амбулаторного отделения клиники Аюрведического колледжа Vaidyaratnam P.S.Varier, Коттакал, Керала, Индия, и Института реабилитации когнитивных и коммуникативных проблем (Rehabilitation Institute for Cognitively and Communicatively Challenged), Эдарикод, Керала, Индия сравнивалась эффективность трех типов вмешательства: комплекс методов Аюрведы (препарат и процедура Талам), комплекс методов Аюрведы + поведенческая психотерапия и только поведенческая психотерапия.

Материалы и методы. Сравнительное клиническое испытание в трех группах было проведено у 30 участников. Среди них 20 участников, удовлетворяющих диагностическим критериям СДВГ по DSM-IV, были отобраны из амбулаторного отделения Manasanti Аюрведического колледжа Vaidyaratnam P.S. Varier, Коттакал, и случайным образом распределены в группы 1 и 2.

Другие 10 участников были отобраны из Института реабилитации когнитивных и коммуникативных проблем (RICCCH), Edarikode и распределены в группу 3.

Группа 1 получила аюрведические методы лечения, которые включали прием препарата **Naladadi ghrta** (в дозировке 5 мл два раза в день после еды) и процедура Талам - аппликация на область скальпа пасты, состоящей из порошка **Paficagandhasurnam** и лекарственного масла **Ksirabalatailam**. Процедура Талам осуществлялась ежедневно, около 15:30 дня, длительность процедуры составила 45 минут.

Группа 2 получила вышеуказанные методы лечения наряду с поведенческой терапией, а группа 3 подвергалась только поведенческой терапии.

Продолжительность вмешательств составила 30 дней.

Оценка проводилась по шкале Коннерса для оценки СДВГ до лечения, после одного месяца лечения и после 18 месяцев наблюдения. Состояние детей оценивалось по следующим параметрам: «часто ерзает, вертится при необходимости сидеть на одном месте», «неусидчив», «отвечает на вопросы, не задумываясь, не выслушав до конца», «испытывает сложности в следовании инструкциям», «испытывает сложность в концентрации внимания на заданиях», «частый переход от одного незавершенного действия к другому», «не может играть тихо», «часто болтлив», «часто вмешивается в чужие разговоры или мешает другим», «часто кажется, что не слушает обращенную речь», «часто теряет необходимые вещи», «вовлекается в физически опасные виды деятельности».

Используя шкалу оценок Коннерса для СДВГ, были отмечены средние баллы до и после вмешательства и вычислено облегчение в процентах. Для анализа данных внутри группы

использовался парный t-критерий Стьюдента, для сравнения между различными группами – межгрупповая ANOVA и непарный t-критерий. Статистические расчеты проводились с использованием программного обеспечения SPSS – версия 14.

Дети группы 1 (только аюрведическое вмешательство) продемонстрировали статистически значимое улучшение по следующим параметрам Шкалы Коннерса: «часто ерзает, вертится при необходимости сидеть на одном месте», «часто болтлив», «часто вмешивается в чужие разговоры или мешает другим» и «вовлекается в физически опасные виды деятельности». Но в катамнезе это улучшение не сохранилось по показателю «часто ерзает, вертится при необходимости сидеть на одном месте».

Группа 3 (только поведенческая терапия) показала статистически значимое улучшение в «часто ерзает, вертится при необходимости сидеть на одном месте», «неусидчив», «испытывает сложности в следовании инструкциям», «часто вмешивается в чужие разговоры или мешает другим» и «вовлекается в физически опасные виды деятельности».

Однако в катамнезе это улучшение не сохранилось по показателям «часто ерзает, вертится при необходимости сидеть на одном месте», «неусидчив», «испытывает сложности в следовании инструкциям» и «вовлекается в физически опасные виды деятельности».

Общий эффект лечения показал улучшение 11,8% в группе 1, 28% в группе 2 и 18,36% в группе 3, значимость при значении $p < 0,001$ в каждой группе, а также в группах были сопоставимы. Общий эффект после периода наблюдения составил 10,7%, 24% и 10% соответственно в трех группах, что также было статистически значимым со значением $p < 0,001$ в каждой группе. При многократном сравнении разница в эффекте терапии после лечения между группами 2 и 1 и группами 2 и 3 была достоверной ($p < 0,001$ и $< 0,01$ соответственно). Но разница в эффекте терапии после лечения между группой 1 и группой 3 была незначительной. Статистический анализ выявил значительные улучшения во всех группах как в области невнимательности, так и в отношении гиперактивности - импульсивности.

В одном исследовании оценивалась эффективность процедуры Такрадхара путем сравнения состояния пациентов до и после вмешательства. Effect of takradhara in children with Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) - **Эффект процедуры Такрадхара в лечении детей с СДВГ** [19].

Полив области лба пахтой, приготовленная с лекарственными травами (*Brahmi* (*Bacopa monnieri*), *Jatamamsi* (*Nardostahus Jatamansi*),

Vacha (*Acorus calamus*) and Aswagandha (*Withania somnifera*).

40 детей в возрасте от 7 до 12 лет, которые отвечали критериям СДВГ согласно DCM – IV получали процедуру Такрадхара в течение 14 дней, подобный курс затем повторяли три раза, с интервалом в два месяца. Симптомы были оценены и статистически проанализированы для любых изменений до и после лечения. В группе наблюдалось статистически значимое изменение ($p = <0,001$) при симптомах СДВГ.

Выводы

Можно сделать вывод, что как лекарственные препараты, так и процедуры (Широдхара, Талам, Широписчу) были эффективными для облегчения симптомов СДВГ, но применение лекарственного аюрведического препарата в сочетании с процедурами демонстрирует больший потенциал для облегчения симптомов СДВГ, чем применение только препарата или только процедуры. Наиболее убедительные результаты получены для процедуры Широдхара, что может быть с успехом использовано в комплексном лечении детей с СДВГ.

Необходимы дальнейшие обширные исследования, чтобы подтвердить подлинность результатов вышеупомянутых исследований на более крупных выборках. Наиболее перспективными будут исследования, сравнивающие эффективность этих препаратов со стандартными препаратами, применяемыми для лечения детей с СДВГ (Атомоксетином).

Учитывая подтвержденную в исследованиях безопасность аюрведических препаратов и отсутствие побочных эффектов, они могли бы стать альтернативой психостимуляторам в лечении детей с СДВГ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/ References:

1. Polanczyk G.V, Salum G.A. Sugaya L.S et al. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2015; 56(3): 345–365. DOI:10.1111/jcpp.12381
2. Корень Е.В., Куприянова Т.А. Гиперкинетические расстройства (СДВГ). Клинические рекомендации. М.: ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, 2015. [Koren E.V., Kupriyanova T.A. Hyperkinetic disorders (ADHD). Clinical recommendations. Moscow: V.P. Serbsky Federal Medical Research Center for Psychiatry and Narcology, Ministry of Health of Russia, 2015.]
3. Krinzing H., Hall Ch.L., Groom M.J. et al. Neurological and psychiatric adverse effects of

long-term methylphenidate treatment in ADHD: a map of the current evidence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2019; 107: 945-968. DOI:10.1016/j.neubiorev.2019.09.023

4. Pozzi M, Carnovale C., Mazhar F. Adverse drug reaction related to mood and emotion in pediatric patients treated for attention deficit/hyperactivity disorders: A comparative analysis US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System Database. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 2019; 39(4):386–392. DOI: 10.1097/JCP.0000000000001058

5. Troksa K., Kovachic N., Moro M., Chavez B. Impact of Central Nervous System Stimulant Medication Use on Growth in Pediatric Populations with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review. *Pharmacotherapy*, 2019; 39(6): 665-676. DOI: 10.1002/phar.2192

6. Bhalerao S., Munshi R., Nesari T., Shan H. Evaluation of Brāhmī ghṛta in children suffering from Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Ancient Science of Life*. 2013; 33(2):123-130. DOI: 10.4103/0257-7941.139057

7. Gupta K., Mamidi P. A comparative study on Naladi ghrita in Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) with Kushmanda ghrita. *International Journal of Green Pharmacy*. 2013; 7(4): 322-327. DOI:10.4103/0973-8258.122071

8. Sethiya N.K., Nahata A., Singh P.K. Neuropharmacological evaluation on four traditional herbs used as nervine tonic and commonly available as Shankhpushpi in India. *Journal of Ayurveda and integrative medicine*. 2019; 10. I(1):25-32. DOI: 10.1016/j.jaim.2017.08.012

9. Agrawa P., Sharma Bh., Amreen F. et al. An update on Ayurvedic herb Convolvulus pluricaulis Choisy. *Asian Pacific Journal of Tropical medicine*. 2014; 4 (3):245-252. DOI:10.1016/S2221-1691(14)60240-9

10. Razack S., Kandikattu H. K., Venuprasad M.P. et al. Anxiolytic actions of Nardostachys jatamansi via GABA benzodiazepine channel complex mechanism and its biodistribution studies. *Metabolic brain disease*. 2018; 33(5):1533–1549. DOI: 10.1007/s11011-018-0261-z

11. Sharma Y., Upadhyay A., Sharma Y.K., Chaudhary V.A Randomized clinical study to evaluate the effect of Tagaradi yoga in the management of insomnia. *Indian Journal of traditional knowledge*. 2017; 16: 575-580.

12. Sahu R, Dhongade H.J., Pandey A. Medicinal Properties of Nardostachys jatamansi (A Review). *Oriental Journal of Chemistry*. 2016; 32(2). DOI: <http://dx.doi.org/10.13005/ojc/320211>

13. Fulzele A.V. , Ingle N., Huda M.N. Comparative study to evaluate the effect of a herbal preparation & shirodhara in the management of major depressive disorder. *Pharm Tech Research*, 2016; 6(2): 506-511.

14. Mathur A., Sankar V. Standards of reporting Ayurvedic clinical trial- is there a need? *Journal of Ayurveda and integrative medicine*. 2010; 1, I(1):52-56. DOI: 10.4103/0975-9476.59828

15. Biju K.R., Ramachandran S.K., Patel K.S. A clinical study of the efficacy of selected ayurvedic treatment modalities in ADHD in children. 4th World Ayurveda Congress. 2010, p. 182, 9-13.

16. Ojha K., Kumar A., Rai M. Clinical study of the ayurvedic compound (Manas nyamak yoga) and shirodhara in the management of ADHD in children. *Journal of Ayurveda*. 2007; 1(1):39-47.

17. Singhal H.K., Kumar A. Clinical study of an Ayurvedic compound and Shirodhara in the management of Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) affected children. *Journal of Ayurveda*. 2010; 4(3): 27-36.

18. Thushara S.K., Mangalasseri P. Efficacy of ayurvedic treatment modalities, behaviour therapy and a combined approach in ADHD - a three-arm comparative clinical trial. *International Journal of Green Pharmacy*. 2013; 7(4): 322-327.

19. Ragamala K.S. Dash P.K. Effect of takradhara in children with Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *International Journal of Ayurvedic Medicine*. 2017; 8 (4): 182-186.

Информация об авторах

Монасыпова Лилия Ильгизовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры спортивной медицины и медицинской реабилитации Института Клинической медицины ФГАОУ ВО

Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), руководитель медицинского направления Аюрведической Российско-Индийской Ассоциации.

119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: monasipova-aria@mail.ru

SPIN-код автора в РИНЦ: 5748-8100

ORCID: 0000-0002-8202-131X

Курышкин Владимир Иванович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, врач психиатр, психотерапевт, г. Барнаул

656038, Сибирский федеральный округ, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Луговая, 19.

E-mail: kuryshkinv@mail.ru

Телефон: +7 (3852) 24-66-51, 56-69-52, 7151.

Поступила в редакцию 02.05.2022

Принята к публикации 30.05.2022

Для цитирования: Монасыпова Л.И., Курышкин В.И. Возможности применения методов Аюрведы в лечении детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). *Бюллетень медицинской науки*. 2022;2(26): 72-80.

Citation: Monasypova L.I., Kuryshkin V.I. The possibilities of using Ayurvedic methods for treating children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 72-80. (In Russ.)

УДК 616.151.5.511:616.98-053.7

DOI 10.31684/25418475_2022_2_81

ТРОМБОТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ У ПАЦИЕНТКИ С COVID-19 МОЛОДОГО ВОЗРАСТА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул²Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. БарнаулПономаренко И.В.^{1,2}, Сукманова И.А.^{1,2}, Хорев Н.Г.^{1,2}, Демчук О.В.²

Представлен клинический случай артериального и венозного тромботических синдромов у пациентки с COVID-19 молодого возраста.

Ключевые слова: молодой возраст, тромбоэмболия легочной артерии, острая артериальная ишемия, тромботические осложнения, COVID-19.

THROMBOTIC SYNDROMES IN A YOUNG COVID-19 PATIENT (CLINICAL CASE)

¹Altai State Medical University, Barnaul²Altai Regional Cardiology Dispensary, BarnaulPonomarenko I.V.^{1,2}, Sukmanova I.A.^{1,2}, Khorev N.G.^{1,2}, Demchuk O.V.²

A clinical case of arterial and venous thrombotic syndromes in a young COVID-19 patient is presented.

Keywords: young age, pulmonary embolism, acute arterial ischemia, thrombotic complications, COVID-19.

Пандемия COVID-19 резко повысила риск венозных и артериальных тромбоэмболических событий у многих пациентов [1]. Связь между COVID-19 и коагулопатией привлекает внимание как клиницистов, так и фундаментальных ученых.

Важно отметить, что коагулопатия, вызванная COVID-19, поражает различные органы, включая сосуды легких [2], ног [3], селезенки [4], сердца [5] и мозга [6].

Текущие клинические данные показывают, что как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), так и тромбоз глубоких вен являются наиболее часто отмечаемыми тромботическими событиями при COVID-19 [7]. Интересно, что риск венозной тромбоэмболии остается высоким у госпитализированных пациентов, несмотря на антикоагулянтную профилактику [8, 9, 10, 11].

Сообщаются данные и о других тромботических осложнениях, включая инсульт, острую ишемию конечностей и острый коронарный синдром [6, 12, 13].

Приводим данные собственного наблюдения.

Пациентка И., 37 лет переведена в инфекционный госпиталь КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» из ЧУЗ Клиническая больница «РЖД Медицина» г. Барнаул с новой коронавирусной инфекцией (ПЦР верифицированной) после оперативного лечения – тромбэктомия из подколенной артерии (ПА), тibiоперонеального ствола (ТПС), передней большеберцовой артерии (ПББА) слева.

Из анамнеза: сердечно-сосудистые заболевания ранее отрицает. В анамнезе длительный прием оральных контрацептивов. В течение 10 дней до госпитализации отмечает повышение температуры тела до субфебрильных значений, слабость, одышку при минимальной физической нагрузке, учащенное сердцебиение, боли в левой нижней конечности. С данными жалобами самостоятельно обратилась в инфекционный госпиталь городской больницы №5, где по результатам дополнительного обследования диагностирована тромбоэмболия левой подколенной артерии, острая ишемия левой нижней конечности 11А степени. По компьютерной томографии органов грудной клетки данных за инфильтративный процесс в легких не выявлено, забран ПЦР РНК коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19). Направлена в отделение сосудистой хирургии ЧУЗ Клиническая больница «РЖД Медицина» г. Барнаул для оперативного лечения. В экстренном порядке проведена тромбэктомия из ПА, ТПС и ПББА слева. Послеоперационный период протекал без осложнений. Восстановлен магистральный кровоток по артериям. В дальнейшем переведена в инфекционный госпиталь КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер» в связи с получением положительного результата РНК коронавируса SARS-CoV-2 (COVID-19).

При поступлении в КГБУЗ АККД жалобы на выраженную одышку при минимальной физической нагрузке, слабость, учащенное сердцебиение.

При объективном осмотре: Рост:180 см. Вес:100 кг. Индекс массы тела: 30,9 кг/м². Тем-

пература тела 37,5 С. Частота дыхательных движений: 24 в мин. Сатурация 93%. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 130 уд. в мин. Артериальное давление 110/60 мм. рт. ст. Состояние больной средней степени тяжести. Кожа и видимые слизистые чистые. Периферические лимфоузлы не увеличены, безболезненны. В лёгких перкуторно легочный звук, аускультативно дыхание везикулярное, выслушивается во всех отделах, хрипов нет. Границы сердечной

тупости не расширены. Тоны сердца приглушены, ритмичны, шумов нет. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Левая нижняя конечность незначительно отечна после оперативного лечения, асептическая повязка чистая, сухая. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

На электрокардиограмме регистрировалась синусовая тахикардия с ЧСС 137 ударов в мин. Нагрузка на правое предсердие. Q-III, S-I (рис.1).

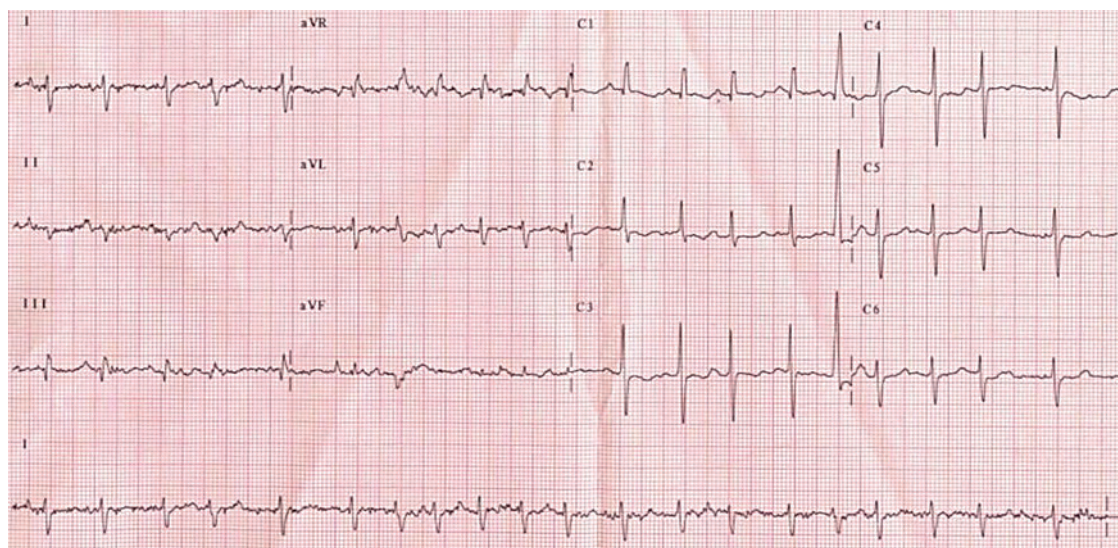


Рисунок 1. Электрокардиограмма пациентки И., 37 лет при поступлении

По лабораторным данным при поступлении отмечалось повышение D - димера более 5 мкг/мл/ФЭЕ, С-реактивного белка (СРБ) — 98 мг/л,

тропонина I - 0,084 нг/мл, лейкоцитоз до 14,8 тыс., (табл. 1,2).

Таблица 1

Клинический анализ крови пациентки И., 37 лет

Гемоглобин, г/л	Лейкоциты, тыс.	Тромбоциты, тыс.	Эритроциты, млн.	СОЭ, мм/ч
122	14,8 (э-1, п-1, с-86, л-6, м-6)	177	4,06	31

Таблица 2

Биохимический анализ крови пациентки И., 37 лет

Наименование показателя	Результат	Наименование показателя	Результат
СРБ, мг/л	98	ХС ЛПВП, ммоль/л	0,96
Д-димер, мкг/млФЭС	>5,0	Креатинин, мкмоль/л	46
АЛТ, Ед/л	17	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	123
АСТ, Ед/л	16	Калий, ммоль/л	4,4
Общий холестерин, ммоль/л	5,0	Натрий, ммоль/л	139
Триглицериды, ммоль/л	1,44	ЛДГ, Ед/л	587
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,39	Сахар, ммоль/л	8,2
Тропонин I, пг/мл	0,084		

Примечание: АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, СРБ – С-реактивный белок.

По результатам развернутого гемостаза диагностирована гиперфибриногенемия, повышение уровня РФМК, угнетение ХПа-зависимого фибринолиза.

По данным эхокардиографии (ЭХОКГ): левое предсердие (ЛП) - 38 мм, (левый желудочек) ЛЖ: конечно-диастолический размер (КДР) - 47 мм, конечно-систолический размер (КСР) - 32 мм, фракция выброса (ФВ) по Тейхольцу—59,9%, фракция укорочения (ФУ) - 31,9%, аорта на уровне синусов Вальсальвы - 40 мм, правый желудочек (ПЖ) - 37мм, правое предсердие (ПП) увеличено 57х47 мм, межжелудочковая перегородка (МЖП)-8 мм, задняя стенка левого желудочка (ЗСЛЖ) - 8мм. Масса миокарда левого ЛЖ (ММЛЖ) — 142 г. Индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) — 64 г/кв.м.

Относительная толщина стенки (ОТС) — 0,340. Систолическое давление в ПЖ 59 мм.рт.ст. Заключение: Небольшое увеличение левого предсердия. Небольшое снижение сократимости левого желудочка. Небольшая митральная регургитация. Небольшое расширение основания аорты. Правое предсердие и правый желудочек увеличены. Выраженная трикуспидальная регургитация. Умеренная легочная гипертензия. Открытое овальное окно 3,7 мм с право-левым сбросом.

Проведена мультиспиральная компьютерная томография легких с контрастированием по результатам которой диагностирована двусторонняя ТЭЛА промежуточно-высокого риска (рис. 2).

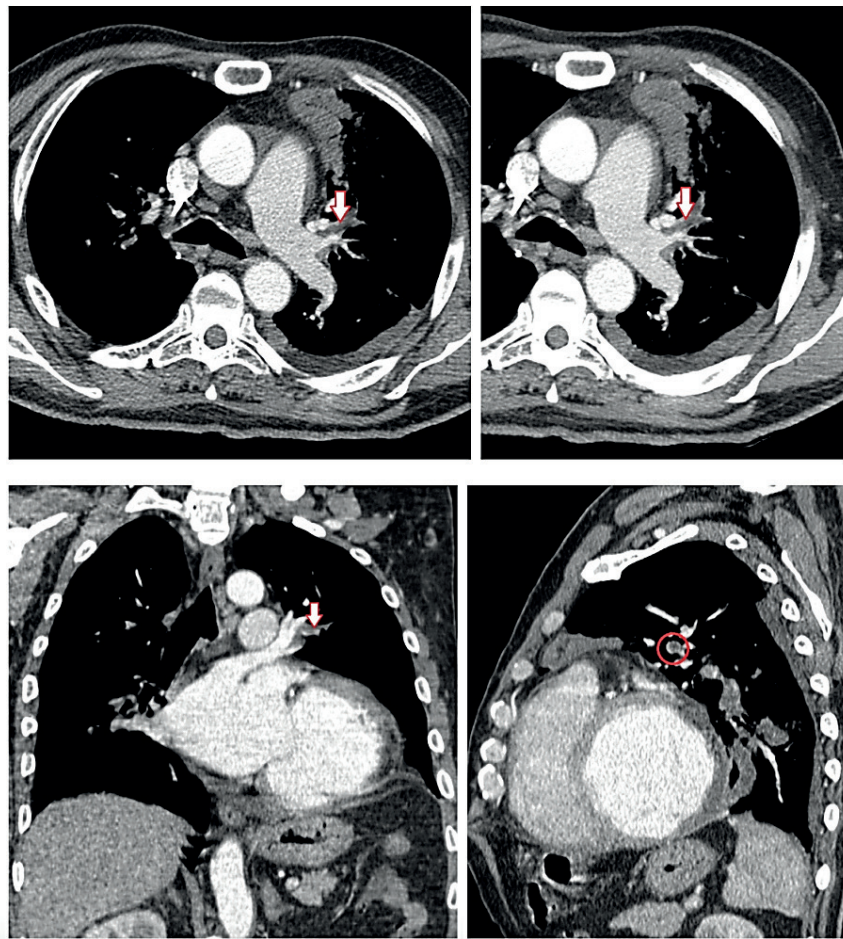


Рисунок 2. Мультиспиральная компьютерная томография легких с контрастированием пациентки И., 37 лет. Признаки двусторонней массивной ТЭЛА

При ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей: выявлены признаки тромбоза передней большеберцовой вены (ПБВ) и малой подкожной вены (МПВ) справа. Консилиумом принято решение воздержаться от тромболитической терапии с учетом недавнего оперативного лечения, высокого риска кровотечения, обильных менструаций на момент поступления.

Согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [14], пациентка получала лечение: фавипиравир 800 мг*2 раза в день 10 дней, ривароксабан 15 мг 2 раза, бисопролол 2,5-5 мг, кислородотерапия.

На фоне лечения отмечена положительная динамика – нормализация температуры тела, купирование одышки, сердцебиения. По лабо-

раторным данных отмечено снижение уровня лейкоцитов до 6,4 тыс, СРБ до 3,3 мг/л, Д-димера до 2,260 мкг/млФЭС, РНК коронавируса SARS-Cov-2 (COVID 19) в динамике отрицательно.

По ЭХОКГ через 7 дней: ЛП- 42 мм, ЛЖ: КДР- 56 мм, КСР-36 мм, ФВ по Тейхольцу - 64%, ФУ-35,7%, Ао на уровне синусов Вальсальвы — 40 мм, ПЖ - 25 мм, ПП не увеличено, МЖП- 9 мм, ЗСЛЖ — 9 мм. ММЛЖ — 232 г. ИММЛЖ — 105 г/кв.м. ОТС — 0,321. Систолическое давление в ПЖ — 31 мм.рт.ст. Заключение: Небольшое увеличение ЛП. Небольшое увеличение ЛЖ. Минимальная митральная регургитация. Небольшое расширение основания аорты. ПП увеличено. Небольшая трикуспидальная регургитация.

Пациентке выставлен диагноз: Новая коронавирусная инфекция COVID-19, (ПЦР верифицированная), легкое течение.

Соп.: Тромбоэмболия легочной артерии промежуточно-высокого риска (PESI -776). ОДН 1-0 ст (сатурация 92-97%). Оксигенотерапия 11-17.11.21г. Умеренная легочная гипертензия.

Острый тромбоз малой подкожной вены и вен голени справа. Острый тромбоз подколенной артерии, тibiоперонеального ствола и передней большеберцовой артерии слева, ишемия 11А степени. Состояние после тромбэктомии от 10.11.21г.

Открытое овальное окно 3,7 мм. Ожирение 1 степени (ИМТ 30,9 кг/м2).

Больная выписана в удовлетворительном состоянии на 12-й день, с рекомендациями на амбулаторный этап.

Обсуждение

Таким образом, представлен клинический случай артериального и венозного тромботических синдромов у пациентки с COVID-19 молодого возраста. Несмотря на легкое течение коронавирусной инфекции получены жизнеугрожающие тромботические осложнения, которые спровоцированы наличием у пациентки дополнительных факторов риска тромбоза (ожирение, прием оральных контрацептивов), что свидетельствует о взаимодействии данных факторов у пациентов с COVID-19. Учитывая представленный клинический случай, пациенты с данными факторами риска должны быть отнесены в группу высокого риска тромботических осложнений, в виду чего необходима ранняя профилактика тромботических осложнений независимо от степени тяжести течения COVID-19 еще на амбулаторном этапе. Коррекция модифицированных факторов риска, а также раннее начало терапии прямыми антикоагулянтами необходимо для уменьшения риска тромбоэмболических синдромов у данной категории пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References:

1. Mohammad A.M.Ali, Sarah A.Spinler. COVID-19 and thrombosis: From bench to bedside. Trends in Cardiovascular Medicine. 2021;31(3):143-160.<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.12.004>
2. D Wichmann, JP Sperhake, M Lutgehetmann, S Steurer, C Edler, A Heinemann, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. Ann Intern Med. 2020; 173(4):268-277. doi: 10.7326/M20-2003.
3. FA Klok, MJHA Kruip, NJM van der Meer, MS Arbous, D Gommers, KM Kant, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. Thromb Res. 2020; 191:148-150. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.041.
4. X Xu, XN Chang, HX Pan, H Su, B Huang, M Yang, et al. Pathological changes of the spleen in ten patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) by postmortem needle autopsy. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. 2020; 49 (6): 576-582.doi: 10.3760/cma.j.cn112151-20200401-00278.
5. P Juthani, R Bhojwani, N. Gupta. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) manifestation as acute myocardial infarction in a young, healthy male. Case Rep Infect Dis (2020), doi: 10.1155/2020/8864985.
6. TJ Oxley, J Mocco, S Majidi, CP Kellner, H Shoirah, IP Singh, et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of covid-19 in the young. N Engl J Med.2020; 382 (20):60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.
7. TC Hanff, AM Mohareb, J Giri, JB Cohen, JA. Chirinos. Thrombosis in COVID-19. Am J Hematol. 2020; 95 (12): 1578-1589.doi: 10.1002/ajh.25982.
8. C Lodigiani, G Iapichino, L Carenzo, M Cecconi, P Ferrazzi, T Sebastian, et al. Humanitas COVID-19 Task Force. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan. Thromb Res. 2020; 191:9-14.doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024.
9. JF Llitjos, M Leclerc, C Chochois, JM Monsallier, M Ramakers, M Auvray, K. Merouani. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. J Thromb Haemost. 2020; 18 (7): 1743-1746. DOI: 10.1111/jth.14869
10. S Cui, S Chen, X Li, S Liu, F. Wang. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. J Thromb Haemost.2020; 18 (6): 1421-1424. doi: 10.1111/jth.14830.
11. J Poissy, J Goutay, M Caplan, E Parmentier, T Duburcq, F Lassalle, et al. and Lille ICU Haemostasis COVID-19 Group. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: awareness of an increased prevalence. Circulation. 2020; 142 (2):184-186.doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.

12. B Singh, R Aly, P Kaur, S Gupta, R Vasudev, HS Virk, et al. COVID-19 infection and arterial thrombosis: report of three cases. *Ann Vasc Surg.* 2021; 70:314-317. doi: 10.1016/j.avsg.2020.08.115.

13. FA Choudry, SM Hamshire, KS Rathod, MM Akhtar, RA Archbold, OP Guttman, et al. High thrombus burden in patients with COVID-19 presenting with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2020; 76 (10):1168-1176. doi: 10.1016/j.jacc.2020.07.022.

14. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 14 (27.12.2021). [Temporary methodological recommendations "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 14 (27.12.2021)]

Список сокращений: ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка, ИММЛЖ - индекс массы миокарда ЛЖ, КДР - конечно-диастолический размер, КСР - конечно-систолический размер, ЛЖ - левый желудочек, ЛП - левое предсердие, МЖП - межжелудочковая перегородка, ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка, ОТС - относительная толщина стенки, ПЖ - правый желудочек, ПП - правое предсердие, СРБ - С-реактивный белок, ЭХОКГ - эхокардиография, ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии, ФВ - фракция выброса, ФУ - фракция укорочения.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Пономаренко Ирина Владимировна, к.м.н., врач-кардиолог кардиологического отделения для лечения больных острым коронарным синдромом КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер»; ассистент кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: ponomarenko.iv89@mail.ru ORCID:0000-0002-3903-0552

Информация об авторах

Сукманова Ирина Александровна, д.м.н., заведующая кардиологическим отделением для лечения больных острым коронарным синдромом КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер»; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: vdovinai@yandex.ru ORCID: 0000-0001-8328-4050

Хорев Николай Германович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ; врач сердечно-сосудистый хирург КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: xorev-ng@mail.ru ORCID: 0000-0002-2383-4214

Демчук Ольга Владимировна, врач-кардиолог кардиологического отделения для лечения больных острым коронарным синдромом КГБУЗ «Алтайский краевой кардиологический диспансер», г. Барнаул. 656055, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46. E-mail: demov@bk.ru ORCID:0000-0003-4870-4384.

Поступила в редакцию 04.03.2022

Принята к публикации 11.04.2022

Для цитирования: Пономаренко И.В., Сукманова И.А., Хорев Н.Г., Демчук О.В. Тромботические синдромы у пациентки с COVID-19 молодого возраста (клинический случай). *Бюллетень медицинской науки.* 2022;2(26): 81-85.

Citation: Ponomarenko I.V., Sukmanova I.A., Khorev N.G., Demchuk O.V. Thrombotic syndromes in a young COVID-19 patient (clinical case). *Bulletin of Medical Science.* 2022;2(26): 81-85. (In Russ.)

АБДОМИНАЛЬНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

¹Новосибирский НИИ туберкулеза Минздрава России, г. Новосибирск

²АО МЦ «Авиценна», г. Новосибирск

Холтобин Д.П.^{1,2}, Анисимов Н.В.²

Резюме. Туберкулез – распространенное инфекционное антропоозоонозное заболевание, не имеющее органотропности. Абдоминальный туберкулез – это специфическое туберкулезное поражение органов пищеварения, лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки и забрюшинного пространства, брюшины, печени и желчного пузыря, селезенки. Летальность при несвоевременно диагностированном абдоминальном туберкулезе достигает 86%.

Материал и методы. Представлено клиническое наблюдение выявления абдоминального туберкулеза у женщины, направленной на лечение с болью в животе и подозрением на нагноившуюся кисту урахуса. Выполнена лапароскопия, заподозрен абдоминальный туберкулез. Операционный материал был подвергнут молекулярно-генетическому (ПЦР) и патоморфологическому исследованию.

Результаты. Женщина 31 года была направлена и госпитализирована в клинику урологии МЦ Авиценна ГК «Мать и дитя» с жалобами на боль во всех отделах живота, больше в околопупочной области, повышение температуры до 38,5°C. Боль и дискомфорт появились за 1 неделю до обращения. Из анамнеза известно, что пациентке проводилась антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции, был кратковременный контакт с больным открытой формой туберкулеза легких. При МСКТ – признаки кисты урахуса с наличием выпота в брюшной полости. Определены консилиумом показания для выполнения диагностической лапароскопии, при которой обнаружены просовидные высыпания на париетальной и висцеральной брюшине, заподозрен туберкулез, выполнена биопсия брюшины и забор жидкости для исследования методом ПЦР на туберкулез. Оба исследования подтвердили заболевание.

Заключение. Основой ранней диагностики является высокая степень настороженности в отношении туберкулеза. Особенностью данного случая было то, что в лечении принимал участие врач, знакомый со свойством туберкулеза маскироваться под неспецифические проявления. Высокая настороженность в отношении туберкулеза была решающей в определении показаний к диагностической лапароскопии и забору материала для гистологического и молекулярно-генетического исследования, что позволило незамедлительно установить верный диагноз и направить пациентку в противотуберкулезный диспансер для дальнейшего лечения.

Ключевые слова: внелегочный туберкулез, туберкулез брюшины, туберкулез желудочно-кишечного тракта, диагностика, дифференциальная диагностика, диагностическая лапароскопия.

ABDOMINAL TUBERCULOSIS. CLINICAL OBSERVATION AND REVIEW OF THE LITERATURE

¹Novosibirsk Research Institute of Tuberculosis, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk

²JSC MC "Avicenna", Novosibirsk

D.P. Holtobin^{1,2}, N.V. Anisimov²

Summary. Tuberculosis is a common infectious anthrozooonotic disease without organotropy. Abdominal tuberculosis is a specific tuberculous lesion of the digestive organs, lymph nodes of the mesentery and retroperitoneal space, peritoneum, liver and gallbladder, spleen. Lethality in case of untimely diagnosed abdominal tuberculosis reaches 86%.

Material and methods. The clinical observation of the detection of abdominal tuberculosis in a woman referred for treatment with abdominal pain and suspicion of a suppurative cyst of the urachus is presented. Laparoscopy was performed and abdominal tuberculosis was suspected. The operative material was subjected to molecular genetic (PCR) and pathomorphological examination.

Results. A 31-year-old woman was referred and hospitalized to the urology clinic of Avicenna SC "Mother and Child" with complaints of pain in all parts of the abdomen, more in the perineal area, temperature increase up to 38.5°C. Pain and discomfort appeared 1 week before the complaint. The patient was known to be on antiretroviral therapy for HIV infection, had short-term contact with a patient with an open form of pulmonary tuberculosis. MSCT showed signs of urachus cysts with the presence of effusion in the abdominal cavity. A concilium determined

indications for diagnostic laparoscopy, which revealed prôsovaginal rashes on the parietal and visceral peritoneum, suspected of tuberculosis, performed peritoneal biopsy and fluid sampling for PCR study for tuberculosis. Both studies confirmed the disease.

Conclusion. The basis of early diagnosis is a high degree of vigilance against tuberculosis. The peculiarity of this case was that a physician familiar with the property of tuberculosis to masquerade as nonspecific manifestations was involved in the treatment. A high suspicion of tuberculosis was crucial in determining the indications for diagnostic laparoscopy and taking the material for histological and molecular genetic examination, which allowed to make the correct diagnosis without delay and refer the patient to the TB dispensary for further treatment.

Keywords: extrapulmonary tuberculosis, peritoneal tuberculosis, gastrointestinal tuberculosis, diagnosis, differential diagnosis, diagnostic laparoscopy.

Введение

Туберкулез – инфекционное антропозоонозное заболевание, по-прежнему входящее в лидирующую десятку причин всех смертей от инфекционных заболеваний у взрослых в мире. На фоне пандемии COVID-19 уровень смертности от туберкулеза существенно увеличился [1-2]. Туберкулез не имеет органотропности и может развиваться в любом органе и системе, хотя преимущественно поражаются легкие [2].

Абдоминальный туберкулез – это специфическое туберкулезное поражение органов пищеварения, лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки и забрюшинного пространства, брюшины, печени и желчного пузыря, селезенки. Абдоминальный туберкулез может быть частью генерализованного туберкулеза или быть изолированным заболеванием. Абдоминальный туберкулез может развиваться из-за реактивации латентных очагов инфекции *M. tuberculosis*, быть следствием гематогенной или лимфогенной диссеминации, или возникать при прямом инфицировании желудочно-кишечного тракта молоком от зараженной *M. bovis* коровы.

Диагноз абдоминального туберкулеза, как и многих других форм внелегочного туберкулеза, ставится с опозданием из-за отсутствия специфических клинических проявлений. Следует проводить дифференциальный диагноз болезни Крона и туберкулез желудочно-кишечного тракта из-за схожести клинических проявлений: лихорадка, анорексия, потеря массы тела, тошнота-рвота, боль в животе, диарея или констипация [3].

Абдоминальный туберкулез может потребовать urgentного хирургического вмешательства, особенно если протекает под маской острого аппендицита [4-5]; фатальные исходы при несвоевременно диагностированном абдоминальном туберкулезе достигают 86% [6-8].

Диагностика абдоминального туберкулеза строится на выявлении микобактерии туберкулеза при микроскопии, культуральными или молекулярно-генетическими методами в аспирате или материале, полученном при биопсии или интраоперационно, и на данных патомор-

фологического исследования. Основным фактором является высокая степень настороженности в отношении туберкулеза у пациента с неясными симптомами абдоминальной катастрофы [9].

Клиническое наблюдение

Приводим клиническое наблюдение выявления абдоминального туберкулеза у женщины, направленной на лечение в клинику урологии, с подозрением на нагноившуюся кисту урахуса.

Женщина 31 года была направлена и госпитализирована в клинику урологии МЦ Авиценна ГК «Мать и дитя» в ноябре 2021 года с жалобами на боль во всех отделах живота, больше в околопупочной области, повышение температуры до 38,5°C. За 6 месяцев до возникновения боли произошло снижение массы тела на 6 кг, со слов, намеренно. За одну неделю до обращения и госпитализации появился дискомфорт в животе, преимущественно в мезогастрии. После погрешности в диете (острая пища, чипсы, пиво) усиление боли в околопупочной области. При первичном обращении к хирургу заподозрена киста левого яичника, пациентка направлена на консультацию к гинекологу. Гинеколог исключил гинекологическую патологию. Пациентка принимала самостоятельно анальгетики с временным положительным эффектом. Врачом-терапевтом диагностирован острый гастрит, назначена терапия Закофальк, Пепсан, Париет. Улучшения от лечения пациентка не отметила.

На 4-е сутки с момента появления симптомов повысилась температура тела до 38,5°C в течение дня, независимо от времени суток, появилась рвота двукратно желчью. Наряду с этим появилось болезненное мочеиспускание, миграция боли в левую подвздошную область. Макрогематурии не было. Задержки стула, газов не было. Обратилась самостоятельно в ночное время в МЦ «Авиценна» через 1 неделю после возникновения клинических проявлений заболевания.

Анамнез жизни: росла и развивалась нормально. В детстве патологических реакций на туберкулиновую пробу Манту не было. При

флюорографии патологические изменения не определялись. Дважды было выполнено кесарево сечение, выполняли лапароскопическое иссечение кисты левого яичника. Болела хроническим тонзиллитом, язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. В 2004 году болела гриппом H1N1, атипичной пневмонией, перенесла клиническую смерть. В 2016 году во время беременности была выявлена ВИЧ-инфекция, проводится антиретровирусная терапия; вирусная нагрузка, со слов, не определяется. Контакт с туберкулезными больными не было до июля 2021 года, когда у двоюродного брата была обнаружена открытая форма туберкулеза. Примерно в то же время был последний контакт пациентки с братом.

При объективном осмотре: Состояние ближе к удовлетворительному. В сознании, контактна, адекватна. Передвигается активно. Кожные покровы чисты, телесного цвета. Пальпаторно лимфатические узлы не увеличены. Дыхание везикулярное, хрипов в легких нет. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 82 в минуту. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот не вздут, участвует в дыхании, при пальпации мягкий, слабо болезненный в околопупочной области и гипогастрии. Перитонеальных симптомов нет.

Пациентка осмотрена хирургом, гинекологом, урологом. На момент осмотра показаний для оперативного лечения не было. Была госпитализирована, назначена антибактериальная терапия: Метронидазол 500 мг 3 р\с в\в капельно (первые 3 дня), Цефоперазон Сульбактам 2,0 2р\с (первые 3 дня), Амоксилав 1,2 в\в 3 р\д (с 4 дня госпитализации); также получала Кеторолак, Папаверин, Омес, Стерофундин 1000 в\в 1 р\с. На фоне терапии болевой синдром уменьшился, сохранялась фебрильная температура тела.

Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ). При УЗИ органов малого таза: ретропозиция тела матки, рубец на матке после операции кесарева сечения, умеренный перитонеум, эхокартина соответствует 2й фазе менструального цикла, желтое тело в правом яичнике. УЗИ органов брюшной полости и почек: деформация формы желчного пузыря с признаками застоя желчи, УЗ-признаки инфицированной кисты урахуса, воспалительная инфильтрация мягких тканей передней брюшной стенки. МСКТ органов брюшной полости и почек с внутривенным контрастированием на следующие сутки после госпитализации (рис. 1): в пупочной области в брюшной полости сразу слева от средней линии и на уровне урахуса определяется отграниченное образование с жидкостным содержимым, размеры образования до ~7см, форма неправильная, стенка утолщена до 0.6см, наиболее вероятно воспалительно-

го характера, прилежит к передней брюшной стенке, петли кишки подтянуты, по периферии тяжистые изменения. Брюшина и клетчатка с тяжистыми изменениями, более большого сальника. Выпот: в брюшной полости в небольшом количестве толщиной до ~1.5см на уровне правого подпечёночного пространства, в тазу в значимом количестве толщиной до ~8см, объём до ~450мл. Яичники с вероятными структурными изменениями; правый размерами до ~4.2см, имеются вероятные кистозные компоненты, левый размерами до ~3.4см, имеются вероятные кистозные компоненты. Лимфатические узлы живота: единичные брыжейки кишки — в правой подвздошной области на уровне слепой кишки до 1.4см, на уровне поперечной ободочной кишки в пупочной области до 1см, прочие не увеличены — узлов более 1см по короткой оси не выявлено. Печень — в паренхиме сформированных образований не выявлено, в размерах увеличена. Селезёнка увеличена (12x11.2x5см, объём 420мл, нормальный объём до 340мл), без структурных изменений. Почки обычных размеров, расположены типично. Кортико-медуллярная дифференцировка сохранена. Чашечно-лоханочная система почек не расширена. Абдоминальные сегменты мочеточников не расширены. Конкрементов не выявлено. Почечные сосуды типичной анатомии, левая почечная вена компримирована между аортой и верхней брыжеечной артерией. Экскреция своевременная, симметричная. Костные структуры в зоне сканирования без деструкции.



Рисунок 1. МСКТ брюшной полости.

Примечание: На сагиттальном срезе видна жидкость в малом тазу, скопление жидкости в области передней брюшной стенки (выделено стрелкой), жидкость имеет сообщение с брюшной полостью, выделено стрелочкой.

Заключение: КТ-признаки образования в пупочной области (7 см) в брюшной полости сра-

зу слева от средней линии и на уровне ухауса с жидкостным содержимым и утолщенной стенкой — вероятно воспалительного характера, тяжистых изменений брюшины и клетчатки, более большого сальника, увеличенных лимфатических узлов брыжейки кишки, выпота в брюшной полости и тазу, в тазу в значимом количестве, вероятных структурных изменений яичников.

МСКТ грудной клетки (рис. 2): форма грудной клетки правильная. Легочные поля симметричны. В апикальной зоне S1-2 левого легкого определяется линейный участок консолидации, связанный с утолщенными, деформированными листками апикальной плевры, наличием грубых тяжей к окружающей паренхиме, с перифокальными очаговыми изменениями размерами от 2 до 4мм, некоторые очаги с умеренным кальцинированием, с четкими и нечеткими контурами.

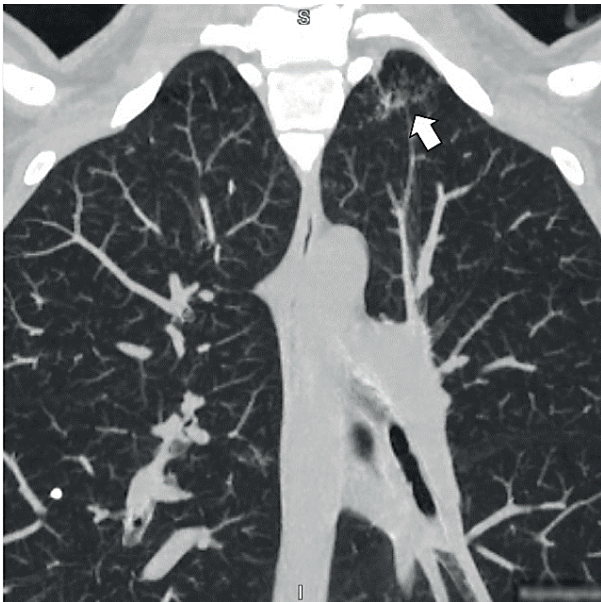


Рисунок 2. МСКТ органов грудной клетки

Примечание: В S1, S2 левого легкого кальцинаты размером 4мм. В паренхиме легких свежих инфильтративных изменений не выявлено.

В S1, S2 левого легкого видны кальцинаты размером 4мм. В паренхиме легких свежих инфильтративных изменений не выявлено. Трахея воздушна. Бронхи прослеживаются до уровня субсегментарных ветвей, просветы их свободны, стенки крупных бронхов уплотнены. Средостение не смещено. Структуры средостения и корней легких дифференцированы. Интра-торакальные лимфатические узлы не увеличены. Камеры сердца обычной формы и размеров. Грудная аорта не расширена. Свободной жидкости в плевральных полостях и полости перикарда не выявлено. Патологических изменений мягкотканых элементов грудной клетки не найдено. Диафрагма расположена типично.

Очаговых остеолитических изменений в визуализированных телах позвонков, ребрах, грудные и лопатках не выявлено.

В общем анализе крови было снижение количества лейкоцитов до 3,08 нг/мл. В биохимическом анализе крови повышенный уровень С-реактивного белка до 89 мг/л, остальные показатели были без изменений. В общем анализе мочи патологических изменений не обнаружено.

Установлен предварительный диагноз: нагноившаяся киста ухауса с прорывом в брюшную полость. Перитонит. Проведен консилиум, определены показания к выполнению оперативного лечения: лечебно-диагностическая лапароскопия.

На 4-е сутки после госпитализации была выполнена лапароскопия, санация и дренирование брюшной полости, биопсия брюшины. В асептических условиях в пупочной области установлен оптический троакар. Наложен карбоксиперитонеум с давлением 12 мм рт. ст. При обзорной лапароскопии определялся умеренный спаечный процесс; купол диафрагмы, диафрагмальная поверхность печени, желчный пузырь, передняя стенка желудка, большой сальник и петли кишечника, матка, яичники, передняя и боковые стенки на доступных обзорных участках покрыты просовидными высыпаниями (рис. 3).

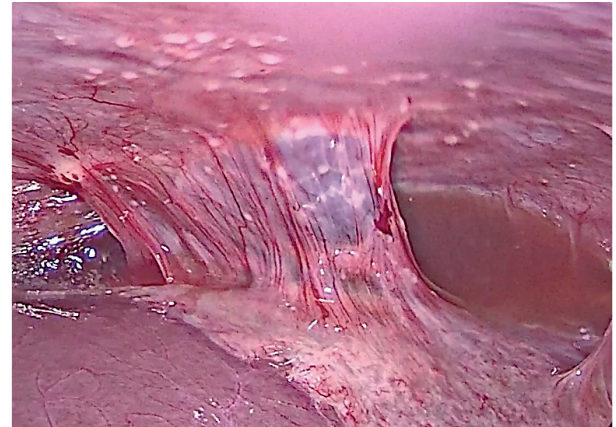


Рисунок 3. Спаечный процесс между печенью и передней брюшной стенкой. Высыпания на париетальной брюшине, жидкость над печенью.

Выявлена припаянность сальника к передней брюшной стенке. В брюшной полости серозно-геморрагическая жидкость объемом до 500 мл. Заподозрен абдоминальный туберкулез. Установлены 5 мм рабочие троакары в левой и правой подвздошных областях. Эвакуирована жидкость. Тупым и острым путем сальник отделен от передней брюшной стенки в гипогастрии, во время диссекции опорожнилась небольшая полость в передней брюшной стенке в гипогастрии по средней линии с отделяемым белого цвета в небольшом количестве (рис. 4).

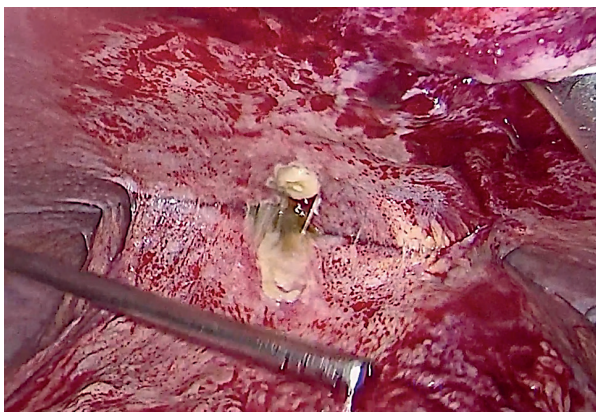


Рисунок 4. Вскрытый абсцесс передней стенки с отделяемым. Абсцесс был отграничен большим салынником.

Взята биопсия стенок полости. Над правым мочеточником рассечена брюшина, взята биопсия. В области правой широкой связки матки взята брюшина для биопсии. Контроль гемостаза. Установлен дренаж №19 в малый таз. Санация. Снят карбоксиперитонеум, извлечены троакары. Пупочное кольцо ушито Z-образным швом. Асептическая повязка.

Сразу по окончании операции отделяемое из дренажа взято для исследования методом ПЦР на микобактерию туберкулеза. В следующий день пришел положительный результат. Повторно забрали материал из дренажа - повторно пришел положительный результат.

На 4-е сутки после операции был готов результат патогистологического исследования: соединительнотканно-жировые фрагменты с наличием гранул, представленных скоплением эпителиоидных и лимфоидных клеток с примесью макрофагов и плазмочитов, с наличием многоядерных гигантских клеток Пирогова-Лангханса и казеозным некрозом в центре в единичных гранулах (рис. 5). Заключение: Морфологическая картина соответствует хроническому продуктивному воспалению туберкулезной этиологии.

Больная на 7-е сутки была выписана в удовлетворительном состоянии с диагнозом: осумкованный туберкулезный перитонит, МБТ+ под наблюдение фтизиатра противотуберкулезного диспансера.

В структуре заболеваемости внелегочными формами туберкулеза длительное время ведущей локализацией был урогенитальный туберкулез [10-12], с 2008 г. на лидирующие позиции вышел туберкулез костей и суставов [11], при этом абдоминальный туберкулез проходил в графе «прочие», и отдельно официальной статистикой не учитывался. В тех странах, где абдоминальный туберкулез выделяют в отдельную позицию, эта локализация встречается с частотой от 6% (Гана, 2010-2013 гг.) до 18,7% (Саудовская Аравия, 2019 г.) [13-15].

В дифференциальной диагностике следует учитывать возможный карциноматоз [16].

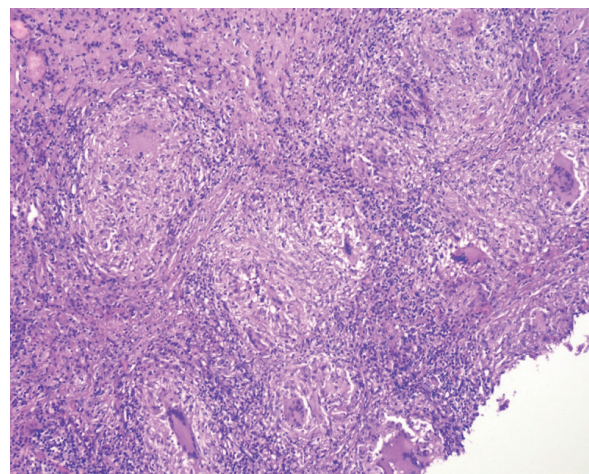


Рисунок 5. Соединительнотканый фрагмент с наличием гранул, представленных скоплением эпителиоидных и лимфоидных клеток с примесью макрофагов и плазмочитов, с наличием многоядерных гигантских клеток Пирогова-Лангханса и казеозным некрозом в центре в единичных гранулах

Заключение

Был разработан диагностический алгоритм, согласно которому клинические и рентгенологические признаки абдоминального туберкулеза классифицировали на пять категорий:

1. поражение желудочно-кишечного тракта,
2. поражение паренхиматозных органов,
3. лимфаденопатия,
4. экссудативный перитонит,
5. адгезивный перитонит.

Диагноз при туберкулезе желудочно-кишечного тракта и адгезивном перитоните можно поставить с помощью эндоскопии. Для подтверждения туберкулеза паренхиматозных органов следует выполнить биопсию под ультразвуковым контролем. Диагноз при экссудативном перитоните и лимфаденопатии может быть поставлен при помощи аспирации под ультразвуковым контролем с последующей лапароскопией, если это необходимо. Диагностическая лапаротомия должна оставаться последним этапом для постановки гистологического диагноза. Такой алгоритм позволяет своевременно установить диагноз у 80% больных [17]. В любом случае, в первую очередь необходима высокая настороженность, high index of suspicion в отношении туберкулеза [18].

ВИЧ-коинфекция является отягчающим фактором [19], что подтвердило и наше клиническое наблюдение. По данным некоторых авторов, каждый 4-й больной абдоминальным туберкулезом ВИЧ-инфицирован [20].

Особенностью данного случая было то, что в консилиуме, оперативном лечении прини-

мал участие врач, имевший опыт лечения больных внелегочным туберкулезом и знакомый со свойством туберкулеза маскироваться под неспецифическими проявлениями. Высокая настороженность в отношении туберкулеза была решающей в определении показаний к диагностической лапароскопии и забору материала для гистологического и молекулярно-генетического исследования, что позволило незамедлительно установить верный диагноз и направить пациентку в противотуберкулезный диспансер для дальнейшего лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Global tuberculosis report 2021; <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> доступ 16.04.22
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva (Switzerland): WHO; 2019
3. Eraksoy H. Gastrointestinal and Abdominal Tuberculosis. *Gastroenterol Clin North Am.* 2021 Jun; 50(2):341-360. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.004.
4. Решетников М.Н., Плоткин Д.В., Синицын М.В., Абу Аркуб Т.И. Абдоминальный туберкулез: экстренная хирургическая помощь при острой кишечной непроходимости. *Туберкулез и болезни легких.* 2019; 97(1):64-65.
5. Абдурахманов А.К., Евтеева А.А., Беликов А.В. Абдоминальный туберкулез под маской острого аппендицита. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2019;9(2): 125-126.
6. Савоненкова Л.Н., Арямкина О.Л. Абдоминальный туберкулез. Монография. Ульяновск. 2007.
7. Sala ML, Verhage SM, Zijta F. Abdominal Tuberculosis Complicated by Intestinal Perforation. *Case Rep Gastrointest Med.* 2021 Feb 9;2021:8861444. doi: 10.1155/2021/8861444.
8. Koff A, Azar MM. Diagnosing peritoneal tuberculosis. *BMJ Case Rep.* 2020 Feb 6;13(2):e233131. doi: 10.1136/bcr-2019-233131.
9. Dhali A, Das K, Dhali GK, Ghosh R, Sarkar A, Misra D. Abdominal tuberculosis: Clinical profile and outcome. *Int J Mycobacteriol.* 2021 Oct-Dec;10(4):414-420. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_195_21.
10. Кульчавеня Е.В., Хомяков В.Т. Туберкулез внелегочной локализации в Западной Сибири. *Проблемы туберкулеза и болезней лёгких.* 2003;80(4):13-15.
11. 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.
12. 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.
13. Al-Ghafli H, Varghese B, Enani M, Alrajhi A, Al Johani S, Albarrak A, Althawadi S, Elkizzi N, Al Hajoj S. Demographic risk factors for extrapulmonary tuberculosis among adolescents and adults in Saudi Arabia. *PLoS One.* 2019 Mar 27;14(3):e0213846. doi: 10.1371/journal.pone.0213846. eCollection 2019.
14. Ohene S-A, Bakker MI, Ojo J, Toonstra A, Awudi D, Klatser P. Extra-pulmonary tuberculosis: A retrospective study of patients in Accra, Ghana. *PLoS ONE.* 2019;14(1): e0209650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209650>
15. Gupta P, Kumar S, Sharma V, Mandavdhare H, Dhaka N, Sinha SK, Dutta U, Kochhar R. Common and uncommon imaging features of abdominal tuberculosis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2019 Jun;63(3):329-339. doi: 10.1111/1754-9485.12874.
16. Meregildo-Rodriguez ED, Tafur-Ramirez RC, Espino-Saavedra WG, Angulo-Prentice SF. Abdominal tuberculosis misdiagnosed as acute surgical abdomen and carcinomatosis. *F1000Res.* 2021 May 7;10:355. doi: 10.12688/f1000research.53036.2.
17. Abu-Zidan FM, Sheek-Hussein M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: lessons learned over 30 years: pectoral assay. *World J Emerg Surg.* 2019 Jul 12;14:33. doi: 10.1186/s13017-019-0252-3.
18. Ladumor H, Al-Mohannadi S, Ameerudeen FS, Ladumor S, Fadl S. TB or not TB: A comprehensive review of imaging manifestations of abdominal tuberculosis and its mimics. *Clin Imaging.* 2021 Aug;76:130-143. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.02.012.
19. Drew T, McGill R. A rare case of abdominal tuberculosis. *Radiol Case Rep.* 2020 Nov 18;16(1):197-200. doi: 10.1016/j.radcr.2020.11.005.
20. Calin R, Belkacem A, Caraux-Paz P, Wagner M, Guillot H, Veziris N, Jaureguiberry S, Caumes E, Patey O, Pourcher V. Abdominal Tuberculosis: Experience from Two Tertiary-Care Hospitals in the Paris Region. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 Jan;104(1):223-228. doi: 10.4269/ajtmh.20-0023.

References

1. Global tuberculosis report 2021; <https://www.who.int/publications/i/item/9789240037021> 16.04.22
2. World Health Organization. Global tuberculosis report 2019. Geneva (Switzerland): WHO; 2019
3. Eraksoy H. Gastrointestinal and Abdominal Tuberculosis. *Gastroenterol Clin*

North Am. 2021 Jun; 50(2):341-360. doi: 10.1016/j.gtc.2021.02.004.

4. Reshetnikov M.N., Plotkin D.V., Sinitsyn M.V., Abu Arkub T.I. Abdominal tuberculosis: emergency surgical care for acute intestinal obstruction. *Tuberculosis and pulmonary diseases*. 2019; 97(1):64-65.

5. Abdurakhmanov AK, Evteeva AA, Belikov AV Abdominal tuberculosis under the mask of acute appendicitis. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2019;9(2): 125-126.

6. Savonenkova L.N., Aryamkina O.L. Abdominal tuberculosis. Monograph. Ulyanovsk. 2007.

7. Sala ML, Verhage SM, Zijta F. Abdominal Tuberculosis Complicated by Intestinal Perforation. *Case Rep Gastrointest Med*. 2021 Feb 9;2021:8861444. doi: 10.1155/2021/8861444.

8. Koff A, Azar MM. Diagnosing peritoneal tuberculosis. *BMJ Case Rep*. 2020 Feb 6;13(2):e233131. doi: 10.1136/bcr-2019-233131.

9. Dhali A, Das K, Dhali GK, Ghosh R, Sarkar A, Misra D. Abdominal tuberculosis: Clinical profile and outcome. *Int J Mycobacteriol*. 2021 Oct-Dec;10(4):414-420. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_195_21.

10. Kulchavenya E.V., Khomyakov V.T. Extra pulmonary localization tuberculosis in Western Siberia. *Problems of tuberculosis and pulmonary diseases*. 2003;80(4):13-15.

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

12. Kulchavenya E.V., Brizhatyuk E.V., Khomyakov V.T. Tuberculosis of extrathoracic localizations in Siberia and the Far East. *Tuberculosis and pulmonary diseases*. 2005;82(6):23-26.

13. Al-Ghafli H, Varghese B, Enani M, Alrajhi A, Al Johani S, Albarrak A, Althawadi S, Elkizzi N, Al Hajoj S. Demographic risk factors for extra-pulmonary tuberculosis among adolescents and adults in Saudi Arabia. *PLoS One*. 2019 Mar 27;14(3):e0213846. doi: 10.1371/journal.pone.0213846. eCollection 2019.

14. Ohene S-A, Bakker MI, Ojo J, Toonstra A, Awudi D, Klatser P. Extra-pulmonary tuberculosis: A retrospective study of patients in Accra, Ghana. *PLoS ONE*. 2019;14(1): e0209650. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209650>

15. Gupta P, Kumar S, Sharma V, Mandavdhare H, Dhaka N, Sinha SK, Dutta U, Kochhar R. Common and uncommon imaging features of abdominal tuberculosis. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2019 Jun;63(3):329-339. doi: 10.1111/1754-9485.12874.

16. Meregildo-Rodriguez ED, Tafur-Ramirez RC, Espino-Saavedra WG, Angulo-Prentice SF. Abdominal tuberculosis misdiagnosed as acute surgical abdomen and carcinomatosis. *F1000Res*. 2021 May 7;10:355. doi: 10.12688/f1000research.53036.2.

17. Abu-Zidan FM, Sheek-Hussein M. Diagnosis of abdominal tuberculosis: lessons learned over 30 years: pectoral assay. *World J Emerg Surg*. 2019 Jul 12;14:33. doi: 10.1186/s13017-019-0252-3.

18. Ladumor H, Al-Mohannadi S, Ameerudeen FS, Ladumor S, Fadl S. TB or not TB: A comprehensive review of imaging manifestations of abdominal tuberculosis and its mimics. *Clin Imaging*. 2021 Aug;76:130-143. doi: 10.1016/j.clinimag.2021.02.012.

19. Drew T, McGill R. A rare case of abdominal tuberculosis. *Radiol Case Rep*. 2020 Nov 18;16(1):197-200. doi: 10.1016/j.radcr.2020.11.005.

20. Calin R, Belkacem A, Caraux-Paz P, Wagner M, Guillot H, Veziris N, Jaureguiberry S, Caumes E, Patey O, Pourcher V. Abdominal Tuberculosis: Experience from Two Tertiary-Care Hospitals in the Paris Region. *Am J Trop Med Hyg*. 2021 Jan;104(1):223-228. doi: 10.4269/ajtmh.20-0023.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: 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>

Информация об авторах

Анисимов Никита Валерьевич, врач-уролог АО МЦ «Авиценна», г. Новосибирск

E-mail: urology-avicenna@mail.ru

Поступила в редакцию 23.04.2022

Принята к публикации 16.05.2022

Для цитирования: Холтобин Д.П., Анисимов Н.В. Абдоминальный туберкулез. Клиническое наблюдение и обзор литературы. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;2(26): 86-92.

Citation: Holtobin D.P., Anisimov N.V. Abdominal tuberculosis. Clinical observation and review of the literature. *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 86-92. (In Russ.)

УДК 616.89-008.46-089.168.1-06-084-08

DOI 10.31684/25418475_2022_2_93

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Неймарк М.И., Шмелев В.В., Рахмонов А.А., Титова З.А.

Послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) клинически проявляется нарушением высших психических функций и подтверждается данными нейропсихологического тестирования. Примерно у 10% пациентов и более в послеоперационном периоде отмечаются когнитивные нарушения различной степени выраженности. Факторами риска развития расстройств ВПФ являются мужской пол, возраст до 3 лет и старше 60 лет, хронические цереброваскулярные заболевания, исходное нарушение когнитивных функций и др. На развитие и тяжесть ПОКД влияют вид, длительность анестезии и кратность ее выполнения, однако расстройства высших психических функций могут возникнуть и после проведения малоинвазивных, непродолжительных, в том числе лапароскопических хирургических операций. Существует неспецифическая и специфическая профилактика ПОКД. Наибольшая дискуссия в настоящее время ведется по поводу специфической профилактики когнитивных нарушений с помощью различных групп лекарственных средств, в том числе ингибиторов ацетилхолинэстеразы, антиоксидантов, нейропротекторов и др. В данном обзоре литературы представлены современные данные о возможностях неспецифической и, особенно, специфической (медикаментозной) профилактики и лечения ПОКД.

Ключевые слова: послеоперационная когнитивная дисфункция, когнитивные нарушения, нейропротекция, нейрофармакологическая защита.

PREVENTION AND TREATMENT OF POSTOPERATIVE COGNITIVE DYSFUNCTION

Altai State Medical University, Barnaul

M.I. Neumark, V.V. Shmelev, A.A. Rakhmonov, Z.A. Titova

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is clinically manifested by the disorder of higher mental functions and can be verified by neuropsychological testing. Cognitive impairment of varying severity is observed in about 10% of patients and more in the postoperative period. The risk factors for developing higher mental function disorders are male gender, age less than 3 years and older than 60 years, chronic cerebrovascular diseases, initial cognitive impairment, etc. The development and severity of POCD are influenced by the type and duration of anesthesia, but disorders of higher mental functions can also occur after minimally invasive, short-term, including laparoscopic surgery. There are specific and specific axes for POCD. The greatest current debate is over the specific prevention of cognitive impairment with various groups of drugs, including acetylcholinesterase inhibitors, antioxidants, neuroprotectors, and others. This literature review presents current data on the possibilities of non-specific and, especially, specific (drug) prevention, and treatment of POCD.

Keywords: postoperative cognitive dysfunction, cognitive impairment, neuroprotection, neuropharmacological protection.

По мнению Rasmussen L.S. (2001) послеоперационная когнитивная дисфункция (ПОКД) - это расстройство, развивающееся в раннем и сохраняющееся в позднем послеоперационном периоде, клинически проявляющееся нарушением памяти и других высших корковых функций (мышления, речи и т.п.) и подтвержденное данными нейропсихологического тестирования (НПТ) в виде снижения его результатов в послеоперационном периоде не менее чем на 20% (или $\pm 1SD$) от дооперационного уровня [1].

В последующем, согласно рекомендации Международной рабочей группы по номенкла-

туре периоперационных когнитивных расстройств, одобренной на 16 Всемирном конгрессе анестезиологов в Гонконге (2016), эта дефиниция была уточнена. Разница в показателях НПТ должна составлять не менее $\pm 1,96 SD$ от исходных значений, не менее чем в двух тестах из батареи, включающей 5-10 параметров [2].

Результаты первых эпидемиологических исследований ПОКД были опубликованы еще в 1955 г., когда P. Bedford в журнале Lancet привел данные ретроспективного анализа 1193 пожилых пациентов, оперированных в условиях

общей анестезии. Примерно у 10% пациентов в послеоперационном периоде отмечались когнитивные нарушения различной степени выраженности [3].

В рандомизированном исследовании International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction — ISPOCD 1 (1998) было показано сохранение когнитивного дефицита у 9,9% больных в течение 3 месяцев после операции, причем у пациентов старше 75 лет стойкая ПОКД была выявлена в 14% случаев [4].

По итогам международного мультицентрового исследования ISPOCD 2 (2000) частота ранней ПОКД после некардиохирургических операций в условиях общей анестезии у пациентов среднего возраста (40-60 лет) составляла 19,2% случаев, у пожилых пациентов 21,4%; стойкой ПОКД — 6,2% [5].

С позиций доказательной медицины (уровень убедительности рекомендаций - II, уровень достоверности доказательств - A, B) предикторами развития расстройств высших психических функций (ВПФ) в послеоперационном периоде являются мужской пол, возраст (дети до 3 лет и пациенты старше 60 лет) [6,7,8,9]; третий триместр беременности; отягощенный неврологический анамнез (хронические цереброваскулярные заболевания и исходное нарушение когнитивных функций в дооперационном периоде); алкоголизм; низкий уровень образования [10]; генетическая предрасположенность (наличие аллели эпсилон 4 А аполипопротеина E) [11]. На частоту и тяжесть ПОКД влияют длительность общей анестезии, особенно при продолжительности свыше 3,5-4 часов и кратность ее выполнения [12,13]. Проведенный Mason S.E. и соавт. метаанализ 21 рандомизированного клинического исследования убедительно (OR 1,34; ДИ 0,93-1,95; P<0,001) показал зависимость ПОКД от вида анестезии. Общая анестезия, по сравнению с регионарной (либо сочетанной), существенно повышает риск когнитивных нарушений [14]. Существенно возрастает риск развития когнитивных нарушений при реконструктивной сосудистой хирургии сонных артерий и кардиохирургии [15], особенно с использованием искусственного кровообращения. Было показано развитие нейрокognитивных нарушений различной степени тяжести у 30-70% оперированных кардиохирургических больных [16].

Расстройства высших психических функций с развитием ПОКД находятся в сфере интересов большого числа клиницистов. Медико-социальную значимость данной проблемы нельзя недооценивать, поскольку развитие когнитивного дефицита в раннем послеоперационном периоде существенно ухудшает качество жизни, нивелируя успехи как проведенного оперативного вмешательства, так и его анестезио-

логического обеспечения. Расстройства ВПФ могут осложнить течение послеоперационного периода даже после проведения малоинвазивных, непродолжительных, в том числе лапароскопических хирургических операций.

В этой связи понятен и закономерен интерес клиницистов к поиску возможных эффективных путей профилактики и лечения ПОКД. В настоящее время разработаны и успешно применяются ряд направлений и технологий, направленных на достижение периоперационной церебропротекции с целью профилактики этого осложнения. К ним относятся:

- стратификация пациентов с вероятностью развития ПОКД с учетом имеющихся у них факторов риска;

- обеспечение интраоперационной профилактики ПОКД применением современных ингаляционных анестетиков третьего поколения (севофлуран, десфлуран), широким применением проводниковой анестезии и нейроаксимальных методик, малоинвазивных хирургических технологий и комплексом специальных мероприятий, улучшающих качество анестезиологического обеспечения (неспецифическая профилактика);

- в случаях развития ПОКД — проведение ранней медикаментозной терапии когнитивных нарушений (специфическая профилактика), так как своевременно скорректированная ранняя ПОКД в большинстве случаев потенциально обратимое состояние, препятствующее развитию поздних когнитивных расстройств.

К неспецифическим методам профилактики ПОКД, находящимся в компетенции анестезиологов-реаниматологов, относятся:

1. Мониторинг уровня глубины анестезии (BIS — биспектральный индекс, в случаях применения ингаляционных анестетиков МАС — минимальная альвеолярная концентрация). Функциональный контроль необходим для определения уровня угнетения сознания во время общей анестезии, достижения ее оптимальной глубины и степени нейровегетативного торможения, а также для диагностики и профилактики интранаркозного пробуждения — значимых факторов развития ПОКД.

2. Управление гемодинамикой для поддержания необходимого уровня церебрального перфузионного давления и адекватного обеспечения транспорта, и потребления O_2 в головном мозге. Интраоперационная артериальная гипотензия (снижение систолического артериального давления ниже 90 мм рт. ст.) считается фактором возможного вторичного повреждения головного мозга. Его механизм объясняется концепцией вазодилатационного каскада Рознера.

3. Обеспечение нормального метаболизма (газообмена, водно-электролитного и углевод-

ного гомеостаза). Для поддержания нормальной жизнеспособности головной мозг требует постоянную доставку O_2 и глюкозы. Он, составляя не более 2% массы тела, в покое потребляет до 20% получаемого организмом человека кислорода, вследствие чего является наиболее чувствительным к гипоксии органом. Нарушения доставки кислорода и глюкозы приводят к церебральной ишемии, с последующим развитием синдрома «ишемии-реперфузии» [17,18,19].

Большинство из этих технологий известны и с успехом используются в клинической практике. У ряда из них обнаружена способность эффективно профилактировать ПОКД, что подтверждают результаты исследований. Так метаанализ 8 исследований обнаружил, что BIS-мониторинг эффективен для профилактики ранней ПОКД в когорте из 2138 пациентов (16,1% против 22,8% для групп с BIS и без BIS соответственно (RR: 0,71; 95% ДИ: 0,59-0,85; $P=0,590$) [20]. Данные 12 исследований, включавших 4976 пациентов, показали, что использование интраоперационного мониторинга электроэнцефалографии уменьшило продолжительность ПОКД до 3 месяцев (OR: 0,69; 95% ДИ: 0,49-0,96; $P=0,03$), хотя частота ранних ПОКД осталась неизменной (OR: 0,61; 95% ДИ: 0,35-1,07; $P=0,09$). В 10 исследованиях у 1380 участников доказано, что интраоперационный мониторинг церебральной сатурации способствует снижению частоты ПОКД (OR: 0,53, 95% ДИ 0,39-0,73; $P<0,0001$) [21]. Метаанализ пятнадцати рандомизированных клинических исследований (РКИ), включавших 2057 пациентов (1018 в группе вмешательства и 1039 в контрольной группе) показал, что использование церебральной оксиметрии сопровождалось снижением частоты ПОКД (RR: 0,54; 95% ДИ 0,33-0,90; $P=0,02$; $I^2=85\%$) и значительным сокращением сроков пребывания в отделении интенсивной терапии (SMD -0,21 ч; 95 % ДИ -0,37 - -0,05; $P=0,009$) [22].

Наибольшие дискуссии в настоящее время возникают по поводу специфической профилактики ПОКД. Она осуществляется путём медикаментозной коррекции: фармакологическое preconditionирование, вазоактивные средства, нестероидные противовоспалительные средства, эритропоэтин, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антиоксиданты, нейропротекторы. Проблема заключается в том, что большинство предлагаемых методик не имеют убедительной доказательной базы. Большинство исследований неоднородны по своей значимости и требуют более тщательной рандомизации [23]. Последнее обстоятельство чрезвычайно актуально для весьма популярных в нашей стране препаратов, относящихся к тем или иным нейропротекторам. По этой причине отсутствуют клинические рекоменда-

ции по медикаментозной терапии расстройств ВПФ, связанных с анестезией и операцией. В то же время ряд работ тщательно рандомизированы и достаточно убедительны в отношении позитивных клинических результатов [24,25].

Несколько РКИ посвящены дексмететомидину - современному высокоселективному агонисту α_2 -адренорецепторов, обладающему седативным эффектом. За счёт снижения возбуждения голубого пятна, основного норадренергического ядра ствола мозга достигается протективное влияние на функциональное состояние ВПФ. В метаанализе 26 РКИ показано, что периоперационное лечение дексмететомидином значительно снизило частоту ПОКД (OR=0,59, 95% ДИ: 0,45-2,95) и улучшило оценку нейропсихологического тестирования по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE) (SMD=1,74, 95% ДИ: 0,43-3,05). Кроме того, периоперационное лечение дексмететомидином значительно снизило уровень ИЛ-6 (SMD = -1,31, 95% ДИ -1,87-0,75, $P<0,001$) и TNF- α (SMD = -2,14, 95% ДИ -3,14-1,14, $P<0,001$) по сравнению с контрольной группой без применения дексмететомидина [26].

Ряд исследований изучали клинические результаты применения современных селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 с улучшенным профилем безопасности. Метаанализ четырёх РКИ с 904 пациентами, перенесшими хирургические операции, показал многообразные эффекты проводимой терапии. Применение парекоксиба значительно снижало частоту ПОКД на 1, 3, 5 и 7 дни послеоперационного периода по сравнению с контрольным лечением; концентрации ИЛ-6 и S-100 были ниже на 2 день после операции. Потребление морфина, фентанила и трамадола в группах парекоксиба было ниже, чем в контрольных группах [27,28].

Заслуживают внимания результаты применения лидокаина при обширных кардиохирургических операциях. В метаанализ пяти РКИ было включено 688 пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. ПОКД развилась у 34% больных, а периоперационное применение лидокаина статистически значимо уменьшало частоту ее развития (RR: 0,702; 95% ДИ: 0,541-0,909) [29].

Результаты терапии глюкокортикостероидами не доказали её эффективности в отношении ВПФ. Проведено три исследования с участием 855 пациентов в группе дексаметазона и 538 - в группе плацебо. Не было существенной разницы между группой дексаметазона и группой плацебо в частоте случаев ПОКД через 30 дней после операции (RR: 1,00; 95 % ДИ 0,51, -1,96, $P=1,00$) [30].

Интересны результаты работы, в которой проведена сравнительная характеристика ранее

анализированных препаратов для специфической коррекции ПОКД в различных областях хирургии. Были проанализированы 30 статей. Для профилактики ПОКД сравнивались дексмететомидин, лидокаин, кетамин, плацебо и дексаметазон в некардиальной и кардиохирургии. Дексмететомидин продемонстрировал лучшую эффективность по сравнению с другими препаратами при некардиальных хирургических вмешательствах; дексмететомидин и кетамин показали значительно лучшую эффективность, чем другие препараты для кардиохирургии. Дексаметазон не отличался от плацебо [31].

В отношении эффективности клинического применения многочисленных препаратов с селективным влиянием на различные структуры головного мозга, которые относятся к нейропротекторам, убедительных доказательных сведений в базах данных PubMed, MEDLINE мы не нашли. Хотя такие исследования ведутся и в дальнейшем будут рандомизированы, но и сейчас результаты некоторых из них представляют определённый практический интерес для коррекции расстройств ВПФ, обусловленных анестезией и операцией.

Прежде всего это относится к холинергическим предшественникам (цитиколин, глиатиллин). Холинергическая система тесно взаимодействует с дофаминергической и ГАМК-ергической системами в центральной нервной системе, обеспечивает и поддерживает оптимальный уровень когнитивного статуса, а нарушения её функционального состояния играют роль в генезе развития ПОКД [32]. Цитиколин - один из немногих нейропротекторов с доказанной клинической эффективностью, который входил в Европейские клинические рекомендации по лечению ишемического инсульта. Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности церебральной нейропротекции цитиколином при оперативных вмешательствах в условиях общего обезболивания. Нейропсихологическое обследование, проведенное в первые сутки после операции, показало наличие ПОКД у 50% пациентов группы сравнения, тогда как в основной группе нарушение когнитивных функций было зарегистрировано лишь у 20% больных ($p < 0,05$). На третьи сутки после операции у большинства больных основной группы показатели долговременной памяти (по результатам теста запоминания 10 слов) оказались на 56% лучше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) [33,34].

Имеется определённый клинический опыт применения церебропротектора с антиоксидантной и метаболической активностью цитофлавина. Частота развития ПОКД в РКИ у 60 оперированных детей школьного возраста

в группе цитофлавина составила в первые сутки послеоперационного периода 13,79%, а на 7 сутки – 27,59%. В группе без применения цитофлавина ПОКД развилась соответственно в 6,67% и 3,33% случаев. Применение интраоперационной метаболотропной церебропротекции при тотальной внутривенной анестезии на основе пропофола и фентанила позволило снизить частоту ПОКД у детей школьного возраста в 8 раз ($p < 0,01$) [35,36,37].

Сравнительно новый нейропротектор с выраженной нейропластичностью целлекс успешно применяется у больных с различной неврологической патологией [38,39,40,41,42]. Возможность его применения для коррекции ранней ПОКД требует дальнейшего изучения.

К немедикаментозным методам коррекции нарушений ПОКД относится гипотермия, оказывающая существенное влияние на метаболические процессы головного мозга. Влияния гипотермии на состояние ВПФ изучено у кардиохирургических больных. В 8 РКИ были включены 1474 пациента, ПОКД развилась в 36,06% случаев. Глубокая гипотермия ($28-32^{\circ}\text{C}$) не снизила частоты возникновения ПОКД ($\text{RR}=0,983$; 95% ДИ: $0,881-1,143$; $P=0,761$). Непродолжительная умеренная гипотермия 34°C уменьшала возникновение ПОКД (95% ДИ: $-0,021-0,0008$; $P=0,033$). Послеоперационный когнитивный дефицит является распространенным явлением среди пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование в условиях искусственного кровообращения. В отличие от глубокой гипотермии, умеренная гипотермия была значительно более эффективной в профилактике ПОКД [43].

Следовательно, развитие расстройств ВПФ, обусловленных общей анестезией и хирургическими вмешательствами, является актуальной проблемой современной клинической медицины. Проблема профилактики и лечения этого осложнения определяется не только отсутствием нейропротекторов с убедительной доказательной базой, но и слабой профессиональной подготовкой клиницистов по этому вопросу. В исследовании Александровича Ю.С. и соавт. [44] проанализирована компетентность анестезиологов-реаниматологов в вопросах ПОКД. Проведено анонимное анкетирование практикующих врачей 20 различных регионов Российской Федерации путем онлайн-опроса. Проанализировано 340 анкет, включавших 11 вопросов о проблеме когнитивных нарушений в послеоперационном периоде. Выявлено, что 74,7% респондентов осведомлены о проблеме послеоперационных нарушений когнитивной сферы. У 18,5% возникли затруднения в описании клинических проявлений послеоперационных когнитивных расстройств. Анализ ответов, посвященных диагностике, показал, что

45,3% специалистов считают проведение нейropsychологического тестирования обязательным у всех пациентов, которым планируются оперативные вмешательства, 40% отметили необходимость обязательного обследования когнитивной сферы у пациентов группы риска, однако 37,6% врачей не смогли назвать ни одного метода, а 34% ответили, что нейropsychологическим тестированием должны заниматься врачи других специальностей. Результаты опроса также показали отсутствие единой лечебной стратегии в отношении когнитивных расстройств.

Таким образом, очевидная актуальность проблемы нейрокогнитивных расстройств у послеоперационных больных и огромное число ее нерешенных вопросов свидетельствуют о необходимости дальнейшего исследования этиопатогенеза, разработки скрининговых методик нейropsychологического тестирования, способов профилактики и лечения ПОКД. Итогом этой деятельности должна стать разработка клинических рекомендаций и стандартов лечения, а также включение данных вопросов в обучающие программы для врачей не только анестезиологов-реаниматологов, но и хирургов, неврологов, клинических нейрофизиологов, медицинских психологов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Rasmussen L. S., Johnson T., Kuipers H. M., Kristensen D., Siersma V. D., Vila P., Jolles J., Papaioannou A., Abildstrom H., Silverstein J. H., Bona I., Raeder J., Нильсен И. К., Korttila K. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anesth Scand.* 2003; 47(9):1188-1194. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x>.
2. Cole Daniel J., Kharasch Evan D. Postoperative brain function toward a better understanding and the American Society of Anesthesiologists Perioperative Brain Health Initiative. *Anesthesiology.* 2018; 129:861-863. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002085.
3. Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet.* 1955; 269(6884):259-263. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(55\)92689-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(55)92689-1).
4. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S. et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study. *Lancet.* 1998; 351:857-861. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07382-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07382-0).
5. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P. et al. ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001; 45(3):275-89. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x.
6. Пантелеева М.В., Овезов А.М., Котов А.С., Луговой А.В., Князев А.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция у детей (обзор литературы). *Российский медицинский журнал.* 2018; 26(9):52-56.
7. Ballard C., Jones E., Gauge N., Aarsland D., Nilsen O.B., Saxby B.K., Lowery D., Corbett A., Wesnes K., Katsaiti E., Arden J., Amoako D., Prophet N., Purushothaman B., Green D. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PLoS One.* 2012; 7(6):e37410. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037410>.
8. Muffly M.K., Muffly T.M., Weterings R. et al. The current landscape of us pediatric anesthesiologists: demographic characteristics and geographic distribution. *Anesth Analg.* 2016; 123(1):179-185. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001266>.
9. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; 111(8): 119-25. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2014.0119>.
10. Feinkohl I., Winterer G., Spies C.D., Pischon T. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; 114(7):110-117. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0110>.
11. Cao L., Wang K., Gu T., Du B., Song J. Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis. *Int J Neurosci.* 2014; 124 (7):478-85. DOI: 10.3109/00207454.2013.860601.
12. Bilotta F., Gelb A.W., Stazi E., Titi L., Paoloni F.P., Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth.* 2013; 110(1):113-120. DOI: 10.1093/bja/aet059.
13. Evered L., Silbert B. Postoperative cognitive dysfunction and non-cardiac surgery. *Anesth Analg.* 2018; 127:496-505. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003514.
14. Besch G., Vettoretti L., Claveau M., Boichut N., Mahr N., Bouhake Y., Liu N., Chazot T., Samain E., Pili-Floury S. Early post-operative cognitive dysfunction after closed-loop versus manual target controlled-infusion of propofol and remifentanyl in patients undergoing elective major non-cardiac surgery: Protocol of the randomized controlled single-blind POCD-ELA trial. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(40): e12558. DOI: 10.1097/MD.00000000000012558.
15. Zhao Q., Gao R., Liu C., Chen H., Zhang X., Guan J., Xie X., Qiu Y., Cheng X., Lv P., Zhu T., Chen C. Dynamic change of lymphocyte-to-monocyte is associated with the occurrence of POCD after cardiovascular surgery: a prospective observational study. *Front Behav Neurosci.* 2021; 5:646528. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.646528.

16. Клыпа Т.В. Профилактика и ранняя коррекция послеоперационных неврологических осложнений в кардиохирургии. Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук. Москва, 2017, 237 с.

17. Овезов А.М., Пантелеева М.В., Князев А.В. и др. Когнитивная дисфункция и общая анестезия: от патогенеза к профилактике и коррекции. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8(3):101–105. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.

18. Полушин Ю.С., Полушин А.Ю., Юкина Г.Ю. и др. Послеоперационная когнитивная дисфункция – что мы знаем и куда двигаться далее. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 16(1):19–28. DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.

19. Needham M. J., Webb C. E., Bryden D. C. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth.* 2017; 1(1):115–125. DOI: 10.1093/bja/aex354.

20. Bocskai T., Kovács M., Szakács Z., Gede N., Hegyi P., Varga G., Pap I., Tóth I., Révész P., Szanyi I., Németh A., Gerlinger I., Karádi K., Lujber L. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(2): e0229018. DOI: 10.1371/journal.pone.0229018.

21. Ding L., Chen D.X., Li Q. Effects of electroencephalography and regional cerebral oxygen saturation monitoring on perioperative neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2021; 20(1):254. DOI: 10.1186/s12871-020-01163-y.

22. Zorrilla-Vaca A., Healy R., Grant M.C., Joshi B., Rivera-Lara L., Brown C., Mirski M.A. Intraoperative cerebral oximetry-based management for optimizing perioperative outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2021;65(5):529-542. DOI: 10.1007/s12630-018-1065-7.

23. Усенко Л.В., Криштафор А.А., Полинчук И.С., Тютюнник А.Г., Усенко А.А., Петрашенков Е.В. Послеоперационные когнитивные расстройства как осложнения общей анестезии. Значение ранней фармакологической нейропротекции. Медицина неотложных состояний. 2015; 2(65):24-31.

24. Беленичев И. Ф., Черний В. И., Нагорная Е. А., Павлов С. В., Черний Т. В., Бухтиярова Н. В., Андропова И. А., Кучеренко Л. И., Горчакова Н. А. Нейропротекция и нейропластичность. К.: ООО «Полиграф плюс», 2014.

25. Усенко Л.В., Криштафор А.А., Тютюнник А.Г. Дифференцированный подход к профилактике и ранней коррекции нарушений когнитивных функций в послеоперационном периоде в зависимости от их исходного состояния. Медицина неотложных состояний. 2016; 4(75):237-238.

26. Yang W., Kong L.S., Zhu X.X., Wang R.X., Liu Y., Chen L.R. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(18):e15383. DOI: 10.1097/MD.00000000000015383.

27. Huang S., Hu H., Cai Y.H., Hua F. Effect of parecoxib in the treatment of postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(1):e13812. DOI: 10.1097/MD.00000000000013812.

28. Huang J.M., Lv Z.T., Zhang B., Jiang W.X., Nie M.B. Intravenous parecoxib for early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: evidence from a meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020; 13(4):451-460. DOI: 10.1080/17512433.2020.1732815.

29. Habibi M.R., Habibi V., Habibi A., Soleimani A. Lidocaine dose-response effect on postoperative cognitive deficit: meta-analysis and meta-regression. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018; 11(4):361-371. DOI: 10.1080/17512433.2018.1425614.

30. Li L.Q., Wang C., Fang M.D., Xu H.Y., Lu H.L., Zhang H.Z. Effects of dexamethasone on post-operative cognitive dysfunction and delirium in adults following general anaesthesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2021; 19(1):113. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0783-x>.

31. Li M., Yang Y., Ma Y., Wang Q. Pharmacological agents that prevent postoperative cognitive dysfunction in patients with general anesthesia: a network meta-analysis. *Am J Ther.* 2020; 28(4):e420-e433. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001271.

32. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: Ineffective approaches or need for re-evaluation? *Journal of the Neurological Sciences.* 2007; 257(1-2):264-269. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.043.

33. Овезов А.М., Лобов М.А., Надькина Е.Д., Мятчин П.С. Церебропротекция в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. Лечащий врач. 2013; 3:66.

34. Овезов А.М., Лобов М.А., Надькина Е.Д., Мятчин П.С. Цитиколин в профилактике ранней послеоперационной когнитивной дисфункции при тотальной внутривенной анестезии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2013; 7(2):27-33.

35. Луговой А.В., Пантелеева М.В., Надькина Е.Д., Овезов А.М. Интраоперационная профилактика когнитивных нарушений при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста: рандомизированное клиническое исследование. Вестник интенсивной

терапии имени А.И. Салтанова. 2018; 4:57–64. DOI: 10.21320/1818-474X-2018-4-57-64.

36. Овезов А.М., Пантелеева М.В., Луговой А.В. Интраоперационная церебропротекция при тотальной внутривенной анестезии у детей школьного возраста. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(10):28-33. DOI: 10.17116/jnevro201711710128-33.

37. Lobov M., Knyazev A., Ovezov A. Perioperative prevention of early cognitive dysfunction in children. *Intensive Care Medicine*. 2010; 36(S2):276.

38. Ивонина Н.А., Петров К.Б., Филимонов С.Н. Клинический опыт применения препарата целлекс у пациентов с вестибулярным синдромом. Медицина в Кузбассе. 2021; 4:26-31. DOI: 10.24412/2687-0053-2021-4-26-31.

39. Коваленко А.В., Сафронова М.Н. Влияние целлекса на восстановление когнитивных и речевых нарушений в остром периоде инсульта. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(1-1):40-44. DOI: 10.17116/jnevro20151151140-44.

40. Ковальчук В.В. Основные теоретические и практические аспекты нейрореабилитации. Эффективная фармакотерапия. 2018; 24:3-14.

41. Камчатнов П.Р., Измаилов И.А., Соколов М.А. Результаты применения препарата целлекс у больных с цереброваскулярными заболеваниями. Нервные болезни. 2018; 1:26-31. DOI: 10.24411/2071-5315-2018-11994.

42. Сайко Ю.В., Андрушко Л.С. Опыт применения нейропептидного препарата целлекс при черепно-мозговой травме в остром и восстановительном периодах. Доктор.Ру. Неврология Психиатрия. 2016; 4(121):39–41.

43. Habibi V., Habibi M.R., Habibi A., Emami Zeydi A. The protective effect of hypothermia on postoperative cognitive deficit may be attenuated by prolonged coronary artery bypass time: Meta-analysis and meta-regression. *Adv Clin Exp Med*. 2021; 29(10):1211-1219. DOI: 10.17219/acem/121920.

44. Александрович Ю.С., Акименко Т.И., Пшениснгов К.В. Послеоперационная когнитивная дисфункция – является ли она проблемой для анестезиолога-реаниматолога? Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2019; 16(4):5-11. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11>.

References

1. Rasmussen L. S., Johnson T., Kuipers H. M., Kristensen D., Siersma V. D., Vila P., Jolles J., Papaioannou A., Abildstrom H., Silverstein J. H., Bona I., Raeder J., Нильсен И. К., Korttila K. Does anesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomized study of regional versus general anesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesth Scand*. 2003; 47(9):1188-1194. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x>.

2. Cole Daniel J., Kharasch Evan D. Postoperative brain function toward a better understanding and the American Society of Anesthesiologists Perioperative Brain Health Initiative. *Anesthesiology*. 2018; 129:861-863. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002085.

3. Bedford P.D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955; 269(6884):259-263. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(55\)92689-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(55)92689-1).

4. Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S. et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study. *Lancet*. 1998; 351:857–861. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(97\)07382-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(97)07382-0).

5. Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P. et al. ISPOCD group. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001; 45(3):275-89. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x.

6. Panteleeva M.V., Ovezov A.M., Kotov A.S., Lugovoi A.V., Knyazev A.V. Postoperative cognitive dysfunction in children (literature review). *Russian Medical Journal*. 2018; 26(9):52-56. (in Russ.)

7. Ballard C., Jones E., Gauge N., Aarsland D., Nilsen O.B., Saxby B.K., Lowery D., Corbett A., Wesnes K., Katsaiti E., Arden J., Amoako D., Prophet N., Purushothaman B., Green D. Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PLoS One*. 2012; 7(6):e37410. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0037410>.

8. Muffly M.K., Muffly T.M., Weterings R. et al. The current landscape of us pediatric anesthesiologists: demographic characteristics and geographic distribution. *Anesth Analg*. 2016; 123(1):179–185. <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0000000000001266>.

9. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014; 111(8): 119-25. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2014.0119>.

10. Feinkohl I., Winterer G., Spies C.D., Pischon T. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(7):110-117. <http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2017.0110>.

11. Cao L., Wang K., Gu T., Du B., Song J. Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis. *Int J Neurosci*. 2014; 124 (7):478-85. DOI: 10.3109/00207454.2013.860601.

12. Bilotta F., Gelb A.W., Stazi E., Titi L., Paoloni F.P., Rosa G. Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*. 2013; 110(1):113-120. DOI: 10.1093/bja/aet059.

13. Evered L., Silbert B. Postoperative cognitive dysfunction and non-cardiac surgery.

Anesth Analg. 2018; 127:496–505. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003514.

14. Besch G., Vettoretti L., Claveau M., Boichut N., Mahr N., Bouhake Y., Liu N., Chazot T., Samain E., Pili-Floury S. Early post-operative cognitive dysfunction after closed-loop versus manual target controlled-infusion of propofol and remifentanyl in patients undergoing elective major non-cardiac surgery: Protocol of the randomized controlled single-blind POCD-ELA trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(40): e12558. DOI: 10.1097/MD.00000000000012558.

15. Zhao Q., Gao R., Liu C., Chen H., Zhang X., Guan J., Xie X., Qiu Y., Cheng X., Lv P., Zhu T., Chen C. Dynamic change of lymphocyte-to-monocyte is associated with the occurrence of POCD after cardiovascular surgery: a prospective observational study. *Front Behav Neurosci.* 2021; 5:646528. DOI: 10.3389/fnbeh.2021.646528.

16. Klypa T.V. Prevention and early correction of postoperative neurological complications in cardiac surgery. Dissertation for the degree of Doctor of Medicine. Moscow, 2017, 237 p. (in Russ.)

17. Ovezov A.M., Panteleeva M.V., Knyazev A.V. et al. Cognitive dysfunction and general anesthesia: from pathogenesis to prevention and correction. *Neurology, neuropsychiatry, and psychosomatics.* 2016; 8(3):101-105. (in Russ.) DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-101-105.

18. Polushin Y.S., Polushin A.Y., Yukina G.Y. et al. Postoperative cognitive dysfunction-what we know and where to go next. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation.* 2019; 16(1):19-28. (in Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2019-16-1-19-28.

19. Needham M. J., Webb C. E., Bryden D. C. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth.* 2017; 1(1):115–125. DOI: 10.1093/bja/aex354.

20. Bocskai T., Kovács M., Szakács Z., Gede N., Hegyi P., Varga G., Pap I., Tóth I., Révész P., Szanyi I., Németh A., Gerlinger I., Karádi K., Lujber L. Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2020; 15(2): e0229018. DOI: 10.1371/journal.pone.0229018.

21. Ding L., Chen D.X., Li Q. Effects of electroencephalography and regional cerebral oxygen saturation monitoring on perioperative neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol.* 2021; 20(1):254. DOI: 10.1186/s12871-020-01163-y.

22. Zorrilla-Vaca A., Healy R., Grant M.C., Joshi B., Rivera-Lara L., Brown C., Mirski M.A. Intraoperative cerebral oximetry-based management for optimizing perioperative outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth.* 2021;65(5):529-542. DOI: 10.1007/s12630-018-1065-7.

23. Usenko L.V., Krishtafor A.A., Polinchuk I.S., Tyutyunnik A.G., Usenko A.A., Petrashenok E.V.

Postoperative cognitive disorders as complications of general anesthesia. Significance of early pharmacological neuroprotection. *Emergency Medicine.* 2015; 2(65):24-31. (in Russ.)

24. Belenichev I. F., Chernyi V. I., Nagornaya E. A., Pavlov S. V., Chernyi T. V., Bukhtiyarova N.V., Andronova I.A., Kucherenko L.I., Gorchakova N.A. *Neuroprotection and neuroplasticity.* K.: Polygraph Plus, 2014. (in Russ.)

25. Usenko L.V., Krishtafor A.A., Tyutyunnik A.G. Differential approach to prevention and early correction of cognitive impairment in the postoperative period depending on their initial state. *Emergency Medicine.* 2016; 4(75):237-238. (in Russ.)

26. Yang W., Kong L.S., Zhu X.X., Wang R.X., Liu Y., Chen L.R. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(18):e15383. DOI: 10.1097/MD.00000000000015383.

27. Huang S., Hu H., Cai Y.H., Hua F. Effect of parecoxib in the treatment of postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(1):e13812. DOI: 10.1097/MD.00000000000013812.

28. Huang J.M., Lv Z.T., Zhang B., Jiang W.X., Nie M.B. Intravenous parecoxib for early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: evidence from a meta-analysis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2020; 13(4):451-460. DOI: 10.1080/17512433.2020.1732815.

29. Habibi M.R., Habibi V., Habibi A., Soleimani A. Lidocaine dose-response effect on postoperative cognitive deficit: meta-analysis and meta-regression. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018; 11(4):361-371. DOI: 10.1080/17512433.2018.1425614.

30. Li L.Q., Wang C., Fang M.D., Xu H.Y., Lu H.L., Zhang H.Z. Effects of dexamethasone on post-operative cognitive dysfunction and delirium in adults following general anaesthesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Anesthesiol.* 2021; 19(1):113. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0783-x>.

31. Li M., Yang Y., Ma Y., Wang Q. Pharmacological agents that prevent postoperative cognitive dysfunction in patients with general anesthesia: a network meta-analysis. *Am J Ther.* 2020; 28(4):e420-e433. DOI: 10.1097/MJT.0000000000001271.

32. Parnetti L., Mignini F., Tomassoni D., Traini E., Amenta F. Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: Ineffective approaches or need for re-evaluation? *Journal of the Neurological Sciences.* 2007; 257(1-2):264-269. DOI: 10.1016/j.jns.2007.01.043.

33. Ovezov A.M., Lobov M.A., Nadkina E.D., Myatchin P.S. Cerebroprotection in prevention of early postoperative cognitive dysfunction during

total intravenous anesthesia. *Treating Physician*. 2013; 3:66. (in Russ.)

34. Ovezov A.M., Lobov M.A., Nadkina E.D., Myatchin P.S. Citicoline in the prevention of early postoperative cognitive dysfunction during total intravenous anesthesia. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2013; 7(2):27-33. (in Russ.)

35. Lugovoy AV, Panteleeva MV, Nadkina ED, Ovezov AM Intraoperative prevention of cognitive impairment during total intravenous anesthesia in school-age children: a randomized clinical trial. *A.I. Saltanov Bulletin of Intensive Care*. 2018; 4:57-64. (in Russ.) DOI: 10.21320/1818-474X-2018-4-57-64.

36. Ovezov AM, Panteleeva MV, Lugovoi AV Intraoperative cerebroprotection during total intravenous anesthesia in school-age children. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2017; 117(10):28-33. (in Russ.) DOI: 10.17116/jnevro201711710128-33.

37. Lobov M., Knyazev A., Ovezov A. Perioperative prevention of early cognitive dysfunction in children. *Intensive Care Medicine*. 2010; 36(S2):276. (in Russ.)

38. Ivonina N.A., Petrov K.B., Filimonov S.N. Clinical experience in the use of Cellex in patients with vestibular syndrome. *Medicine in Kuzbass*. 2021; 4:26-31. (in Russ.) DOI: 10.24412/2687-0053-2021-4-26-31.

39. Kovalenko A.V., Safronova M.N. Effect of cellex on recovery of cognitive and speech disorders in the acute period of stroke. *Journal of Neurology and Psychiatry. S.S. Korsakov*. 2015; 115(1-1):40-44. (in Russ.) DOI: 10.17116/jnevro20151151140-44.

40. Kovalchuk V.V. Basic theoretical and practical aspects of neurorehabilitation. *Effective pharmacotherapy*. 2018; 24:3-14. (in Russ.)

41. Kamchatnov P.R., Ismailov I.A., Sokolov M.A. Results of the use of the drug Cellex in patients with cerebrovascular diseases. *Nervous diseases*. 2018; 1:26-31. (in Russ.) DOI: 10.24411/2071-5315-2018-11994.

42. Saiko Y.V., Andrushko L.S. Experience of using the neuropeptide drug cellex in craniocerebral trauma in the acute and recovery periods. *Doctor. Ru. Neurology Psychiatry*. 2016; 4(121):39-41. (in Russ.)

43. Habibi V., Habibi M.R., Habibi A., Emami Zeydi A. The protective effect of hypothermia on postoperative cognitive deficit may be attenuated by prolonged coronary artery bypass time: Meta-analysis and meta-regression. *Adv Clin Exp Med*. 2021; 29(10):1211-1219. DOI: 10.17219/acem/121920.

44. Aleksandrovich Y.S., Akimenko T.I., Pshenishnov K.V. Postoperative cognitive dysfunction - is it a problem for the anesthesiologist-anesthesiologist? *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*. 2019; 16(4):5-11. (in Russ.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2019-16-4-5-11>.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Шмелев Вадим Валентинович, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Молодёжная, 20.

Тел.: (3852)566966.

E-mail: vsh270104@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3246-7935>

Информация об авторах

Неймарк Михаил Израилевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Молодёжная, 20.

Тел.: (3852)566966.

E-mail: mineimark@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9135-6392>

Рахмонов Абдухамит Абдуазизович, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Молодёжная, 20.

Тел.: 89628228042; (3852)566966.

E-mail: abduxamitr@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0915-1350>

Титова Зоя Александровна, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и клинической фармакологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, ул. Молодёжная, 20.

Тел.: (3852)566966

E-mail: zoy.t22@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4218-8182>

Поступила в редакцию 15.03.2022

Принята к публикации 07.04.2022

Для цитирования: Неймарк М.И., Шмелев В.В., Рахмонов А.А., Титова З.А. Профилактика и лечение послеоперационной когнитивной дисфункции. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;2(26): 93-101.

Citation: Neumark M.I., Shmelev V.V., Rakhmonov A.A., Titova Z.A. Prevention and treatment of postoperative cognitive dysfunction. *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 93-101. (In Russ.)

ПРОБЛЕМА ПЕРИПРОТЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ, ПОИСК НОВЫХ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ

Институт клинической и экспериментальной лимфологии, филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Лякишева К.С., Затеев А.В, Котлярова А.А., Чернопяттов Д.И., Мадонов П.Г.

Резюме: На протяжении многих десятилетий неуклонно растет число эндопротезирований суставов, которые, несомненно, приводят к улучшению качества жизни пациентов, однако наряду с этим существует чрезвычайно важная проблема, которая иногда девальвирует успехи проведенных операций. В данной статье представлены материалы о современных взглядах на проблему перипротезной инфекции (ППИ). Проведен анализ отечественной и англоязычной литературы по данной теме через сервис PubMed по данным источников с 2014 по 2021 год, а также современные российские клинические рекомендации и диссертационное исследование.

Ключевые слова: перипротезная инфекция, антибиотикорезистентность, бактериальные пленки.

PROBLEM OF PERIPROSTHETIC INFECTION AT THIS STAGE, THE SEARCH FOR NEW ANTIMICROBIAL AGENTS

Institute of Clinical and Experimental Lymphology, Branch of Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk

K.S. Lyakisheva, A.V. Zateev, A.A. Kotlyarova, D.I. Chernopyatov, P.G. Madonov

Resume: For many decades, the amount of joint arthroplasty has been steadily growing, which undoubtedly improves the quality of life of patients, but along with this, there is an extremely important problem that sometimes devalues the success of the operations performed. This article presents materials on modern views on the problem of periprosthetic infection (PPI). The analysis of domestic and English-language literature on this topic was carried out using the PubMed service according to sources from 2014 to 2021, as well as modern Russian clinical guidelines and a dissertation research.

Keywords: periprosthetic infection, antibiotic resistance, biofilms.

Актуальность. На современном этапе эндопротезирование суставов, в частности, тазобедренных, играет существенную роль в повышении качества жизни пациентов, учитывая рост средней продолжительности жизни населения и естественные или же патологические причины дестабилизации суставов [1]. Однако связанные с этим осложнения, а именно, развитие перипротезной инфекции представляет большую проблему для пациентов, особенно учитывая возможность катастрофических последствий ППИ как в ближайшем, так и отдаленном периоде после артропластики [2-10].

Следует произвести систематический анализ сложившейся ситуации и определить ведущие причины. Это и оказалось мотивацией к данной работе.

На данный момент существует несколько подходов к решению этой проблемы, которые включают в себя несколько пунктов. В первую очередь, это, несомненно, разработка и соблюдение методов профилактики, ведь предупредить инфекцию проще, чем бороться с ней

уже на этапе сформированной ППИ. Одним из наиболее результативных решений является выделение факторов риска (мужской пол, возраст, ожирение, злоупотребление алкоголем, оценка ASA > 2, время операции, дренирование, сахарный диабет, инфекция мочевыводящих путей и ревматоидный артрит как первопричина эндопротезирования, посттравматический остеоартрит, предшествующая хирургическая операция, повторные инъекции кортизона, иммуносупрессивная терапия, проживание в малых городах, лишенных специализированных медицинских центров) [4, 6, 8, 9, 11-13]. Сложно переоценить раннюю диагностику ППИ еще до развития расшатывания и дестабилизации протеза, что приводит к более успешным результатам лечения. Следует отметить стандартизацию методов лечения инфекции, в том числе осложненной развитием биопленок, а также то, на что нацелены многие исследователи ППИ – поиск новых, более совершенных методов лечения, за которыми стоит будущее этого направления. То, насколько успешными будут данные

способы решения проблемы ППИ, определит, увеличится ли количество и качество жизни пациента и уменьшатся ли материальные затраты, связанные с искоренением ППИ.

По современным представлениям главным фактором является несовершенство ранней диагностики ППИ, частое развитие биопленок в месте протезирования. В свою очередь, биопленки представляют собой мультидисциплинарную проблему современной медицины, начинающуюся с технологии микробиологического мониторинга, заканчивающуюся неэффективной антибактериальной терапией (АБТ). Помимо очевидных проблем для клинических исходов, данная ситуация провоцирует существенные бюджетные потери для медицинских учреждений различных форм финансирования. Согласно различным публикациям, которые были написаны в период с 2014 по 2021 г. и опубликованы в системе PubMed, средняя частота возникновения перипротезных инфекций после первичного тотального эндопротезирования тазобедренных суставов составляет от 0,2% до 2%, по некоторым источникам достигает 10% [1].

Развитие ППИ после ревизионных операций может достигать 5%. Локализация инфекции в зависимости от сустава, как оказалось, тоже играет свою роль (наибольшие показатели развития ППИ наблюдаются при вовлечении в процесс локтевого сустава) [1]. Нельзя не отметить также значительный вклад профилактических мероприятий со стороны медицинских работников, в частности, несомненен тот факт, что рациональное применение антибиотиков, развитие хирургических технологий позволяет уменьшить количество перипротезной инфекции до 0,6%-0,9% [14].

Таким образом, систематизация информации о проблемах эндопротезирования крупных суставов, в части профилактики и лечения ППИ, дает возможность разработать методологию профилактики и лечения для каждого стационара в отдельности.

Материалы и методы

В данной статье мы провели тщательный обзор отечественной, а также англоязычной литературы по заданной теме.

Основой информационного поиска отечественной литературы являлся анализ современных российских клинических рекомендаций и диссертационные исследования на соискание ученой степени кандидата и доктора медицинских наук.

Зарубежная литература анализировалась через сервис PubMed по данным источников с 2014 по 2021 год. Поисковыми запросами стали «Periprosthetic joint infection», «biofilm infections», «biofilm joint infections»; отдельно,

а также в сочетании с «Hip arthroplasty». Всего удалось проанализировать 50 источников, показавшихся нам наиболее интересными и достаточно востребованными для включения в обзор.

Возбудители ППИ

Инфекционные агенты, вызывающие перипротезную инфекцию, как правило, формируют биопленки, которые связаны с поверхностью импланта. Микробы, входящие в состав биопленок, становятся устойчивыми к действию антибиотиков и иммунных механизмов пациента [15]. В случае, если биопленка уже сформирована, единственной возможностью на сегодняшний день вылечить инфекцию является удаление всех компонентов эндопротеза с выполнением радикальной санации очага инфекции [16, 17].

Что касается микроорганизмов, которые наиболее часто вызывают ППИ, мы выделили наиболее частых «виновников» возникновения биопленок *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и виды *Enterobacter* [1,19], а также кожные патогены *Staphylococcus sp.* и *Cutibacterium acnes* (*Propionibacterium acnes*), ассоциированные с иммунологической супрессией самого пациента [8, 20-23]. Существуют немногочисленные данные о грибковой этиологии, ведущая роль принадлежит *Candida albicans* (54%), за которыми следуют *Candida parapsilosis*, *glabrata* и *tropicalis* [24].

В целом, микроорганизмы можно разделить на две разные формы жизни: планктонную и биопленочную. При этом один вид существования может трансформироваться в другой и наоборот (рис. 2). Планктонные микроорганизмы свободно передвигаются, обладают активным метаболизмом и быстро размножаются. Биопленки находятся в стационарной фазе роста, метаболически менее активны и очень часто образуются на неживых поверхностях, к которым относятся и импланты суставов.

Биопленочные микроорганизмы же существуют как некая сложная многоклеточная структура со своим стилем взаимодействия друг с другом (в современной литературе используется термин «чувство кворума» бактериальной популяции [2, 25]). «Чувство кворума» — это особое химическое сигнальное средство, с помощью которого бактериальные популяции общаются, координируют свои действия и сотрудничают. В дополнение к образованию биопленки, кворум регулирует такие процессы, как биолюминесценция, спорообразование, производство антибиотиков, секреция факторов вирулентности, формирование факторов уклонения от иммунной системы хозяина и устойчивости к антибактериальным средствам [2].

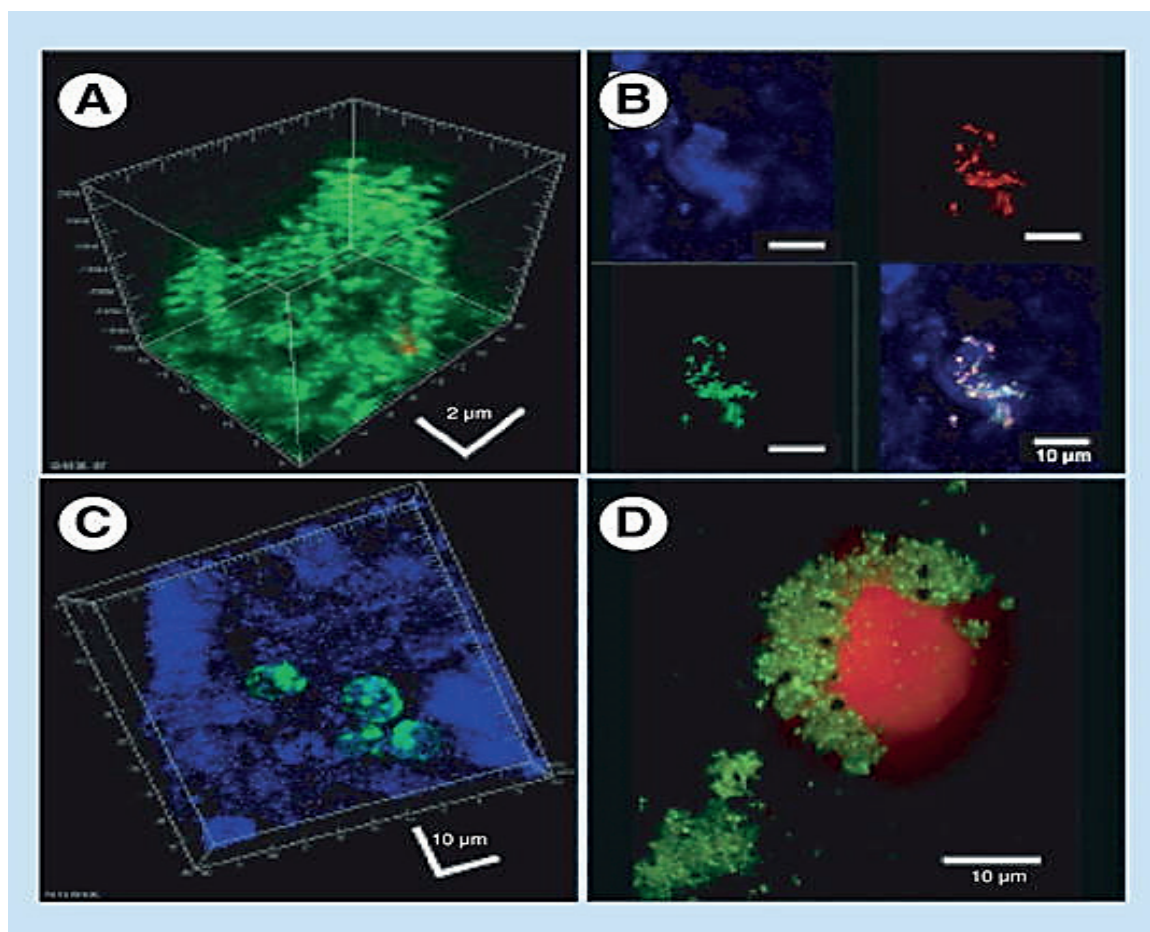


Рисунок 1. Различные конфигурации бактерий и биопленок у трех разных пациентов [18]

Примечание: (А) Биопленка живых кокковых организмов (зеленая) в виде трехмерной структуры. (В) Часть биопленки. В верхнем левом квадрате показана сама тканевая поверхность (синий). В верхнем правом углу изображены бактерии *Staphylococcus aureus* (красный), окрашенной по методу FISH. Нижний левый квадрат показывает метод FISH, демонстрирующий все бактерии (зеленый). На нижнем правом квадрате наложение изображений – то, как располагается биопленка *S. aureus* в ткани (С). Перипротезная ткань от того же пациента, что и на картинке (В). Изображены внутриклеточные бактерии. (D) Интраоперационная жидкость со скоплениями живых кокков (зеленые). Большой красный объект представляет собой ядро клетки-хозяина, которая была «атакована» и повреждена кокками.

Из-за перечисленных выше факторов биопленочные формы бактериальных колоний представляют огромную проблему в процессе искоренения перипротезной инфекции и как правило требует сочетания консервативных методов и хирургического лечения [2, 26].

Классификация

Необходимо уделить достаточное внимание существующей классификации, т.к. выявлена прямая связь между видом инфекции и методом лечения биопленок.

Анализ данных, представленных в табл. 1, позволяет нам прийти к выводу: необходимо попасть в раннее «окно» развития биопленочной инфекции, в среднем этот период исчисляется в пределах одного месяца. Это поможет значительно увеличить шансы эффективного излечения пациента [1].

Отсюда вытекает немаловажный тезис – прежде чем переходить к лечению, необходимо

обеспечить своевременную диагностику перипротезной инфекции. Вопрос диагностики стоит практически на вершине, поскольку хроническое локальное воспаление, развивающееся в перипротезных тканях может быть единственным клиническим признаком заболевания, однако симптомы и лабораторные показатели (скорость оседания эритроцитов и С-реактивный белок (СРБ), лейкоцитарная эстераза,) зачастую неспецифичны для инфекции [22, 27].

Камень преткновения заключается в том, что проявление интенсивности этого локализованного воспаления также может зависеть как от конкретного возбудителя, так и от того, в каком суставе оно развивается. Если говорить о ППИ, ассоциированном с *P. Acne*, в частности, как показало исследование Scott R Nodzo и др., (2017), то маркеры воспаления были выше, если инфекция локализовалась в коленном и тазобедренном суставе по сравнению с плечевым [28].

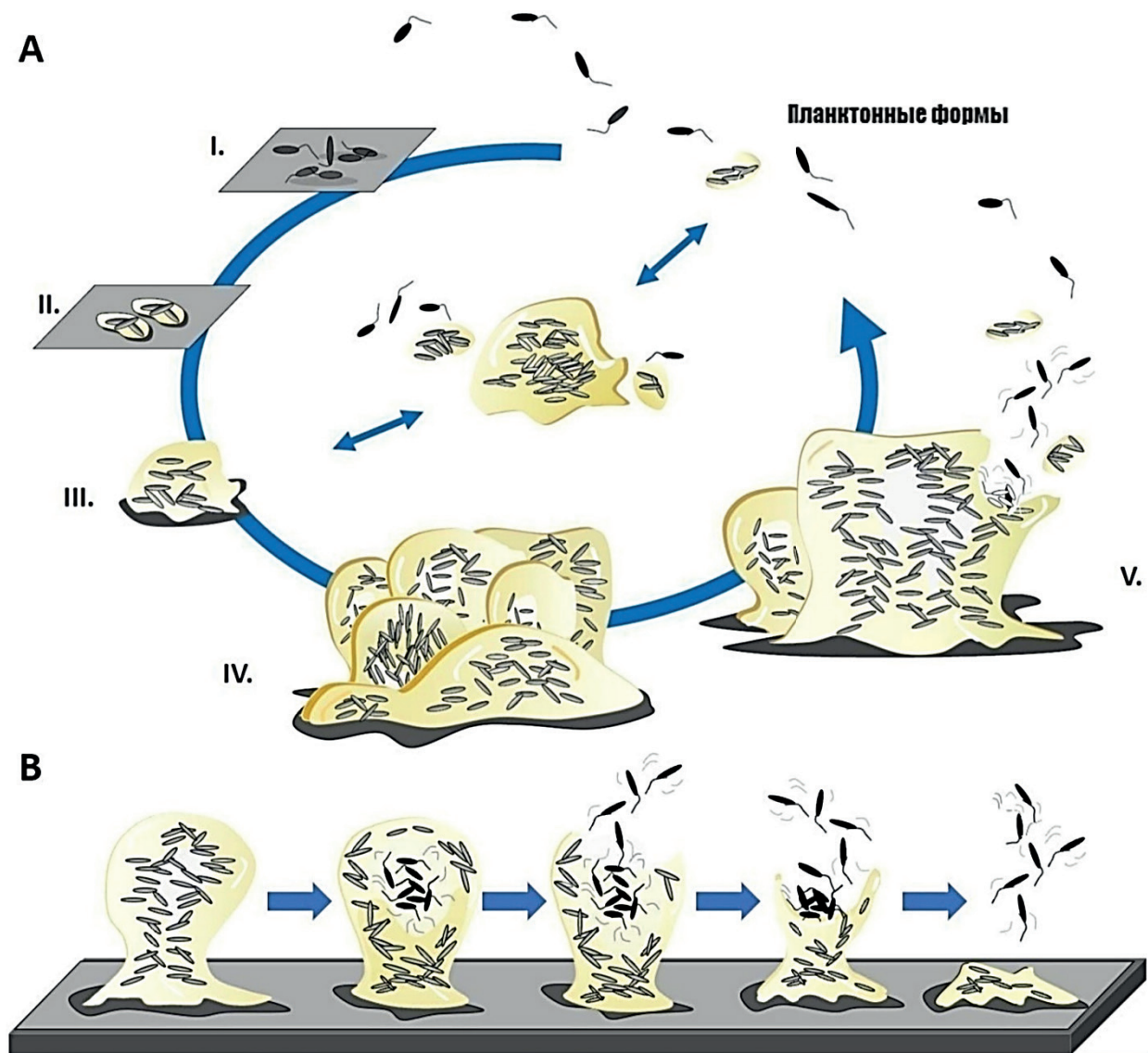


Рисунок 2. Образование и диспергирование биопленки [25]

Примечание: А) Схема формирования биопленок основана на анализе *in vitro* биопленок отдельных видов *Pseudomonas aeruginosa*. Процесс инициируется после контакта с поверхностью одиночных планктонных клеток. Различают несколько этапов развития: обратимое прикрепление (этап I), необратимое прикрепление (этап II) и созревание биопленки (этапы III-IV). После прикрепления теряется способность к экспрессии генов жгутиков и начинается продукция компонентов матрикса биопленки (этап II). Кластеры клеток созревают толщиной в несколько клеток, встроенных в матрикс внеклеточных полимерных веществ (этап III). Когда биопленки полностью созревают, они достигают максимальной толщины (стадия IV). Жизненный цикл биопленки завершается, когда происходит рассейвание (шаг V). Эта стадия характеризуется эвакуацией клеток из внутренней части колонии, на месте них образуются пустые пространства. Основываясь на наблюдениях *in vivo*, эти свободные кластеры клеток могут как прикрепляться к поверхностям, так и рассеиваться (указано стрелками). Однако неясно, требуют ли образования самих этих скоплений тех же стадий развития и рассейвания биопленки.

В) На схеме показаны этапы дисперсии биопленки, во время рассейвания внутренняя часть биопленки становится жидкой, и клетки в этой зоне начинают проявлять признаки возбуждения и движения. Впоследствии клетки покидают биопленку через разрыв в стенке микроколонии, через который клетки эвакуируются в виде отдельных бактерий. Биопленки же остаются с центральными пустотами на месте «беглецов». Соответственно, если дисперсия обширная, структура биопленки разрушается еще больше.

Кроме того, стандартные методы скрининга не всегда могут выявить наличие колоний биопленки на медицинских устройствах и имплантатах. В современных руководствах по ортопедии рекомендуется брать образцы местных тканей на наличие колоний биопленки, но при этом рекомендации гласят, что предпочти-

тельнее использовать большой образец тканей, либо несколько образцов, что приводит к значительной травматизации пациента [16, 29, 30].

Весьма злободневно выглядит проблема своеобразного тупика, в который приходят специалисты, после применения того или иного режима антибактериальной терапии, когда

становится практически невозможным клинически определить успешность этих манипуляций, поскольку доступные непрямые скрининговые тесты могут давать ложноотрицательные

результаты при лечении антибиотиками с потенциальным рецидивом после прекращения лечения [31].

Таблица 1

Классификация ППИ [адаптировано из 1, 27]

Время после операции	от 0 до 2 месяцев	от 3 до 24 месяцев	В любое время
Тип инфекции	Ранняя инфекция	Подострая инфекция	Поздняя инфекция
Путь заражения	Периоперационный	Периоперационный	Гематогенный (первичный очаг часто в легких, коже, мочевыводящих путях, стоматологических инфекциях и т.д.)
Клинические симптомы	Локальное покраснение, лихорадка, боль, дегисценция раны, появление отделяемого	Постоянная или вновь возникшая боль, расшатывание сустава, образование свищей	Характерная для острой или подострой инфекции
Наиболее распространенные патогены	Золотистый стафилококк, стрептококки, энтерококки	Коагулаза-отрицательные стафилококки, <i>Propionibacterium acnes</i>	Золотистый стафилококк, кишечная палочка, стрептококки
В случаях, если инфекция связана с образованием биопленок	Становление биопленки находится на раннем этапе образования или еще не завершено, что дает возможность успешного лечения (не до конца сформированы механизмы защиты)	Образование биопленки завершено, требуется хирургическая коррекция	Образование биопленки завершено, требуется хирургическая коррекция

Недавние исследования показывают, что стандартные методы посева не могут обнаружить все бактерии, присутствующие в инфицированном периартикулярном пространстве, и часто игнорируется и не решается назревший вопрос касательно учета длительно растущих микроорганизмов (например, *Cutibacterium acnes* необходимо культивировать от 14 до 21 дня), что приводит к неадекватной антимикробной терапии [21, 27, 28, 32].

Проведенное исследование Peel T.N. и др. (2016), показало, что полуавтоматизированный метод инокуляции образцов перипротезной ткани в емкости для культивирования крови столь же специфичен и более чувствителен (92,1 против 62,6% соответственно), как посева агар и тиогликолата, и быстрее дает результаты [33].

Dongzhu Ma и др., 2018, экспериментально доказали, что жизнеспособные бактерии присутствовали после окончания антибактериальной терапии на полиметилакрилатных антибиотических спейсерах в 30% случаев, несмотря на отсутствие каких-либо клинических проявлений инфекционного процесса в организме [34,

35]. Swearingen M.C. и др., 2016, использовали секвенирование гена рибосомной РНК 16S при исследовании материала с компонентов суставного протеза, а также на шовном материале, извлеченном из трех клинических случаев ППИ. По сравнению со стандартной культурой методы 16S рРНК идентифицировали по крайней мере три различных вида бактерий в каждом случае по сравнению с одним, обнаруженным в клинической культуре [18, 31]. В дополнение к неадекватным методам диагностики отсутствие эволюции методов лечения ППИ является еще одной причиной того, что настолько частыми являются неудачные исходы антибактериальной терапии с применением стандартных противомикробных препаратов [31].

Механизмы возникновения резистентности в биопленках

До того, как мы перейдем непосредственно к методам лечения, необходимо обозначить проблему антибактериальной резистентности биопленок, для этого рассмотрим становление данного феномена подробнее.

Механизм повышения резистентности бактерий к противомикробным препаратам в биопленках до конца не ясен. Одна из гипотез состоит в том, что экстрацеллюлярная полимерная субстанция (ЭПС), включающая в себя не только полимеры, продуцируемые бактериями, но и компоненты внеклеточного матрикса тканей хозяина или молекулы, высвобождаемые из клеток организма хозяина, таких как лейкоциты, создает диффузионный барьер, ограничивая концентрацию противомикробных агентов в биопленке [2, 36]. Помимо действия в качестве физического барьера для диффузии, компоненты ЭПС отрицательно заряжены и могут ограничивать проникновение аналогично заряженных противомикробных препаратов. Матрикс ЭПС предохраняет клетки бактерий от внешних неблагоприятных воздействий и участвует в обмене генетической информацией [2, 32, 36].

В своей статье Christina Otto - Lambertz и др. (2017), предложила концепцию для успешной борьбы с биопленочными инфекциями, и эти данные совпали с согласованным мнением многих специалистов, занимающихся данной проблемой. Основой этой концепции является необходимость воздействия антимикробными агентами на этапе ранней инфекции (в среднем этот период до месяца), когда «бактериальный кворум» еще не успел выработать достаточно устойчивые факторы защиты от АБТ и иммунных механизмов хозяина, хотя уже и обладает некоторой резистентностью вследствие образования защитной слизи из внеклеточных полимеров. Драматизм ситуации складывается в том, что зачастую антибактериальная терапия не решает всех проблем, поэтому наряду с применением антибиотиков, включая резервные, приходится использовать их сочетание с хирургическими методами лечения [1, 8, 27]. Диссонанс ситуации, подтвержденный многочисленными клиническими случаями, заключается в том, что пациенты, прооперированные по поводу развившейся ППИ имеют больший риск развития инфекции даже для эндопротеза другой локализации. Этот показатель существенно выше у пациентов с инфекцией, вызванной стафилококками, однако и других возбудителей списывать со счетов нельзя [3].

Современные методы терапии ППИ

Рассмотрим принципиально новые методы лечения биопленочных инфекций, к которым относятся использование липосом, нагруженных антибиотиками, конъюгатов антитело-антибиотик, полимерных мицелл, специальная обработка протеза, новые виды антибиотиков, моноклональных антител, бактерицидные наночастицы, фаготерапия, фотодинамические токи, использование новых неантибактериаль-

ных агентов, цвиттер-ионных полимерных щеток, переменных магнитных полей, антибактериальных пептидов, повидон-йодного лаважа, цис-ДА кислоты и NO. Мы, разумеется, не могли обойти стороной огромный интерес сегодняшней науки к геной инженерии, поэтому наметили направление, которое можно адаптировать к нашей проблеме [4].

Новые методы уничтожения микробных биопленочных колоний сосредоточены на поглощении антибиотических средств клеткой-хозяином, что приводит к внутриклеточному взаимодействию антибиотиков и бактерий и внутриклеточной элиминации бактерий. Surewaard B.G. и др. (2016), показал эффективность лечения липосомами, нагруженными ванкомицином (ванкосомы), которое в результате вызвало 100% выживание зараженных мышей. Также разрабатываются методы конъюгации антибиотика с антибактериальным антителом с получением конъюгата антитело-антибиотик (AAC) [31].

Разрабатываются методы улучшения доставки антибиотиков в очаг инфекции за счет образования наночастиц действующего антимикробного вещества в составе сконструированных полимерных мицелл со смешанной оболочкой. Такие частицы способны переносить как гидрофильные, так и гидрофобные лекарственные средства и вызывают меньше токсических побочных эффектов [19, 31, 37]. Значимые перспективы применения в хирургической практике имеет метод обработки титановых поверхностей холодной плазмой с последующим применением хлоргексидина [31].

Экспериментальным путем получают новые виды антибиотиков со специфической активностью. Оритаванцин и далбаванцин — недавно одобренные FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США) антибиотики, которые имеют крайне высокую степень эффективности в ликвидации грамположительных возбудителей, колонии которых в том числе существуют и в виде биопленок [31]. Yang и др., 2016, гено-инженерным путем получили моноклональное антитело под названием анти-SasAmAb (2H7), и оценили его эффективность против метициллин-резистентного *S.aureus* (MRSA) у мышей с сепсисом (40% мышей выжили). Существует еще одно антитело mAb-514G3, нацеленное на белок A (SpA) клеточной стенки *S. Aureus*, демонстрирующее успешную опсонизацию *in vitro* как в отношении MRSA, так и метициллин-чувствительного *S.aureus* (MSSA) [31]. Исследование Paul Stoodley и др., 2020, показало эффективность использования наполненных антибиотиками шариков сульфата кальция (ALCSB) в подавлении роста бактерий, ингибировании образования

и уничтожении биопленок, сформированных карбапенем-резистентными энтеробактериями и ванкомицин-резистентными энтерококками [35, 38, 39, 40].

Все больше информации стало поступать о разработке бактерицидных наночастиц, которые создают существенную концентрацию активных форм кислорода, приводящую к потере целостности клеточной мембраны инфекционных агентов. Также они воздействуют на белки, участвующие в обмене веществ и влияющие на цепь транспорта электронов и другие физиологические процессы в бактериальных клетках [5]. В своей статье Rumbaugh KP и др., 2020, говорят о методе борьбы с биопленками, основанном на анализе тех химических веществ, которые вызывают дисперсию биопленок. Наиболее выделяются в данной категории цис-DA кислота и NO. Оба вещества были протестированы *in vitro* и показали хорошие результаты на мышах. Более того, cis-DA также продемонстрировал некоторые перспективы на мышинной модели перипротезной инфекции суставов. NO также показал эффективность в ряде моделей на животных. Например, использование NO-содержащих повязок в лечении ран, инфицированных метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus*, у мышей приводило к усилению диспергирования биопленки, уменьшению размера раны, скорости эпителизации и по сравнению с контрольными группами. Результаты были настолько впечатляющими, что уже начаты клинические испытания NO на людях (в составе терапии хронического риносинусита, хронических незаживающих ран, предотвращения инфекций мочевыводящих путей и снижения толерантности к антибиотикам у пациентов с муковисцидозом), что может обнадежить на скорые клинические тестирования данных веществ в отношении перипротезной инфекции [25].

Существуют разработки экстренной фаготерапии экстремальных инфекционных состояний. Например, внутривенное введение так называемых «фаговых коктейлей» спасло жизнь мужчине, у которого был септический шок, ассоциированный с диссеминированным полирезистентным грамотрицательным *A. Baumannii* [31, 37, 41, 42]. Briggs и Giannelli (2017) в своем исследовании сообщили, что обработка титанового эндопротеза фотодинамическими токами *in vitro* уничтожает MRSA, MSSA, *S. epidermidis* и зрелую биопленку *P. aeruginosa*, выросшую на полированных дисках (Ti-6Al-4V) или шероховатой поверхности. Титановый имплантат под воздействием электрического тока изменяет свои электрохимические свойства, что приводит к бактерицидному эффекту [31].

Среди принципиально новых методов борьбы с биопленками-использование новых не-

антибактериальных агентов, и мы бы хотели отдельно выделить данную практику, так как она не приводит к лекарственной устойчивости. Предполагается нанесение агентов, содержащих имидазол, фенолы, индол, триазол, сульфид, фуранон, бромпиррол, пептиды и т. д. непосредственно на поверхность импланта. Действие данных веществ протестировано *in vitro*, открыт механизм ингибирования \ расщепления бактериальных биопленок, полагают, что они так же будут эффективны при введении в организм *in vivo* [43].

Цвиттер-ионные полимерные щетки полисульфобетайнметакриата на поверхности Ti6Al4V в эксперименте повышали гидрофильность поверхности подложки и значительно снижали активность адгезии золотистого стафилококка [44,45].

Внедряется неинвазивный метод термической деструкции биопленки на металлических имплантах с использованием переменных магнитных полей (AMF) с высокой частотой (свыше 100 Гц). Исследования *in vitro* демонстрируют снижение количества бактерий > 5 клеток после 5 минут воздействия AMF, а также увеличение чувствительности к антибактериальной терапии на примере ципрофлоксацина и *Ps. Aeruginosa*. Несмотря на то, что такие локальные термические методы сопряжены с большим риском повреждения окружающих тканей, исследования *in vivo* показали, что непосредственно температурное повреждение затронет ограниченную область менее 2 мм возле импланта и использование акустического мониторинга наличия поверхностного кипения снизит вероятность травматизации к минимуму [46].

Большой потенциал для ликвидации биопленок имеет применение антимикробных пептидов (АМП), которые обладают способностью вмешиваться в различные этапы режима роста биопленки и действуют как на грамположительные, так и на грамотрицательные бактерии; способны к синергическому действию с другими антибиотиками и нацелены на универсальную реакцию микроорганизмов на стресс. В частности, катионный антимикробный пептид PLG0206 является высокоселективным в отношении бактериальных клеток и нетоксичен для клеток крови. Данный АМП обладает широким спектром действия, включая полирезистентные патогены из группы, так называемых, ESKAPE и резистентные к колистину изоляты [47, 48].

Перспективным представляется также использование полиэтилена сверхвысокой молекулярной массы, нагруженного анестетиками с антибактериальной активностью. В эксперименте в отношении метициллин-чувствительного золотистого стафилококка была показана

высокая антибиотическая активность ропивакаина, лидокаина и бупивакаина. Наиболее предпочтительным оказался бупивакаин, включение которого в полиэтилен сверхвысокой молекулярной массы (UHMWPE) с последующим покрытием компонентов эндопротеза, вызывало снижение пролиферации *S. Aureus* на 70% [6].

Лекарственные средства на основе корня куркумы, содержащие куркумин (или диферулоилметан), обладают противовоспалительными и антибактериальными свойствами. Клиническое применение куркумина ограничивает низкая биоактивность в воде, однако наночастицы куркумина (CURN) не имеют этого недостатка и в эксперименте достоверно ослабляют экспрессию провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода за счет чего наблюдается подавление биопленкой пролиферации иммунных Т-клеток и увеличение терапевтической активности ванкомицина *in vivo* [49].

Существуют обнадеживающие данные использования лаважа с разбавленным повидон-йодом, который используют интраоперационно до закрытия раны, что позволяет снизить риск развития глубокой инфекции, а также в имеющихся примерах использования в практике не вызвал осложнений. Повидон-йод — антисептический раствор, состоящий из поливинилпирролидона и 1% активного йода, рану орошают разбавленным повидоном-йодом в течение 3 минут, затем вымывают физиологическим раствором [50].

При проведении многофакторного анализа одноцентровой базы данных пациентов с ППИ в КНР установлено, что длительный прием Аспирина®, в течение 6 месяцев до постановки диагноза ППИ и последующее применение в дозе ≥ 100 мг/сут является обоснованным в составе комплексной терапии [12].

Интересно исследование MaierGS и др. (2014), которое показало связь между дефицитом витамина Д и возникновением ППИ. Согласно данным статьи выявлена высокая частота тяжелого дефицита витамина Д (<20 нг/мл) у пациентов с ППИ [51].

Также, интересна недавно обнаруженная связь между определенным генотипом и предрасположенностью к ППИ, аллель С и генотип С/С для SNP MBL-550, генотип А/А для SNP MBL-54 и аллель G для SNP MBL-221 повышают риск инфекции, в то время как аллель G и генотип G/G для MBL-550 SNP снижает его в европеоидной популяции. Таким образом, методы лечения, направленные на генетические манипуляции, могут стать определяющими в будущем [17].

Заключение

Таким образом, мы представили актуальность проблемы развития ППИ, выделили

наиболее частых возбудителей, образующих бактериальные колонии в составе биопленок, и рассказали об основных принципах существования организмов внутри биопленки; уделили внимание проблемам диагностики таких инфекций. Осветили наработки и некоторые примеры применения принципиально новых методов лечения биопленочных инфекций: фотодинамические токи, обработка титановых поверхностей холодной плазмой с последующим применением хлоргексидина; использование новых неантибактериальных агентов, обработка компонентов протеза полиэтиленом, нагруженным анестетиками с антибактериальным эффектом, цвиттер-ионных полимерных щеток, переменных магнитных полей, шариков сульфата кальция с антибиотиками, наночастиц куркумина, прием аспирина®, применение методики повидон-йодного лаважа, липосомы, нагруженные антибиотиками, конъюгаты антитело-антибиотик, полимерные мицеллы, новые виды антибиотиков, моноклональные антитела, бактерицидные наночастицы, фаготерапия, антибактериальные пептиды, цис-ДА кислота и NO; наметили основное направление в области генетических исследований, которые могут помочь в предотвращении ППИ [4, 31].

Совершенно ясно, что вышеизложенные положения являются многообещающими, т.к. несут за собой решение многих проблем пациента, практикующих врачей и системы здравоохранения в целом. Реальности последних лет позволяют утверждать, что при выборе хирургических методов лечения и методик антибактериальной химиотерапии необходимо ориентироваться на те из них, которые максимально не связаны с риском развития антибактериальной устойчивости.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/References:

1. Otto-Lambertz, C; Yagdiran, A; Wallscheid, F; Eysel, P; Jung, N. Periprosthetic Infection in Joint Replacement DtschArzteblInt. 2017; 114(20): 347353. doi:10.3238/arztebl. 2017.0347
2. Jake A Mooney, Eric M Pridgen, Robert Manasherob, Gina Suh, Helen E Blackwell, Annelise E Barron, Paul L Bollyky, Stuart B Goodman, Derek F Amanatullah «Periprosthetic bacterial biofilm and quorum sensing» 16 April 2018
3. Bedair H, Goyal N, Dietz MJ, Urish K, Hansen V, Manrique J, Hamilton W, Deirmengian G. A History of Treated Periprosthetic Joint Infection Increases the Risk of Subsequent Different Site Infection. ClinOrthopRelat Res. 2015 Jul;473(7):2300-4. doi: 10.1007/s11999-015-4174-4.
4. Parvizi J, Haddad FS. Periprosthetic joint infection: the last frontier. Bone

Joint J. 2015 Sep;97-B(9):1157-8. doi: 10.1302/0301-620X.97B9.37018.

5. Ramasamy M, Lee J. Recent Nanotechnology Approaches for Prevention and Treatment of Biofilm-Associated Infections on Medical Devices. *Biomed Res Int.* 2016;2016:1851242. doi: 10.1155/2016/1851242.

6. Dmitry Gil, Scott Grindy, OrhunMuratoglu, HanyBedair, Ebru Oral « Antimicrobial effect of anesthetic-eluting ultra-high molecular weight polyethylene for post-arthroplasty antibacterial prophylaxis» *J Orthop Res.* 2019 Apr;37(4):981-990. doi: 10.1002/jor.24243.

7. Parvizi J, Shohat N, Gehrke T. Prevention of periprosthetic joint infection: new guidelines. *Bone Joint J.* 2017 Apr;99-B(4 Supple B):3-10. doi: 10.1302/0301-620X.99B4.BJJ-2016-1212.R1.

8. Bernd Fink, Florian Sevelde, "Periprosthetic Joint Infection of Shoulder Arthroplasties: Diagnostic and Treatment Options", *BioMed Research International*, vol. 2017, Article ID 4582756, 10 pages, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/4582756>

9. Shahi A, Parvizi J. Prevention of Periprosthetic Joint Infection. *Arch Bone Jt Surg.* 2015 Apr;3(2):72-81.

10. Kahlenberg CA, Hernandez-Soria A, Cross MB. Poor Prognosis of Patients Treated for Periprosthetic Joint Infection. *HSS J.* 2017 Feb;13(1):96-99. doi: 10.1007/s11420-016-9507-7. Epub 2016 Jun 1. PMID: 28167881; PMCID: PMC5264567.

11. Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *Int Wound J.* 2017 Jun;14(3):529-536. doi: 10.1111/iwj.12640.

12. Yi Ping Wei, Ju Chun Chien , Wei Hsin Hsiang , Shan Wei Yang, Chun Yu Chen «Aspirin administration might accelerate the subsidence of periprosthetic joint infection» *Sci Rep.* 2020; 10: 15967. Published online 2020 Sep 29. doi: 10.1038/s41598-020-72731-y

13. Eka A, Chen AF. Patient-related medical risk factors for periprosthetic joint infection of the hip and knee. *Ann Transl Med.* 2015 Sep;3(16):233. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.09.26.

14. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский орден трудового красного знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии имени Р.Р. Вредена» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена Минздрава России»). Лечение параэндопротезной инфекции тазобедренного сустава (T84.5; T84.7; Z96.6) (Клинические рекомендации). Артюх В.А., Божкова С.А., 2013. [Federal State Budgetary Institution "R.R. Vreden Russian Order of the Red Banner of Labor Research Institute of Traumatology and Orthopedics,"

Ministry of Health of the Russian Federation (R.R. Vreden Federal State Budgetary Institution). Treatment of Paraendoprosthetic Hip Joint Infection (T84.5; T84.7; Z96.6) (Clinical Guidelines). Artyukh V.A., Bozhkova S.A., 2013.]

15. Божкова С.А., Оптимизация антибактериальной терапии у пациентов с перипротезной инфекцией стафилококковой этиологии (экспериментально-клиническое исследование): дис. доктора мед. наук. 2016/ Божкова С.А. С-П. 2016; 308 с. [Bozhkova S.A., Optimization of antibiotic therapy in patients with periprosthetic infection of staphylococcal etiology (experimental and clinical study): Ph. 2016/ Bozhkova S.A. S-P. 2016; 308 p.]

16. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет). Куковенко Г.А. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Двухэтапное ревизионное эндопротезирование в лечении глубокой перипротезной инфекции тазобедренного сустава», 2020. [I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education, Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University). Kukovenko G.A. Dissertation for the degree of Candidate of Medical Sciences "Two-stage revision endoprosthesis in the treatment of deep periprosthetic infection of the hip joint", 2020]

17. Мурылев В.Ю. Перипротезная инфекция при эндопротезировании тазобедренного сустава. Г.А. Куковенко, П.М. Елизаров, Я.А. Рукин, Н.А. Цыгин. *Врач.* 2018; 29 (3): 17-22. doi: <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-03-04> [Murylev V.Y. Periprosthetic infection in hip arthroplasty. Kukovenko G.A., Elizarov P.M., Rukin Y.A., Tsygin N.A. *Phys.* 2018; 29 (3): 17-22. doi: <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-03-04>]

18. McConoughey SJ, Howlin R, Granger JF, Manring MM, Calhoun JH, Shirliff M, Kathju S, Stoodley P. Biofilms in periprosthetic orthopedic infections. *Future Microbiol.* 2014;9(8):987-1007. doi: 10.2217/fmb.14.64. Erratum in: *Future Microbiol.* 2014;9(10):1234.

19. Amelia Staats, Daniel Li, Anne C. Sullivan and Paul Stoodley « Biofilm formation in periprosthetic joint infections» Published in final edited form as: *Ann Jt.* 2021 Oct; 6: 43. Published online 2021 Oct 15. doi: 10.21037/aoj-20-85

20. Fink B, Sevelde F. Periprosthetic Joint Infection of Shoulder Arthroplasties: Diagnostic and Treatment Options. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4582756. doi: 10.1155/2017/4582756.

21. Achermann Y, Goldstein EJ, Coenye T, Shirliff ME. *Propionibacterium acnes*: from

commensal to opportunistic biofilm-associated implant pathogen. *ClinMicrobiol Rev.* 2014 Jul;27(3):419-40. doi: 10.1128/CMR.00092-13.

22. Patel R, Alijanipour P, Parvizi J. Advancements in Diagnosing Periprosthetic Joint Infections after Total Hip and Knee Arthroplasty. *Open Orthop J.* 2016 Nov 30;10:654-661. doi: 10.2174/1874325001610010654.

23. Mirza YH, Tansey R, Sukeik M, Shaath M, Haddad FS. Biofilm and the Role of Antibiotics in the Treatment of Periprosthetic Hip and Knee Joint Infections. *Open Orthop J.* 2016 Nov 30;10:636-645. doi: 10.2174/1874325001610010636.

24. Schoof B, Jakobs O, Schmidl S, Klatte TO, Frommelt L, Gehrke T, Gebauer M. Fungal periprosthetic joint infection of the hip: a systematic review. *Orthop Rev (Pavia).* 2015 Mar 31;7(1):5748. doi: 10.4081/or.2015.5748.

25. Rumbaugh KP, Sauer K. Biofilm dispersion. *Nat Rev Microbiol.* 2020 Oct;18(10):571-586. doi: 10.1038/s41579-020-0385-0.

26. Jamal, Muhsina,*; Ahmad, Wisala; Andleeb, Saadiac; Jalil, Fazalb; Imran, Muhammad;

27. Nawaz, Muhammad Asifd; Hussain, Tahira; Ali, Muhammadd; Rafiq, Muhammada; Kamil, Muhammad Atifb Bacterial biofilm and associated infections, *Journal of the Chinese Medical Association: January 2018 - Volume 81 - Issue 1 - p 7-11* doi: 10.1016/j.jcma.2017.07.012

28. Lee HD, Prashant K, Shon WY. Management of Periprosthetic Hip Joint Infection. *Hip Pelvis.* 2015 Jun;27(2):63-71. doi: 10.5371/hp.2015.27.2.63.

29. Nodzo SR, Boyle KK, Bhimani S, Duquin TR, Miller AO, Westrich GH. Propionibacterium acnes Host Inflammatory Response During Periprosthetic Infection Is Joint Specific. *HSS J.* 2017 Jul;13(2):159-164. doi: 10.1007/s11420-016-9528-2.

30. Konstantinos Tsikopoulos, MD, MSc, corresponding author Alessandro Bidossi, PhD, Lorenzo Drago, PhD, Daniil R. Petrenyov, MSc, Panagiotis Givissis, MD, PhD, Dimitris Mavridis, PhD, and Paraskevi Papaioannidou, BSc Chem, MD, PhD. Is Implant Coating With Tyrosol- and Antibiotic-loaded Hydrogel Effective in Reducing Cutibacterium (Propionibacterium) acnes Biofilm Formation? A Preliminary In Vitro Study. *ClinOrthopRelat Res.* 2019 Jul; 477(7): 1736–1746. Published online 2019 May 13. doi: 10.1097/CORR.0000000000000663.

31. Xinyu Fang, MD, PhD, Orthopaedic Surgeon, 1 Lvheng Zhang, MD, Orthopaedic Surgeon, 1 Yuanqing Cai, MD, Orthopaedic Surgeon, 1 Zida Huang, MD, PhD, Orthopaedic Surgeon, 1 Wenbo Li, MD, Orthopaedic Surgeon, 1 Chaofan Zhang, MD, PhD, Orthopaedic Surgeon, 1 Bin Yang, MD, Chief Technologist, 2 Jianhua Lin, MD, PhD, Orthopaedic Surgeon, 1 Peter Wahl, MD, PhD, Orthopaedic Surgeon, 3 and Wenming Zhang, MD, PhD, Orthopaedic Surgeon 1. Effects of different tissue specimen pretreatment methods

on microbial culture results in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Bone Joint Res.* 2021 Feb; 10(2): 96–104. Published online 2021 Feb 1. doi: 10.1302/2046-3758.102.BJR-2020-0104.R3.

32. Mariam Taha, Hesham Abdelbary, F. Patrick Ross, and Alberto V. Carli «New Innovations in the Treatment of PJI and Biofilms—Clinical and Preclinical Topics» *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2018 Sep; 11(3): 380–388. Published online 2018 Jun 20. doi: 10.1007/s12178-018-9500-5

33. Rossella Grande, Simone Carradori, Valentina Puca, Irene Vitale, Andrea Angeli, Alessio Nocentini, Alessandro Bonardi, Paola Gratteri, Paola Lanuti, Giuseppina Bologna, Pasquale Simeone, Clemente Capasso, Viviana De Luca, Claudiu T. Supuran. (2021) Selective Inhibition of Helicobacter pylori Carbonic Anhydrases by Carvacrol and Thymol Could Impair Biofilm Production and the Release of Outer Membrane Vesicles. *International Journal of Molecular Sciences* 22:21,

34. Peel TN, Dylla BL, Hughes JG, Lynch DT, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, Mandrekar JN, Patel R. Improved Diagnosis of Prosthetic Joint Infection by Culturing Periprosthetic Tissue Specimens in Blood Culture Bottles. *mBio.* 2016 Jan 5;7(1):e01776-15. doi: 10.1128/mBio.01776-15.

35. Dongzhu Ma, Robert M Q Shanks, Charles M Davis 3rd, David W Craft, Thomas K Wood, Brian R Hamlin, Kenneth L Urish «Viable bacteria persist on antibiotic spacers following two-stage revision for periprosthetic joint infection» *J Orthop Res.* 2018 Jan; 36(1): 452–458. Published online 2017 Jun 28. doi: 10.1002/jor.23611

36. Kelly Moore, Rebecca Wilson-van Os, Devendra H. Dusane, Jacob R. Brooks, Craig Delury, Sean S. Aiken, Phillip A. Laycock, Anne C. Sullivan, Jeffrey F. Granger, Matthew V. Dipane, Edward J. McPherson, and Paul Stoodley. Elution Kinetics from Antibiotic-Loaded Calcium Sulfate Beads, Antibiotic-Loaded Polymethacrylate Spacers, and a Powdered Antibiotic Bolus for Surgical Site Infections in a Novel In Vitro Draining Knee Model. *Antibiotics (Basel).* 2021 Mar; 10(3): 270. Published online 2021 Mar 8. doi: 10.3390/antibiotics10030270.

37. Davide Campoccia, Lucio Montanaro, and Carla Renata Arciola «Extracellular DNA (eDNA). A Major Ubiquitous Element of the Bacterial Biofilm Architecture» Published online 2021 Aug 23. doi: 10.3390/ijms22169100

38. Zarique Z Akanda, Mariam Taha, Hesham Abdelbary «Current review-The rise of bacteriophage as a unique therapeutic platform in treating peri-prosthetic joint infections» *J Orthop Res.* 2018 Apr;36(4):1051-1060. doi: 10.1002/jor.23755.

39. Paul Stoodley, Jacob Brooks, Casey W Peters, Nan Jiang, Craig P Delury, Phillip A Laycock, Sean S Aiken, Devendra H Dusane «Prevention

and Killing Efficacy of Carbapenem Resistant Enterobacteriaceae (CRE) and Vancomycin Resistant Enterococci (VRE) Biofilms by Antibiotic-Loaded Calcium Sulfate Beads» Materials (Basel). 2020 Aug; 13(15): 3258.

40. Фенотип антибиотикорезистентности возбудителей перипротезной инфекции как основа выбора рационального антимикробного лечения. В.Н. Митрофанов, Н.А. Гординская, ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр», Медицинский альманах, г. Н. Новгород, 2017. [Antibiotic resistance phenotype of periprosthetic infection pathogens as a basis for the selection of rational antimicrobial treatment. V.N. Mitrofanov, N.A. Gordinskaya, FSBI Volga Federal Medical Research Center, Medical Almanac, Novgorod. N. Novgorod, 2017].

41. Cory S. Knecht, James P. Moley, Mary S. McGrath, Jeffrey F. Granger, Paul Stoodley, Devendra H. Dusane Antibiotic loaded calcium sulfate bead and pulse lavage eradicates biofilms on metal implant materials in vitro. First published: J Orthop Res. 2018 <https://doi.org/10.1002/jor.23903>

42. Al-Wrafy F, Brzozowska E, Górska S, Gamian A. Pathogenic factors of Pseudomonas aeruginosa - the role of biofilm in pathogenicity and as a target for phage therapy. Postepy Hig Med Dosw (Online). 2017 Feb 14;71(0):78-91. doi: 10.5604/01.3001.0010.3792.

43. Jonas D. Van Belleghem, Robert Manasherob, Ryszard Międzybrodzki, Paweł Rogóż, Andrzej Górski, Gina A. Suh, Paul L. Bollyky, and Derek F. Amanatullah, The Rationale for Using Bacteriophage to Treat and Prevent Periprosthetic Joint Infections. Front Microbiol. 2020; 11: 591021. Published online 2020 Dec 21. doi: 10.3389/fmicb.2020.591021.

44. Rabin N, Zheng Y, Opoku-Temeng C, Du Y, Bonsu E, Sintim HO. Agents that inhibit bacterial biofilm formation. Future Med Chem. 2015;7(5):647-71. doi: 10.4155/fmc.15.7.

45. Ben Zhang, Jordan D. Skelly, Benjamin M. Braun, David C. Ayers, and Jie Song «Surface-grafted zwitterionic polymers improve the efficacy of a single antibiotic injection in suppressing S. aureus periprosthetic infections» ACS Appl Bio Mater. 2020 Sep 21; 3(9): 5896–5904. Published online 2020 Sep 2. doi: 10.1021/acsabm.0c00600

46. Ben Zhang, Benjamin M. Braun, Jordan D. Skelly, David C. Ayers, and Jie Song Significant Suppression of S. aureus Colonization on Intramedullary Ti6Al4V Implants Surface-grafted with Vancomycin-bearing Polymer Brushes ACS Appl Mater Interfaces. 2019 Aug 14; 11(32): 28641–28647. Published online 2019 Jul 30. doi: 10.1021/acsami.9b07648

47. Chopra R, Shaikh S, Chatzinoff Y, Munaweera I, Cheng B, Daly SM, Xi Y, Bing C, Burns D, Greenberg DE. Employing high-

frequency alternating magnetic fields for the non-invasive treatment of prosthetic joint infections. Sci Rep. 2017 Aug 8;7(1):7520. doi: 10.1038/s41598-017-07321-6.

48. Pletzer D, Coleman SR, Hancock RE. Antibiofilm peptides as a new weapon in antimicrobial warfare. Curr Opin Microbiol. 2016 Oct;33:35-40. doi: 10.1016/j.mib.2016.05.016.

49. David Huang, Nicholas Pachuda, John Michael Sauer, Dessie Dobbins, and Jonathan Steckbeck «The Engineered Antibiotic Peptide PLG0206 Eliminates Biofilms and Is a Potential Treatment for Periprosthetic Joint Infections» Antibiotics (Basel). 2022 Jan; 11(1): 41. Published online 2021 Dec 30. doi: 10.3390/antibiotics11010041

50. Kuo-Ti Peng, Yao-Chang Chiang, Tsung-Yu Huang, Pei-Chun Chen, Pey-Jium Chang and Chiang-Wen Lee «Curcumin nanoparticles are a promising anti-bacterial and anti-inflammatory agent for treating periprosthetic joint infections» Int J Nanomedicine. 2019; 14: 469–481. Published online 2019 Jan 11. doi: 10.2147/IJN.S191504.

51. Ruder JA, Springer BD. Treatment of Periprosthetic Joint Infection Using Antimicrobials: Dilute Povidone-Iodine Lavage. J Bone Jt Infect. 2017 Jan 1;2(1):10-14. doi: 10.7150/jbji.16448.

52. Maier GS, Horas K, Seeger JB, Roth KE, Kurth AA, Maus U. Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels? Int Orthop. 2014 Jul;38(7):1499-504. doi: 10.1007/s00264-014-2338-6.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Затеев Антон Владимирович, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической 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», г. Новосибирск

E-mail: zateev1997@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8863-2672>

Информация об авторах

Лякишева Кристина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической 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», г. Новосибирск

E-mail: lyakisheva-kristina@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3631-643X>

Котлярова Анастасия Анатольевна, заведующая лабораторией экспериментальной и клинической 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», г. Новосибирск
E-mail: kotlyarova.anastasiya@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1071-9724>

Чернопятов Данила Игоревич, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической 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», г. Новосибирск
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1190-1747>

Мадонов Павел Геннадьевич, 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», г. Новосибирск
E-mail: pmadonov@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1093-8938>

Поступила в редакцию 22.03.2022

Принята к публикации 18.04.2022

Для цитирования: Лякишева К.С., Затеев А.В, Котлярова А.А., Чернопятов Д.И., Мадонов П.Г. Проблема перипротезной инфекции на современном этапе, поиск новых антимикробных средств. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;2(26): 102-113.

Citation: Lyakisheva K.S., Zateev A.V., Kotlyarova A.A., Chernopyatov D.I., Madonov P.G. Problem of periprosthetic infection at this stage, the search for new antimicrobial agents. *Bulletin of Medical Science*. 2022;2(26): 102-113. (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