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 60x90/8. Усл. печ. л. 16,9. Заказ 279. Тираж 500 экз. Цена свободная. Дата выхода в свет – 30.10.2022 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 Yury Fedorovich *Doctor of Medical Sciences, Professor*
Skudarnov Evgeny Vasilyevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*
Strozenko Lyudmila Anatolyevna *Doctor of Medical Sciences, Professor*
Elykomov Valery Anatolyevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*
Mamaev Andrey Nikolaevich *Doctor of Medical Sciences*
Momot Andrey Pavlovich *Doctor of Medical Sciences, Professor*
Neimark Mikhail Izrailevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*
Dygai Aleksandr Mikhailovich *Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*
Zharikov Aleksandr Yuryevich *Doctor of Biological Sciences, Associate Professor*
Madonov Pavel Gennadyevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Editorial and publisher's address: 656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Prospekt, 40.
Tel.: +7(3852) 566869.
E-mail: bmn@agmu.ru, matsuramv@agmu.ru
www.newbmn.asmu.ru

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

Founder: Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Altai State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSBEI HE ASMU of the Ministry of Health of the Russian Federation)
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Prospekt, 40.
www.asmu.ru

The 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 sigh "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 – 16.9. Circulation – 500 copies. Open price. Publication date: 30.10.2022.

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

ЧАСТОТА ПЛАЦЕНТА-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ АЛГОРИТМАХ ПРОФИЛАКТИКИ В СЛУЧАЕ ЦИРКУЛЯЦИИ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ
Багдасарова Ю.С., Зайнулина М.С. 5

ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КОНЪЮНКТИВЫ ЧЕЛОВЕКА ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ ФЕРМЕНТОВ ГИАЛУРОНИДАЗЫ И СУБТИЛИЗИНА
Забанова В.Е., Фурсова А.Ж., Бондаренко Н.А., Ершов К.И., Лякишева К.С., Мадонов П.Г. 13

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ
Антропова О.Н., Дехарь В.В., Карташова М.А., Кольцова И.В. 20

РЕАБИЛИТАЦИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ВЫНУЖДЕННОГО ПОЗДНЕГО АБОРТА ПРИ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЯХ ПЛОДА, НЕСОВМЕСТИМЫХ С ЖИЗНЬЮ
Коломбет Е.В., Кравченко Е.Н. 25

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ
Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Кобилянская В.А., Смирнова О.А., Папаян Л.П. 30

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
Есина Е.Ю., Котова Ю.А., Зуйкова А.А. 37

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНКЕТЫ GERD-Q В ДИАГНОСТИКЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ
Латышев Д.Ю., Лобанов Ю.Ф., Строзенко Л.А., Текутьева Н.А., Орехова А.К., Мартиросян М.С., Болденкова Д.Ю. 44

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ И СИСТЕМНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПАЛЛИАТИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
Цеймах А.Е., Олжаев С.Т., Лазарев А.Ф., Куртуков В.А., Теплухин В.Н., Кореновский Ю.В., Шойхет Я.Н. 49

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ
Щербаков П.Л., Латышев Д.Ю., Елизарьева Л.А., Текутьева Н.А., Лобанов Ю.Ф., Строзенко Л.А., Болденкова И.Ю., Орехова А.К. 60

СОХРАНЯЮЩАЯСЯ ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОК С РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В АНАМНЕЗЕ И ОСОБЕННОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
Терехина В.Ю., Николаева М.Г., Момот А.П., Кудинов А.В., Строганова Е.В., Хорева Л.А., Ясафова Н.Н., Бубликов Д.С. 65

ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА НА ТЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ ИБС ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ
Самойлова Е.П., Гапон Л.И. 74

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ В АНАМНЕЗЕ COVID-19
Шереметьева И.И., Плотников А.В., Докенова С.В., Курышкин В.И. 81

ПОДХОДЫ К ЗАГОТОВКЕ АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ В ГБУЗ НСО «НКЦК»
Моор Ю.В., Просвирина Н.В., Голышкова О.С. 86

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ РАН КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ПОМОЩЬЮ РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ
Жариков А.Н., Алиев А.Р. 91

Клинические случаи

ИСХОД КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННОЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)
Золоторевская О.С., Васютинская Ю.В., Зуева С.А., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Золото Е.В. *98*

ПРИМЕНЕНИЕ ВИДЕОТОРАКОСКОПИИ ПРИ РАНЕНИЯХ СЕРДЦА
Цеймах Е.А., Булдаков П.Н., Дорохина С.А., Ручейкин Н.Ю., Парамонов М.В. *104*

Обзоры

ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ПАТОЛОГИЧЕСКУЮ ГЕСТАЦИОННУЮ ПРИБАВКУ ВЕСА
Покусаева В.Н., Гибадуллина Я.Э., Петрова В.Н. *109*

АФФЕКТИВНЫЕ И КОГНИТИВНЫЕ СИМПТОМЫ У ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 ПАЦИЕНТОВ: ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВЫВОДЫ ОБ ОКАЗАНИИ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ПЕРИОДЫ ПАНДЕМИИ И ПО ЕЁ ОКОНЧАНИИ
Сорокин М.Ю. *117*

ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. ОБЗОР
Цеймах А.Е., Олжаев С.Т., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н. *128*

ПОГРАНИЧНЫЕ СОСТОЯНИЯ КАК ИНДИКАТОР В МОНИТОРИНГЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Стригин В.М., Вдовин В.М. *138*

Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки» 145

УДК 618.3: 616.155.294-008.9-08-039.71
DOI 10.31684/25418475_2022_3_5

ЧАСТОТА ПЛАЦЕНТА-АССОЦИИРОВАННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ АЛГОРИТМАХ ПРОФИЛАКТИКИ В СЛУЧАЕ ЦИРКУЛЯЦИИ АНТИФОСФОЛИПИДНЫХ АНТИТЕЛ И ПРИ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

[1] Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург
[2] Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева, г. Санкт-Петербург

Багдасарова Ю.С.[1,2], Зайнулина М.С.[1,2]

Цель исследования: *провести анализ частоты плацента-ассоциированных осложнений при циркуляции антифосфолипидных антител и при наличии полных критериев антифосфолипидного синдрома с различными алгоритмами профилактики.*
Материалы и методы исследования: *проведено двухэтапное исследование, в которое вошли 286 законченных случаев беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом и не получающим специфической профилактики (группа сравнения) и 150 беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и циркуляцией антифосфолипидных антител в плазме крови, получающие в течение наблюдаемой беременности медикаментозную профилактику, с учетом которой пациентки разделены на 3 группы. Группа основная (1) – профилактика низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, профилактическими дозами низкомолекулярных гепаринов (НМГ), курсами мембранного плазмафереза, основная (2) – низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, профилактические дозы НМГ, курсы внутривенного иммуноглобулина, основная (3) – только низкие дозы ацетилсалициловой кислоты и профилактические дозы НМГ. Каждая группа разделена на подгруппы: подгруппа «А» – пациентки с циркуляцией некритериальных антифосфолипидных антител, подгруппа «В» - пациентки с полными критериями антифосфолипидного синдрома.*
Результаты: *при проведении комплексной профилактики низкими дозами ацетилсалициловой кислоты, НМГ, курсами мембранного плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина снижается риск развития плацента-ассоциированных осложнений. При сравнении двух подгрупп в зависимости от наличия полных критериев антифосфолипидного синдрома по частоте развития плацента-ассоциированных осложнений (задержка роста плода, малый для гестационного возраста плод, гестационная артериальная гипертензия, умеренная преэклампсия, тяжелая преэклампсия) статистически достоверных различий не получено.*
Заключение: *частота осложнений беременности при циркуляции некритериальных антифосфолипидных антител у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом и при полных критериях антифосфолипидного синдрома сопоставима, что требует проведения комплексной профилактики акушерских осложнений в обеих группах пациентов.*
Ключевые слова: *антифосфолипидные антитела, антифосфолипидный синдром, плацента-ассоциированные осложнения беременности.*

FREQUENCY OF PLACENTA-ASSOCIATED COMPLICATIONS IN VARIOUS PREVENTION ALGORITHMS IN THE CASE OF ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES CIRCULATION AND IN ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

[1] I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Health Ministry of Russian Federation, Saint Petersburg
[2] V.F. Snegirev Maternity Hospital No. 6, Saint Petersburg

Bagdasarova Y.S.[1,2], Zainulina M.S.[1,2]

Objective: *to analyze the frequency of placenta-associated complications in the circulation of antiphospholipid antibodies and in the presence of full criteria for antiphospholipid syndrome with various algorithms of prevention.*
Materials and methods of research: *A prospective study was conducted, which included 150 pregnant women with a burdened obstetric and gynecological history and circulation of antiphospholipid antibodies in the blood. The patients were divided into 3 groups. Group 1 received prevention of pregnancy complications with low*

doses of acetylsalicylic acid, prophylactic doses of low molecular weight heparins, membrane plasmapheresis, group 2 received low doses of acetylsalicylic acid, prophylactic doses of low molecular weight heparins, courses of intravenous immunoglobulins courses, group 3 received only low doses of acetylsalicylic acid, prophylactic doses of low molecular weight heparins. Each group is divided into subgroups: subgroup 'A' - patients with antiphospholipid antibodies, subgroup 'B' - patients with full criteria for antiphospholipid syndrome.

Results: *When performing complex prophylaxis with low doses of acetylsalicylic acid, low molecular weight heparins, membrane plasmapheresis, intravenous immunoglobulins, the risk of developing placenta-associated complications is reduced. When comparing two subgroups, the incidence of placenta-associated complications (fetal growth retardation, a small fetus for gestational age, gestational arterial hypertension, moderate preeclampsia, severe preeclampsia) did not show statistically significant differences.*

Conclusion: *The frequency of pregnancy complications with isolated circulation of antiphospholipid antibodies and with full criteria for antiphospholipid syndrome is comparable, which requires a comprehensive prevention of obstetric complications in both groups of patients.*

Keywords: *antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome, placenta-associated pregnancy complications.*

Антифосфолипидные антитела (АФА) представляют собой группу аутоантител, которые нацелены на фосфолипид-связывающие белки плазмы крови и являются основой развития антифосфолипидного синдрома (АФС) [1,2]. Антифосфолипидный синдром является мультисистемным аутоиммунным приобретенным заболеванием, основные клинические проявления которого включают рецидивирующие тромбозы и / или осложнения беременности [3,4]. На сегодняшний день в связи с высокой частотой патологии беременности, связанной с воздействием АФА, акушерский антифосфолипидный синдром выделен в отдельную группу от сосудистого АФС, тем самым подчеркивается высокая медико-социальная значимость данной проблемы [5,6].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что гестационные осложнения, обусловленные циркуляцией АФА, являются результатом реализации нескольких патогенетических механизмов, а именно: нарушение микроциркуляции, дисбалансом в системе гемостаза, в основном, за счет активации тромбоцитов и гиперагрегации, а также эндотелиальной дисфункцией [7-11].

Основной мишенью АФА в случае акушерского АФС является плацента. АФА, фиксируясь на клеточных мембранах, приводят к активации процессов свертывания, нарушению процессов имплантации и инвазии трофобласта, нарушению формирования синцитиотрофобласта из цитотрофобласта, уменьшают выработку хорионического гонадотропина и прогестерона, ингибируют механизмы ангиогенеза в эндометрии [5].

Таким образом, АФА активируют эндотелиальные клетки, тромбоциты, моноциты, систему комплемента и факторы свертывания. В итоге каскада патологических процессов АФА приводят к осложнениям беременности на любом этапе ее развития, начиная с момента оплодотворения. Клинически циркуляция АФА может реализоваться репродуктивными потерями в раннем сроке беременности, а в случае ее пролонгирования – плацента-ассоциированными осложнениями [12].

При имеющихся осложнениях гестации в виде трех и более выкидышей до 10 недель, как минимум один эпизод гибели плода на сроке гестации 10 недель и более, преждевременные роды нормального новорожденного до 34 недель гестации вследствие эклампсии, преэклампсии или плацентарной недостаточности, согласно критериям Саппоро [13-17] диагностируется акушерский антифосфолипидный синдром, что определяет обязательное проведение комплекса профилактических мероприятий для предупреждения развития осложнений в последующие беременности [18]. Дискутабельным остается вопрос целесообразности и эффективности проведения профилактических мероприятий пациенткам с изолированной циркуляцией АФА или циркуляцией некритериальных АФА [19,20], что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования: провести анализ частоты плацента-ассоциированных осложнений при наличии полных и неполных критериев антифосфолипидного синдрома при различных алгоритмах профилактики.

Материалы и методы

Для оценки риска развития осложнений беременности проведен ретроспективный анализ 286 законченных случаев беременности у пациенток с антифосфолипидным синдромом и не получающим специфической профилактики (группа сравнения) и проспективное наблюдение 150 беременных с клиническими критериями акушерского АФС и циркуляцией критериальных или некритериальных АФА (основная группа), получавших различные схемы профилактики. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

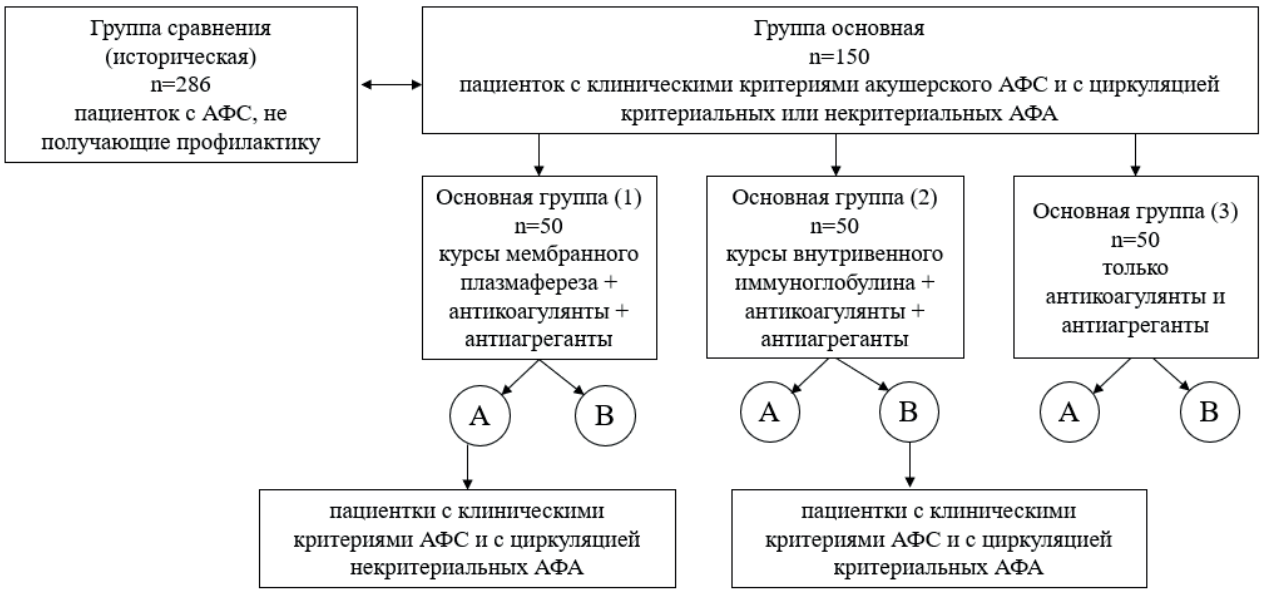


Рисунок 1. Дизайн сравнительного исследования изучения риска и реализации плацента-ассоциированных осложнений беременности у пациенток с полным и неполным АФС в зависимости от алгоритма профилактических мероприятий

Критерии включения:

1. Женщины репродуктивного возраста с носительством хотя бы 1 вида критериальных АФА (антитела к кардиолипину, β2-гликопротеину) и волчаночного антикоагулянта, а также некритериальных АФА (антитела к протромбину, аннексину 5).

2. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (невынашивание беременности, задержка роста плода, малый для гестационного возраста плод, антенатальная гибель плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, бесплодие, неудачи экстракорпорального оплодотворения, преэклампсия).

3. I триместр беременности.

Критерии невключения:

1. Тяжелая сопутствующая соматическая патология (декомпенсированная почечная недостаточность, печеночная недостаточность, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет 1 и 2 типа).

2. Наличие эндокринных, генетических, инфекционных и анатомических факторов невынашивания беременности.

Для определения наиболее эффективной схемы профилактических мероприятий пациентки проспективной группы наблюдения с помощью генератора случайных чисел рандомизированы на 3 подгруппы:

1. Основная группа (1) (n=50) – получали курсы мембранного плазмафереза в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной профилактикой.

2. Основная группа (2) (n=50) – получали курсы внутривенного иммуноглобулина в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной профилактикой.

3. Основная группа (3) (n=50) – получали только антиагрегантную и антикоагулянтную профилактику.

Методы и средства профилактических мероприятий:

- антиагрегантная профилактика заключалась в назначении низких доз ацетилсалициловой кислоты (100-150 мг), антикоагулянтная профилактика (эноксапарин натрия) назначалась в профилактических дозах с учетом веса пациентки. Использование низкомолекулярного гепарина в сочетании с ацетилсалициловой кислотой рассматривалось как базовая профилактика;

- курсы мембранного плазмафереза проводились в сроках 6-8, 12-14, 22-24 неделях беременности. Курс состоял из 4 сеансов с интервалом 1-2 дня, за 1 сеанс удалялось 30% общего объема циркулирующей плазмы;

- курсы лечения внутривенным иммуноглобулином проводились в аналогичные сроки беременности. Курс состоял из 3-х инфузий 100 мл 5% иммуноглобулина человека нормального с интервалом 2 дня.

Представленные методики профилактики проводились «офф-лейбел», назначались после проведения врачебной комиссии и письменного согласия пациентки. Заключение локального этического комитета от 27 декабря 2019 года из протокола №9 заседания Ученого Совета лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России.

Кроме того, для более глубокого анализа значимости влияния АФА на гестационные и перинатальные исходы на фоне проводимой

профилактики подгруппы 1, 2, 3 дополнительно разделены: подгруппа «А» - пациентки с циркуляцией некритериальных АФА, подгруппа «В» - пациентки с полными критериями АФС. Конечной точкой исследования, свидетельствующей об эффективности схемы профилактики определено – живорождение.

Методы исследования включали в себя клинико-анамнестическое, лабораторное и инструментальное исследование.

Статистическая обработка результатов исследования с помощью программной системы Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США) и с использованием программы StatTech v. 2.6.7 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). Сравнение рядов выполняли с использованием непараметрических методов. Анализ статистических гипотез о совпадении наблюдаемых и ожидаемых частот проводился с использованием критерия $\chi 2$ и точного критерия Фишера. При анализе двойных признаков вычисляли отношение шансов (ОШ) и 95% доверительный интервал (95% ДИ). Критический уровень значимости различий (p) определен как $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст женщин групп сравнения был идентичен и составил 30,5 ± 2,8 и 30,1 ± 2,2 лет соответственно. Пациентки также были сопоставимы по частоте предшествующих акушерских осложнений и сопутствующей соматической патологии.

В таблице 1 представлена сравнительная оценка шансов развития осложнений гестации в зависимости от наличия или отсутствия проведения профилактики при дифференцированном рассмотрении циркуляции различных АФА.

Таблица 1

Шансы развития осложнений беременности при отсутствии или проведении профилактики акушерских осложнений, характерные для циркуляции различных АФА

Гестационные осложнения	**Группа сравнения (без профилактики) (ОШ, 95 % ДИ) n=286**	**Основная группа (с профилактикой) (ОШ, 95 %) ДИ n=150**	**p**
Антитела к β2-гликопротеину			
Невынашивание беременности в I и II триместрах	2,19 (1,30-3,07)	-	0,042
Преэклампсия	3,42 (1,89-4,97)	0,83 (0,14-3,20)	0,039
Антитела к кардиолипину			
Невынашивание беременности в I и II триместрах	5,66 (2,41-6,90)	-	0,004
Антенатальная гибель плода	2,76 (1,59-4,92)	-	0,025
Малый для гестационного возраста плод	2,10 (1,13-3,36)	1,80 (0,44-6,20)	0,34
Антитела к протромбину			
Невынашивание беременности в I и II триместрах	3,26 (2,01-4,52)	-	0,0039
Антенатальная гибель плода	2,49 (1,34-4,65)	-	0,007
Малый для гестационного возраста плод	1,83 (1,11-3,06)	2,1 (0,46-8,70)	0,3
Задержка роста плода	1,65 (1,00-3,00)	2,2 (0,04-30,0)	0,45
Антитела к аннексину 5			
Невынашивание беременности в I и II триместрах	2,10 (1,25-3,46)	-	0,008
Малый для гестационного возраста плод	2,67 (1,49-3,86)	1,50 (0,39-5,30)	0,53
Преэклампсия	1,89 (1,15-3,07)	2,00 (0,43-7,7)	0,27
Волчаночный антикоагулянт			
Антенатальная гибель плода	2,79 (1,62-3,98)	-	0,043
Малый для гестационного возраста плод	1,51 (1,04-2,60)	0,88 (0,38-2,1)	0,84
Преэклампсия	2,15 (1,28-3,92)	0,93 (0,33-2,80)	1,0

Согласно полученным результатам, отсутствие профилактики плацента-ассоциированных осложнений у беременных с АФС, достоверно значимо сопровождается реализацией в виде потери беременности в 1 и 2 триместрах при циркуляции всех изучаемых АФА. При этом, циркуляция антитела к β2-гликопротеину статистически значимо (0,039) сопряжена с реализацией преэклампсии. Циркуляция антител к протромбину (0,007) и кардиолипину (0,025) достоверно ассоциируется с антенатальной гибелью плода. Проведение профилактических мероприятий не повлияло на частоту развития задержки роста плода, вне зависимости от вида АФА.

В целом, необходимо отметить, что проведение комплекса профилактических мероприятий у пациенток с критериальным и неполным АФС, реализовалось рождением живого новорожденного в 99,3% случаев, в том числе в доношенном сроке – 94,7%. Тяжелые плацента – ассоциированные осложнения определены в 3,3 % наблюдений.

Полученные результаты подтверждают необходимость проведения профилактики, в том числе использования низкомолекулярного гепарина, у пациенток с критериальным и неполным АФС, не только, и не сколько с целью предупреждения тромботических событий, сколько для улучшения исходов беременности.

Для определения более эффективного алгоритма профилактических мероприятий, по факту родоразрешения пациенток основной группы, проведен анализ частоты гестационных и перинатальных осложнений в подгруппах (табл. 2).

Таблица 2

Частота плацента-ассоциированных осложнений у пациенток с критериальным и неполным АФС в зависимости от алгоритма проводимых профилактических мероприятий

Осложнение беременности	Группа основная (1) n=50, курсы мембранного плазмафереза в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной профилактикой			Группа основная (2) n=50, курсы внутривенного иммуноглобулина в сочетании с антикоагулянтной и антиагрегантной профилактикой			Группа основная (3) n=50, только антиагрегантная и антикоагулянтная профилактика		
	Группа 1А, %	Группа 1В, %	p	Группа 2А, %	Группа 2В, %	p	Группа 3А, %	Группа 3В, %	p
Малый для гестационного возраста плод	20,6	25	0,728	9,4	11,1	1,00	48,3	35	0,356
Задержка роста плода	3	17,6	0,108	-	-	-	17,2	15,0	1,000
Гестационная артериальная гипертензия	23,5	31,2	0,731	0	5,6	0,360	41,4	20,0	0,136
Умеренная преэклампсия	11,8	18,8	0,666	3,1	5,6	1,000	34,5	15	0,191
Тяжелая преэклампсия	0	6,2	0,320	0	5,6	0,360	6,9	5,0	1,000

Согласно полученным результатам, можно сказать, что частота гестационных осложнений в группе с критериальным и неполным АФС была сопоставима при проведении любой рассматриваемой схемы профилактики.

При оценке эффективности схем профилактики по конечной точке исследования определено, что максимальная частота живорождения в основных группах 1 и 2 составила 100%, в основной группе 3 частота живорождения определена в 98% наблюдений. Статистических различий получено не было.

Обсуждение

Сложным вопросом в ведении беременности у женщин с циркуляцией АФА при неполном АФС является принятие решения о необходимости и начале медикаментозного лечения, выборе препаратов и продолжительности терапии. Вместе с тем, циркуляция АФА представляет собой период, в течение которого можно предупредить развитие неблагоприятных последствий АФС [21]. Однако на сегодняшний день не разработано четких рекомендаций в отношении тактики ведения пациенток с циркуляцией АФА.

Так, если лечение пациентов с полными критериями АФС основано на длительной антикоагулянтной терапии, то в случае неполного АФА без предшествующих тромботических эпизодов и акушерских осложнений в анамнезе тактика в основном направлена на снижение дополнительных факторов риска [22]. В то же время показано, что применение профилактических доз низкомолекулярных гепаринов и низких доз ацетилсалициловой кислоты у данной груп-

пы пациенток, позволяет достоверно снизить частоту репродуктивных потерь и увеличить частоту рождения живых детей с 26% (без лечения) до 72% на фоне лечения (p<0,0001) [23], что сопоставимо с результатами нашего исследования (в исследуемых группах не встречалось невынашивание беременности в I и II триместрах). В исследовании с участием 39 пациенток с некритериальными АФА на фоне приема профилактических доз эноксапарина натрия и ацетилсалициловой кислоты беременность закончилась рождением живых детей в 84,6% случаев [24]. В нашем исследовании все беременности у пациенток, получавших аналогичную профилактику, закончились рождением живых детей.

По данным литературы при дополнительном использовании мембранного плазмафереза у пациенток с циркуляцией АФА отмечалась тенденция к нормализации показателей системы гемостаза, главным образом, за счет сосудисто-тромбоцитарного звена, а также улучшение показателей иммунного статуса. Благоприятное течение беременности, закончившейся рождением живого ребенка, отмечалось чуть более чем в половине случаев (51,5%) [25], что не противоречит нашим результатам. Имеются единичные работы по применению внутривенного иммуноглобулина с целью профилактики осложнений беременности при циркуляции АФА [26,27], однако все они демонстрируют высокую клиническую эффективность. Аналогичные результаты получены и в представленной работе: при комплексной профилактике с добавлением внутривенного иммуноглобулина задержка роста плода не диагностировалась.

Заключение

Установлено, что частота плацента-ассоциированных (гестационных) осложнений идентична у пациенток с АФС и циркуляцией АФА, что предполагает проведение комплекса профилактических мероприятий в обеих группах. Использование различных алгоритмов профилактики, включая применение мембранного плазмафереза и внутривенного иммуноглобулина демонстрирует сопоставимую эффективность относительно клинически неблагоприятных исходов беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Решетняк Т.М. Антифосфолипидный синдром: диагностика и клинические проявления (лекция). Научно-практическая ревматология. 2014; 52(1): 56-71.

2. Houghton D.E. Antiphospholipid antibodies. D.E. Houghton, S. Moll. Vasc Med. 2017; 22(6): 545-550.

3. Макаренко Е.В. Антифосфолипидный синдром. Проблемы здоровья и экологии. 2017; 4(54): 4-11.

4. Navarro-Carpentieri D., Del Carmen Castillo-Hernandez M., Majluf-Cruz K. et al. Impact of classical risk factors for arterial or venous thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. Clin Appl Thromb-Hem. 2018; 24(5): 834–840.

5. Antovic A. Obstetric antiphospholipid syndrome. A. Antovic, M. Sennström, K. Bremme, E. Svenungsson. Lupus Sci Med. 2018; 5(1): e000197.

6. Branch D.W. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; 1: 421-425.

7. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. и др. Патогенетическое значение антифосфолипидных антител. Практическая медицина. 2012; 5: 9–21.

8. Arachchillage D.R.J. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. D.R.J. Arachchillage, M. Laffan. Br J Haematol. 2017; 178(2): 181-195.

9. Чельдиева Ф.А. Антифосфолипидные антитела и их клиническое значение. Ф.А. Чельдиева, Т.М. Решетняк, А.М. Лила. Тромбоз, гемостаз и реология. 2021; 2: 4-15.

10. Жорникова А.В. Теория антифосфолипидного синдрома. А.В. Жорникова, Г.Ц. Туманян, С.В. Тамразова, Л.И. Маркво. Синергия Наук. 2018; 20: 670-673.

11. Islam M.A. Genetic risk factors in thrombotic primary antiphospholipid syndrome: A systematic review with bioinformatic analyses. M.A. Islam, S.S. Khandker, F. Alam, M.A. Kamal, S.H. Gan. Autoimmun Rev. 2018; 17(3): 226-243.

12. da Silva Santos T., Ieque A.L., de Carvalho H.C. et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. J Reprod Immunol. 2017; 123: 78–87.

13. Wilson W.A, Gbaravi A.E, Koire N. Artbritis Rbeum 1999; 42: 1309-11.

14. Arachchillage D.R.J. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. D.R.J. Arachchillage, M. Laffan. Br J Haematol. 2017; 178(2): 181-195.

15. McDonnell, T. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with function: More than just APS. T. McDonnell, C. Wincup, I. Buchholz, C. Pericleous, I. Giles, V. Ripoll, H. Cohen, M. Delcea, A. Rahman. Blood Rev. 2020; 39: 100610.

16. Branch D.W. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. D.W. Branch. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; 1: 421-425.

17. D'Ippolito S. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. S. D'Ippolito, P.L. Meroni, T. Koike, M.

Veglia, G. Scambia, N. Di Simone. Autoimmun Rev. 2014; 13(9): 901-908.

18. Ruffatti A., Favaro M., Calligaro A. et al. Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15(4): 347–358.

19. Laskin C.A. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. C.A. Laskin, K.A. Spitzer, C.A. Clark, M.R. Crowther, J.S. Ginsberg, G.A. Hawker, J.C. Kingdom, J.Barrett, M. Gent. J Rheumatol. 2009; 36(2): 279-287.

20. Bao S.H. Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. S.H. Bao, S. L. Sheng, H. Liao, Q. Zhou, S.T. Frempong, W.Y.Tu. Am J Reprod Immunol. 2017; 78(6): e12770.

21. Волкова М.В. Антифосфолипидные антитела: современные представления о патогенетическом действии и лабораторной диагностике. М.В. Волкова, Е.В. Кундер, И.И. Генералов, Д. Роггенбук. Вестник ВГМУ. 2015; 14(3): 6-15.

22. Negrini S. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. S. Negrini, F. Pappalardo, G. Murdaca, F. Indiveri, F. Puppo. Clin Exp Med. 2017; 17(3): 257-267.

23. Mekinian A. Non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical obstetrical APS: Prevalence and treatment efficacy in pregnancies. A. Mekinian, M.-C. Bourrienne, L. Carbillon, A. Benbara, A. Noémie, S. Chollet-Martin, A. Tigaizin, F. Montestruc, O. Fain, P. Nicaise-Roland. Semin Arthritis Rheum. 2016; 46(2): 232-237.

24. Корнюшина Е.А. Профилактика потери беременности у женщин с циркуляцией аутоантител, не входящих в критерии антифосфолипидного синдрома. Е.А. Корнюшина, С.В. Чепанов, С.А. Сельков, Д.Г. Дадаева, Р.А. Шахалиев, К.Н. Чудотворов, Н.Н. Немсцверидзе. Журнал акушерства и женских болезней. 2018; 67(6): 24–30.

25. Танышева Г.А. Способ прегравидарной подготовки женщин с антифосфолипидным синдромом и его клинические результаты. Г.А. Танышева, М.С. Желпакова, Н.Б. Маусымбаева, Д.А. Курмангалиева, О.Г. Сидорова. Наука и здравоохранение. 2015; 6: 124–132.

26. Urban M.L. Intravenous immunoglobulin for the secondary prevention of stillbirth in obstetric antiphospholipid syndrome: A case series and systematic review of literature. M.L. Urban, A. Bettiol, C. Serena, C. Comito, I. Turrini, S. Fruttuoso , E. Silvestri, A. Vannacci, C. Ravaldi, F. Petraglia, G. Emmi , D. Prisco, F. Mecacci. Autoimmun Rev. 2020; 19(9): 102620.

27. Yang X. Is there a Role of Intravenous Immunoglobulin in Immunologic Recurrent Pregnancy Loss? X. Yang, T. Meng. J Immunol Res. 2020; 2020: 6672865.

References

1. Reshetnyak T.M. Antiphospholipid syndrome: diagnosis and clinical manifestations (lecture). Scientific and practical rheumatology. 2014; 52(1): 56-71. (In Russ.)

2. Houghton D.E. Antiphospholipid antibodies. D.E. Houghton, S. Moll. Vasc Med. 2017; 22(6): 545-550.

3. Makarenko E.V. Antiphospholipid syndrome. Problems of health and ecology. 2017; 4 (54): 4-11. (In Russ.)

4. Navarro-Carpentieri D., Del Carmen Castillo-Hernandez M., Majluf-Cruz K. et al. Impact of classical risk factors for arterial or venous thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. Clin Appl Thromb-Hem. 2018; 24(5): 834–840.

5. Antovic A. Obstetric antiphospholipid syndrome. A. Antovic, M. Sennström, K. Bremme, E. Svenungsson. Lupus Sci Med. 2018; 5(1): e000197.

6. Branch D.W. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; 1: 421-425.

7. Makatsaria A.D., Bitsadze V.O., Khizroeva D.Kh. et al. Pathogenetic significance of antiphospholipid antibodies. Practical medicine. 2012; 5: 9–21. (In Russ.)

8. Arachchillage D.R.J. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. D.R.J. Arachchillage, M. Laffan. Br J Haematol. 2017; 178(2): 181-195.

9. Cheldieva F.A. Antiphospholipid antibodies and their clinical significance. F.A. Cheldiev, T.M. Reshetnyak, A.M. Leela. Thrombosis, hemostasis and rheology. 2021; 2: 4-15. (In Russ.)

10. Zhornikova A.V. Theory of antiphospholipid syndrome. A.V. Zhornikova, G.Ts. Tumanyan, S.V. Tamrazova, L.I. Markvo. Synergy of Sciences. 2018; 20: 670-673. (In Russ.)

11. Islam M.A. Genetic risk factors in thrombotic primary antiphospholipid syndrome: A systematic review with bioinformatic analyses. M.A. Islam, S.S. Khandker, F. Alam, M.A. Kamal, S.H. Gan. Autoimmun Rev. 2018; 17(3): 226-243.

12. da Silva Santos T., Ieque A.L., de Carvalho H.C. et al. Antiphospholipid syndrome and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. J Reprod Immunol. 2017; 123: 78–87.

13. Wilson W.A., Gbaravi A.E., Koire N. Artbritis Rbeum. 1999; 42: 1309-11.

14. Arachchillage D.R.J. Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. D.R.J. Arachchillage, M. Laffan. Br J Haematol. 2017; 178(2): 181-195.

15. McDonnell T. The role of beta-2-glycoprotein I in health and disease associating structure with

function: More than just APS. T. McDonnell, C. Wincup, I. Buchholz, C. Pericleous, I. Giles, V. Ripoll, H. Cohen, M. Delcea, A. Rahman. Blood Rev. 2020; 39: 100610.

16. Branch D.W. What's new in obstetric antiphospholipid syndrome. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2019; 1: 421-425.

17. D'Ippolito S. Obstetric antiphospholipid syndrome: a recent classification for an old defined disorder. S. D'Ippolito, P.L. Meroni, T. Koike, M. Veglia, G. Scambia, N. Di Simone. Autoimmun Rev. 2014; 13(9): 901-908.

18. Ruffatti A., Favaro M., Calligaro A. et al. Management of pregnant women with antiphospholipid antibodies. Expert Rev Clin Immunol. 2019; 15(4): 347–358.

19. Laskin C.A. Low molecular weight heparin and aspirin for recurrent pregnancy loss: results from the randomized, controlled HepASA Trial. C.A. Laskin, K.A. Spitzer, C.A. Clark, M.R. Crowther, J.S. Ginsberg, G.A. Hawker, J.C. Kingdom, J. Barrett, M. Gent. J Rheumatol. 2009; 36(2): 279-287.

20. Bao S.H. Use of D-dimer measurement to guide anticoagulant treatment in recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome. S.H. Bao, S. L. Sheng, H. Liao, Q. Zhou, S. T. Frempong, W.Y. Tu. Am J Reprod Immunol. 2017; 78(6): e12770.

21. Volkova M.V. Antiphospholipid antibodies: modern concepts of pathogenetic action and laboratory diagnostics. M.V. Volkova, E.V. Kunder, I.I. Generalov, D. Roggenbuk. Bulletin of VSMU. 2015; 14(3)6: 6-15. (In Russ.)

22. Negrini S. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. S. Negrini, F. Pappalardo, G. Murdaca, F. Indiveri, F. Puppo. Clin Exp Med. 2017; 17(3): 257-267.

23. Mekinian A. Non-conventional antiphospholipid antibodies in patients with clinical obstetrical APS: Prevalence and treatment efficacy in pregnancies. A. Mekinian, M.-C. Bourrienne, L. Carbillon, A. Benbara, A. Noémie, S. Chollet-Martin, A. Tigaizin, F. Montestruc, O. Fain, P. Nicaise-Roland. Semin Arthritis Rheum. 2016; 46(2): 232-237.

24. Kornyushina E.A. Prevention of pregnancy loss in women with circulating autoantibodies not included in the criteria for antiphospholipid syndrome. E.A. Kornyushina, S.V. Chepanov, S.A. Selkov, D.G. Dadaeva, R.A. Shakhaliev, K.N. Chudotvorov, N.N. Nemstsveridze. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2018; 67(6): 24–30. (In Russ.)

25. Tanysheva G.A. The method of pregravid preparation of women with antiphospholipid syndrome and its clinical results. G.A. Tanysheva, M.S. Zhelpakova, N.B. Mausymbaeva, D.A. Kurmangalieva, O.G. Sidorova. Science and health care. 2015; 6: 124–132. (In Russ.)

26. Urban M.L. Intravenous immunoglobulin for the secondary prevention of stillbirth in obstetric antiphospholipid syndrome: A case series and systematic review of literature. M.L. Urban, A. Bettiol, C. Serena, C. Comito, I. Turrini, S. Fruttuoso , E. Silvestri, A. Vannacci, C. Ravaldi, F. Petraglia, G. Emmi , D. Prisco, F. Mecacci. Autoimmun Rev. 2020; 19(9): 102620.

27. Yang X. Is there a Role of Intravenous Immunoglobulin in Immunologic Recurrent Pregnancy Loss? X. Yang, T. Meng. J Immunol Res. 2020; 2020: 6672865.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Багдасарова Юлия Сергеевна, старший лаборант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; врач акушер-гинеколог II акушерского отделения патологии беременных СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», г. Санкт-Петербург.

E-mail: yuliadolgova@bk.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-7516-530X.

Информация об авторах

Зайнулина Марина Сабировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 имени профессора В.Ф. Снегирева», г. Санкт-Петербург.

E-mail: zainulina@yandex.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-2622-5000.

Scopus Author ID: 37076359000.

Researcher ID: B-5746-2018.

Поступила в редакцию *22.07.2022*

Принята к публикации *15.08.2022*

Для цитирования: Багдасарова Ю.С., Зайнулина М.С. Частота плацента-ассоциированных осложнений при различных алгоритмах профилактики в случае циркуляции антифосфолипидных антител и при антифосфолипидном синдроме. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 5-12.

Citation: Bagdasarova Y.S., Zainulina M.S. Frequency of placenta-associated complications in various prevention algorithms in the case of antiphospholipid antibodies circulation and in antiphospholipid syndrome. *Bulletin of Medical Science.* 2022;3(27): 5-12. (In Russ.)

УДК 615.036.8
DOI 10.31684/25418475_2022_3_13

ИЗУЧЕНИЕ ПАРАМЕТРОВ ЦИТОТОКСИЧНОСТИ И ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КОНЪЮНКТИВЫ ЧЕЛОВЕКА ПОД ВЛИЯНИЕМ ИММОБИЛИЗИРОВАННЫХ ФЕРМЕНТОВ ГИАЛУРОНИДАЗЫ И СУБТИЛИЗИНА

[1]Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск
[2]Институт клинической и экспериментальной лимфологии, филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Забанова В.Е.[1], Фурсова А.Ж.[1,2], Бондаренко Н.А.[2], Ершов К.И.[1,2], Лякишева К.С.[1,2], Мадонов П.Г.[1,2]

Резюме: *Показано влияние иммобилизированных ферментов гиалуронидазы и субтилизина на клетки конъюнктивы человека. Для исследования были использованы два вида фармацевтических субстанций - иммобилизированная на полиэтиленгликоле посредством радиационного синтеза гиалуронидаза (ИмГд) и субтилизин (ИмСб). Препараты иммобилизированных ферментов гиалуронидазы и субтилизина изменяют внутриклеточный биохимизм клеток эпителия конъюнктивы при контакте с их мембраной. Установлено, что ИмГд не оказывает цитотоксического действия на клетки конъюнктивы человека во всех изучаемых концентрациях. Отмечается статистически достоверное позитивное воздействие ИмГд в дозе 150 ед/мл на пролиферативную активность клеток конъюнктивы по сравнению с контролем. Под влиянием всех концентраций ИмСб отмечались цитотоксические эффекты, пролиферативная активность клеток конъюнктивы снижалась.*
Ключевые слова: *пролиферативная активность клеток конъюнктивы, цитотоксичность, иммобилизированный субтилизин, иммобилизированная гиалуронидаза.*

STUDY OF THE PARAMETERS OF CYTOTOXICITY AND PROLIFERATIVE ACTIVITY OF HUMAN CONJUNCTIVAL CELLS UNDER THE INFLUENCE OF IMMOBILIZED HYALURONIDASE AND SUBTILISIN ENZYMES

[1]Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Novosibirsk State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Krasny Prospekt 52, Novosibirsk, Russia, 630091.
[2]Institute of Clinical and Experimental Limphology- Branch of the Institute Cytologie and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences(RICEL-Branch of IC&G SB RAS), 2, Timakova street, Novosibirsk, Russia, 630117

Zabanova V.E.[1], Fursova A.Zh.[1,2], Bondarenko N.A.[2], Ershov K.I.[1,2], Lyakisheva K.S.[1,2], Madonov P.G.[1,2]

Summary: *The effect of immobilized enzymes hyaluronidase and subtilisin on human conjunctival cells was studied. Two types of pharmaceutical substances immobilized on polyethylene glycol by radiation synthesis were used for the study, hyaluronidase (ImHd) and subtilisin (ImSb). ImHd and ImSb change the intracellular biochemistry of conjunctival epithelial cells upon contact with their membrane. We revealed that ImHD does not have a cytotoxic effect on human conjunctival cells in the entire range of concentrations studied. At a dose of ImHd 150 U/ml, a statistically significant positive effect was observed on the proliferative activity of conjunctival cells compared with the control. It was found that under the action of ImSb the proliferative activity of conjunctival cells decreases, the cytotoxic effect on conjunctival cells was observed in the entire range of concentrations studied.*
Keywords: *conjunctival cell proliferative activity, cytotoxicity, immobilized subtilisin, immobilized hyaluronidase*

В последнее время все большее внимание уделяется новым терапевтическим методам в области лечения офтальмологических заболеваний, с каждым новым исследованием открываются все новые перспективы достижения значимых результатов, о которых ранее не было сказано. Активное исследование и научно обоснованное применение ферментных препаратов в медицине ведётся последние 30 лет. В настоящее время актуальность разработки

лекарственных препаратов на основе ферментов очень высока, а возможность их применения в различных сферах медицины достаточно перспективна. В офтальмологической практике ферментные препараты используются, но они имеют достаточно ограниченное применение.

Гиалуронидаза - это фермент, расщепляющий гиалуроновую кислоту путем её распада до глюкозамина глюкуроновой кислоты за счет разрушения гликозидной связи β1,4 [1]. В офтальмологии гиалуронидазу впервые использовал Atkinson W.S. в 1949 году в сочетании с местными анестетиками, с целью их лучшего проникновения в ткани и пролонгирования действия местной анестезии [2]. В 2011 году было опубликовано исследование по использованию гиалуронидазы в виде субконъюнктивальных инъекций после проведения антиглаукомных операций, с целью профилактики избыточного рубцевания в зоне операции [3]. Имеются перспективные исследования по использованию гиалуронидазы в качестве активного агента для «фармакологического витреолиза» при патологии стекловидного тела [4, 5, 6]. Субтилизин – это фермент, который производит Bacillus subtilis и который обладает протеолитической активностью. В настоящее время в России зарегистрирован лекарственный препарат на основе субтилизина – Тромбовазим. За счет того, что в его основе лежит пегилированный субтилизин, он обладает большой степенью тромболитической активности с высоким уровнем безопасности. Этот препарат зарегистрирован в двух формах (парентеральная и пероральная) для лечения острого инфаркта миокарда и заболеваний периферических вен [7]. В 2011 году был опубликован патент по способу его применения для лечения послеоперационного гемофтальма, как в виде монотерапии, так и в сочетании с лазерными методами [8]. Также были опубликованы исследования, в которых была показана эффективность применения этого препарата с целью лечения фибриноидного синдрома после хирургии катаракты [9, 10]. Помимо этого, в 2015 году в исследовании были показаны фибринолитический, противовоспалительный и цитопротективный эффекты при применении его в качестве профилактики рубцевания после хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы [11].

Для лечения заболеваний глазной поверхности, куда входит конъюнктива, роговица и слезная пленка, обычно применяются лекарственные препараты в виде инстилляций. Основной и немаловажной функцией конъюнктивы является поддержание гомеостаза глазной поверхности, в том числе и роговицы, которая лишена кровеносных и лимфатических сосудов и достаточно уязвима перед патогенными факторами. Поэтому необходимо обращать внимание на то, какое влияние могут оказывать лекарственные препараты на строение и функционирование клеток конъюнктивы, чтобы получить благоприятные эффекты от применения того или иного лекарственного препарата. Для того, чтобы понять возможно ли применение гиалуронидазы и субтилизина в качестве инстилляций на поверхность глаза, необходимо изучить влияние этих препаратов на клеточном уровне.

Цель исследования: в формате культурального эксперимента изучить параметры цитотоксичности и пролиферативной активности клеток конъюнктивы под воздействием препаратов на основе иммобилизированных гиалуронидазы и субтилина.

Материалы и методы

Объекты исследования. Иммобилизированная на полиэтиленгликоле посредством радиационного синтеза гиалуронидаза (ИмГд) представляет собой фармацевтическую субстанцию в виде лиофилизированного порошка с ферментативной активностью 2800 ед/г сухого вещества (производитель АО «СЦФБ», Новосибирск, Россия). ИмГд изучалась в концентрациях 150 ед/мл, 75 ед/мл, 37 ед/мл в физиологическом растворе. Иммобилизированный на полиэтиленгликоле посредством радиационного синтеза субтилизин (ИмСб) является фармацевтической субстанцией в виде лиофилизированного порошка с ферментативной активностью 5400 ед/г сухого вещества (производитель АО «СЦФБ», Новосибирск, Россия). Исследования ИмСб проведены в концентрациях 300 ед/мл, 150 ед/мл, 75 ед/мл, 37 ед/мл в физиологическом растворе. Иммобилизация ферментов проведена на полиэтиленгликоле (Макрогол 1500) под пучком ускоренных электронов в дозе 1,5МРад, создаваемым импульсным линейным ускорителем ИЛУ-10 (производство Институт ядерной физики имени Г.И. Будкера СО РАН, г. Новосибирск) на площадке ООО СФМ-Фарм, г. Новосибирск.

Культура клеток. В эксперименте использовали перевиваемую культуру нормальных клеток конъюнктивы человека Chanq conjunctiva, клон 1-5 С-4 из коллекции перевиваемых соматических клеток позвоночных (НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи). Клетки культивировали в питательной среде Игла МЕМ (ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор», Россия) с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки (ЭТС, HyClone, USA), 40 мкг/мл гентамицина сульфата (Дальхимфарм, Россия) и 2 мМоль L-глутамина (ICN, США) в CO_2-инкубаторе при 37°С и 5% CO_2 до образования конфлюэнтного монослоя.

Эксперимент по определению параметров цитотоксичности. Для определения цитотоксичности препаратов клетки конъюнктивы

человека высевали в 96-луночные планшеты в количестве 2×10^4 клеток/лунку. Через 24 ч культивирования среду удаляли, добавляли среду Игла МЕМ с 1% содержанием ЭТС и тестируемые вещества ИмГд в концентрациях 150 ед/мл, 75 ед/мл, 37 ед/мл и ИмСб в концентрациях 300 ед/мл, 150 ед/мл, 75 ед/мл, 37 ед/мл. Далее культивировали клетки в течение 48 ч. После инкубации клеток с препаратами в CO_2 инкубаторе при 37^0С культуральную среду убирали из лунок, добавляли по 100 мкл среды с МТТ (3[4,5-диметил-тиазол-2-ил]-2.5-дифенилтетразолия бромида, Sigma) в исходной концентрации 5 мг/мл и инкубировали в течение 4 часов. Поглощение растворенных кристаллов формазана измеряли при длине волны 492 нм с использованием планшетного ридера Stat Fax-2100 (Awareness Technology Inc., США) и выражались в единицах оптической плотности (ЕОП).

Эксперимент по определению пролиферативной активности. Пролиферативную активность клеток конъюнктивы изучали на клеточном анализаторе xCELLigence System (Roche Applies Science, США). Влияние ИмГд на пролиферацию клеток оценивали в концентрациях 300 ед/мл, 150 ед/мл, 75 ед/мл, 37 ед/мл и ИмСб в концентрациях 300 ед/мл, 150 ед/мл, 75 ед/мл, 37 ед/мл. Изменение импеданса на микроэлектродах на дне лунки, выражается как клеточный индекс (КИ), автоматически вычисляемый программой. КИ=(Rn-Rb)/t, где Rb – исходное значение импеданса в лунке, содержащей только ростовую среду для клеток или тестируемые вещества, Rn – значение импеданса в любое время t в лунке, содержащей, помимо ростовой среды, тестируемые клетки. КИ, таким образом, отражает изменения количества клеток, качества прикрепления клеток в лунке, которые могут меняться во времени. Первые сутки клетки росли в планшетах в стандартных условиях культивирования среда Игла МЕМ с 10% ЭТС 40 мкг/мл гентамицина сульфата и 2 мМоль L-глутамина, клетки вносили в объёме 100 мкл $1x10^4$ клеток/лунку. Через 24 часа среду убирали и вносили среду с 1% содержанием ЭТС и тестируемые вещества. В условиях исследования задается общее время сканирования (48ч.) и интервал сканирования (1 час), далее все измерения производятся в автоматическом режиме.

Статистический анализ выполняли с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, США). Данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Достоверность различий между группами оценивали по критерию Манна-Уитни. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Параметры цитотоксичности для исследуемых препаратов определены в условиях культивирования клеток конъюнктивы человека. Показатели цитотоксичности препаратов иммобилизированных гиалуронидазы и субтилизина для клеток конъюнктивы в различных концентрациях представлены на рисунке 1.

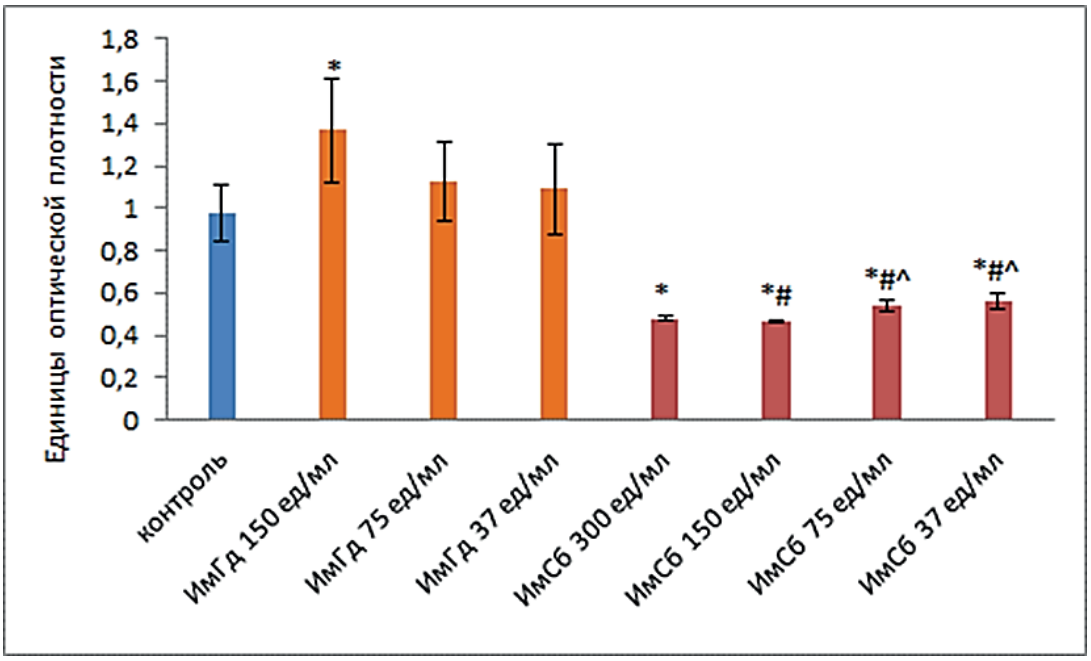


Рисунок 1. Показатели цитотоксичности препаратов ИмГд и ИмСб в различных концентрациях на клетки конъюнктивы

Примечание: *- достоверность различий в сравнении с контролем p=0,004;
- достоверность различий в сравнении с ИмСб 300 ед/мл p=0,008;
^ - достоверность различий в равнении с ИмСб 150 ед/мл p=0,008.

Установлено, что ИмГд не оказывает цитотоксического действия на клетки конъюнктивы человека во всех изучаемых концентрациях. Более того, отмечается статистически достоверное позитивное воздействие ИмГд в дозе 150 ед/мл на пролиферативную активность клеток конъюнктивы по сравнению с контролем. Это подтверждается показателем МТТ-теста - 1,36 ЕОП и 0,97 ЕОП, соответственно (рис. 1). Под воздействием ИмГд в концентрации 75 ед/мл и 37 ед/мл показатели МТТ-теста были 1,1 ЕОП и 1,09 ЕОП, соответственно. Эти показатели сопоставимы с контролем (0,97 ЕОП).

Под влиянием всех концентраций ИмСб отмечались цитотоксические эффекты (рис. 1). По данным МТТ-теста пролиферативная активность клеток конъюнктивы снижалась и показатели находились в диапазоне 0,46-0,56 ЕОП, что статистически значимо ниже значений контроля (0,97 ЕОП). Необходимо отметить, что влияние ИмСб на цитотоксичность клеток конъюнктивы оказывало дозозависимый эффект. Так, под влиянием ИмСб в концентрациях 75 ед/мл и 37 ед/мл показатель МТТ-теста составил 0,54 ЕОП и 0,56 ЕОП, соответственно. Концентрации ИмСб 150 ед/мл и 300 ед/мл статистически значимо снижали параметры МТТ-теста 0,48 ЕОП и 0,46 ЕОП, соответственно, как по сравнению с контролем, так и с концентрациями 75 ед/мл и 37 ед/мл.

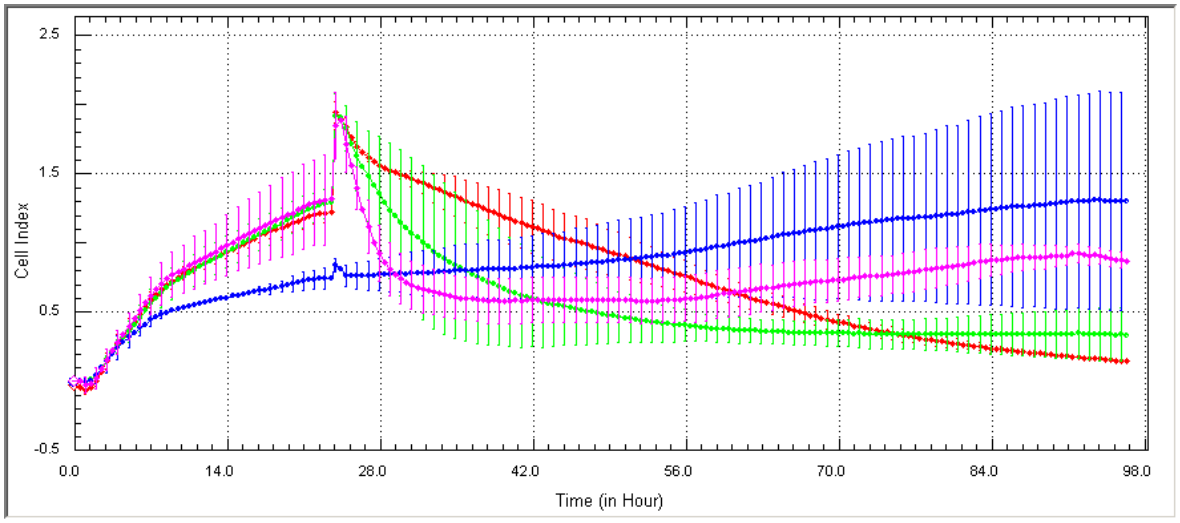


Рисунок 2. Пролиферативная активность клеток конъюнктивы под влиянием ИмГд в различных концентрациях в режиме реального времени

Примечание: **---** 150 ед/мл, **---** 75 ед/мл, **---** 37 ед/мл, **---** контроль;
*- достоверность различий в сравнении с контролем p=0,003;
- достоверность различий в сравнении с дозой 37 ед/мл p=0,003;

При изучении влияния ИмГд на пролиферативную активность клеток конъюнктивы в режиме реального времени получены данные о постепенном снижении пролиферации клеток после добавления препарата во всех изучаемых концентрациях на протяжении 72 часов наблюдения после добавления препарата (рис. 2). К концу наблюдения отмечается статистически значимое снижение пролиферативной активности клеток конъюнктивы под влиянием ИмГд в дозе 150 ед/мл и 75 ед/мл в сравнении с контролем. В дозе 37 ед/мл ИмГд достоверно не снижает пролиферацию клеток по сравнению с контролем.

Данные о пролиферации, полученные на приборе xCELLigence System отличаются от данных МТТ-теста, скорее всего из-за того, что ИмГд формирует плотный осадок на дне лунки планшета и сигнал от микроэлектродов со дна лунки перестает проводиться на достаточном уровне. Но если убрать осадок со дна лунки клетки, остаются жизнеспособными с типичной морфологией.

По аналогии с предыдущим экспериментом было изучено влияние препарата иммобилизированного субтилизина на пролиферацию клеток конъюнктивы в режиме реального времени (рис. 3). Показано, что после добавления ИмСб в изучаемых концентрациях к клеткам в течение 2 часов происходит резкое статистически значимое падение их пролиферативной активности в сравнении с контролем. В следующие 46 часов наблюдения в присутствии субтилизина клетки конъюнктивы не пролиферируют. Полученные данные можно объяснить прежде всего тем, что после добавления субтилизина клетки округляются при наблюдении в микроскоп, соответственно значительно уменьшается площадь контакта поверхности клеток с электродами на дне лунки планшета и поэтому прибор отмечает отсутствие пролиферативной активности клеток конъюнктивы. Между тем, полученные данные по пролиферации клеток в режиме

реального времени согласуются с результатами МТТ-теста о цитотоксическом влиянии субтилизина в различных концентрациях на пролиферативную активность клеток конъюнктивы.

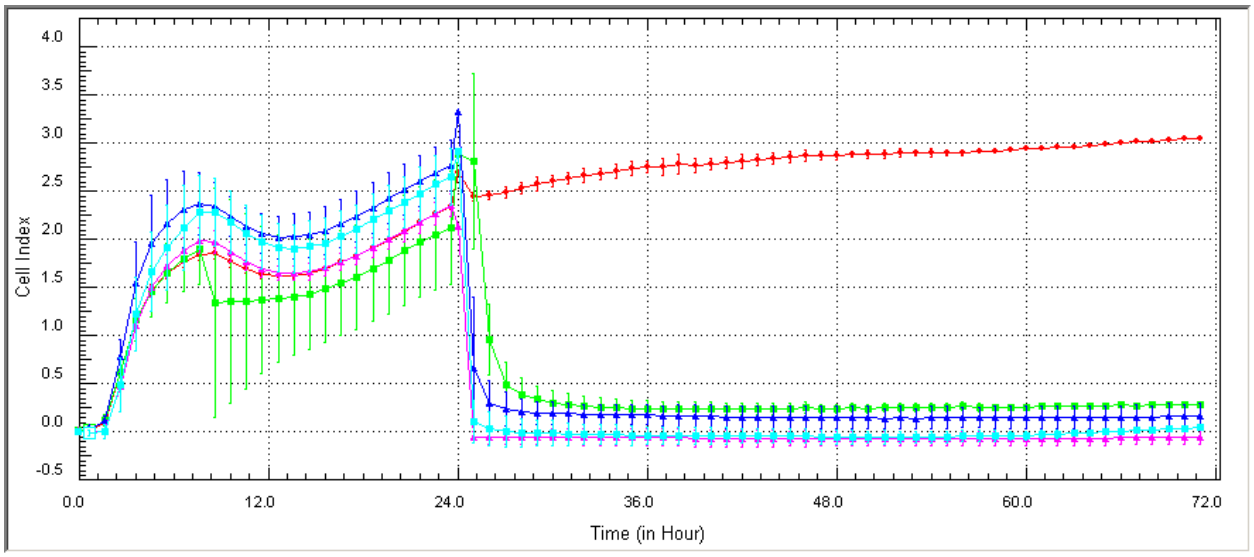


Рисунок 3. Пролиферативная активность клеток конъюнктивы под влиянием ИмСб в различных концентрациях в режиме реального времени

Примечание: **---** спонтанная пролиферация, **---** субтилизин 300 ед/мл; **---** 150 ед/мл; **---** субтилизин 75 ед/мл; --- субтилизин 37 ед/мл;
*- достоверность различий в сравнении с контролем p=0,001

Заключение

Суммарный анализ проведённых экспериментов очевидно демонстрирует, что препараты иммобилизированных ферментов гиалуронидазы и субтилизина изменяют внутриклеточный биохимизм клеток эпителия конъюнктивы при контакте с их мембраной. Особенность культурального эксперимента позволяет исключить влияние иных гуморальных и нервных регуляторно-компенсаторных механизмов поддержания гомеостаза клетки в этих условиях. С позиции фармакодинамических эффектов можно предполагать, как аллостерическое ингибирование, так и аллостерическую активацию рецепторного аппарата эпителия конъюнктивы. Принимая во внимание факт облегчённого пиноцитоза пегилированных ферментов, можно предполагать и наличие для них внутриклеточных фармакологических мишеней. Данное экспериментальное исследование не может дать однозначных ответов о механизмах влияния ИмГд и ИмСб на пролиферативную активность и жизнеспособность клеток эпителия конъюнктивы, но полученные данные демонстрируют позитивное влияние ИмГд на пролиферативную активность клеток эпителия конъюнктивы и дозозависимое негативное влияние ИмСб.

Необходимо отметить и то обстоятельство, что методология эксперимента на приборе xCELLigence System не позволяет сделать точных выводов об истинном влиянии тестируемых ферментных препаратов на жизнеспособность клеток и их последующую пролиферативную активность. Между тем, очевидно, что ферментные препараты изменяют химическое микроокружение. В условиях данного эксперимента модификация касается ЭТС. Можно предположить, что ограничение пролиферативной активности эпителиальных клеток гиалуронидазой является одним из механизмов предупреждения патологического разрастания тканей с последующим рубцеванием, например, после их травматического повреждения. Это отчасти согласуется с тем обстоятельством, что в современной клинической практике подкожное введение лекарственного препарата Лидаза на основе гиалуронидазы позиционируется, как способ воздействия на рубцово-измененные ткани (РУ №: P N000820/01 от 29.05.09).

Нами фактически установлен феномен возможности управления пролиферативной активностью эпителия конъюнктивы с помощью дозозависимого контакта клеток с иммобилизированной гиалуронидазой. При этом в четырёхкратном диапазоне концентрации ИмГд от 37 до 150 ед/мл цитотоксических эффектов не отмечается.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. S.-H. Lv, S.-F. Rong, B.-G. Cai, S.-M. Guan, Q.-Q. Li. Property and current clinical applications of mammal hyaluronidase. European Review for

Medical and Pharmacological Sciences. 2015; 19: 3968-3976.

2. Atkinson W.S. Use of Hyaluronidase With Local Anesthesia in Ophthalmology; Preliminary Report. Arch Ophthal 1949 Nov; 42 (5): 628-33. doi: 10.1001/archopht.1949.00900050638012.

3. Шмырева В.Ф., Иванова А.С., Федоров А.А., Петров С.Ю., Макарова А.С. Медико-биологическое исследование лонгидазы. Часть 1. Глаукома. 2011; 4: 5-10.

4. Zhi-Liang W1, Wo-Dong S, Min L, Xiao-Ping B, Jin J. Pharmacologic vitreolysis with plasmin and hyaluronidase in diabetic rats. Retina. 2009 Feb; 29(2): 269-74. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181923ff0.

5. Kang SW1, Hyung SM, Choi MY, Lee J. Induction of vitreolysis and vitreous detachment with hyaluronidase and perfluoropropane gas. Korean J Ophthalmol. 1995 Dec; 9(2): 69-78. doi: 10.3341/kjo.1995.9.2.69.

6. Puchalska-Niedbał L., Millo B. Efficacy of hyaluronidaze in reducing vitreous opacites-preliminary report. Klin Oczna. 2002; 104(2): 135-7 [In Polish]

7. Мадонов П.Г., Мишенина С.В., Киншт Д.Н., Кихтенко Н.В. Таргетная фармакодинамика субтилизинов. Сибирский научный медицинский журнал. 2016; 46: 15-24.

8. Гндоян И.А. Комбинированное лечение (лазерное и ферментативное) послеоперационного гемофтальма. Вестник ВолГМУ. 2012; 1(41): 48-51.

9. Белоусова Н.Ю. Патофизиологическое обоснование применения препарата тромбовазим в комплексной терапии воспалительных осложнений в хирургии катаракты. дис. канд. мед. наук: 14.03.03/Ю.Н. Белоусова. Н. Новгород. 2011; 160с.

10. Гндоян И.А. Применение фибринолитического препарата «тромбовазим» в лечении фибриноидного синдрома после экстракции катаракты. Вестник ВолгГМУ. 2012; 2(42): 28-32.

11. Гндоян И.А. Профилактика фиброза путей оттока после синустрабекулэктомии при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) [Текст] И.А. Гндоян, А.В. Петраевский. Съезд офтальмологов России, 10-й: Сб. науч. материалов. М.: Офтальмология. 2015; 78.

References

1. S.-H. Lv, S.-F. Rong, B.-G. Cai, S.-M. Guan, Q.-Q. Li. Property and current clinical applications of mammal hyaluronidase. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2015; 19: 3968-3976.

2. Atkinson W.S. Use of Hyaluronidase With Local Anesthesia in Ophthalmology; Preliminary Report. Arch Ophthal 1949 Nov; 42 (5): 628-33. doi: 10.1001/archopht.1949.00900050638012.

3. Shmyreva V.F., Ivanova A.S., Fedorov A.A., Petrov S.Y., Makarova A.S. Medico-biological study of longidase. Part 1. Glaucoma. 2011; 4: 5-10. [In Russ.]

4. Zhi-Liang W1, Wo-Dong S, Min L, Xiao-Ping B, Jin J. Pharmacologic vitreolysis with plasmin and hyaluronidase in diabetic rats. Retina. 2009 Feb; 29(2): 269-74. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181923ff0.

5. Kang SW1, Hyung SM, Choi MY, Lee J. Induction of vitreolysis and vitreous detachment with hyaluronidase and perfluoropropane gas. Korean J Ophthalmol. 1995 Dec; 9(2): 69-78. doi: 10.3341/kjo.1995.9.2.69.

6. Puchalska-Niedbał L., Millo B. Efficacy of hyaluronidaze in reducing vitreous opacites-preliminary report. Klin Oczna. 2002; 104(2): 135-7 [In Polish].

7. Madonov P.G., Mishenina S.V., Kinsht D.N., Kikhtenko N.V. Target pharmacodynamics of subtilisin. Siberian Scientific Medical Journal. 2016; 46: 15-24 [In Russ.]

8. Gndoyan I.A. Combined treatment (laser and enzymatic) of postoperative hemophthalmos. Bulletin of VolGMU. 2012; 1(41): 48-51 [In Russ.]

9. Belousova N.Y. Pathophysiological justification of thrombovazim in complex therapy of inflammatory complications in cataract surgery. Ph: 14.03.03/ Y.N. Belousova. N. Novgorod. 2011; 160p. [In Russ.]

10. Gndoyan I.A. Application of fibrinolytic drug "thrombovasim" in treatment of fibrinoid syndrome after cataract extraction. Vestnik VolgGMU. 2012; 2(42): 28-32 [In Russ.]

11. Gndoyan I.A. Prevention of outflow pathway fibrosis after sinustrabeculectomy in primary open angle glaucoma (POAG) [Text] Gndoyan I.A., Petraevsky A.V. Congress of ophthalmologists of Russia, 10-th: Collection of scientific materials. Moscow: Ophthalmology. 2015; 78. [In Russ.]

Список авторов, роль: (проведение экспериментальных работ – ПЭР; написание статьи – НС; редактирование статьи - РС; оформление статьи – ОС.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Забанова Виктория Евгеньевна, ассистент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России,
г. Новосибирск.
630091, г. Новосибирск, Красный проспект 52.
E-mail: vikazabanova@gmail.com
ORCID: 0000-0001-9879-8986
проведение экспериментальных работ – ПЭР, оформление статьи – ОС

Информация об авторах

Фурсова Анжелла Жановна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, ведущий

научный сотрудник ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Новосибирск
E-mail: anzhellafursova@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-6311-5452
написание статьи – НС; редактирование статьи - РС

Бондаренко Наталья Анатольевна, к.б.н., научный сотрудник лаборатории фармакологического моделирования и скрининга биоактивных молекул «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Новосибирск
E-mail: bond802888@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-8443-656X
проведение экспериментальных работ – ПЭР, оформление статьи – ОС

Ершов Константин Игоревич, к.б.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, научный сотрудник лаборатории фармацевтических технологий «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»», г. Новосибирск
E-mail: Ershov_k@bk.ru
ORCID: 0000-0003-41399-0360
проведение экспериментальных работ – ПЭР

Лякишева Кристина Сергеевна, младший научный сотрудник лаборатории экспериментальной и клинической фармакологии «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «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
проведение экспериментальных работ – ПЭР, оформление статьи – ОС

Мадонов Павел Геннадьевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии, клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, руководитель отдела экспериментальной фармакологии «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБНУ «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
написание статьи – НС; редактирование статьи - РС

Поступила в редакцию *04.08.2022*
Принята к публикации *17.09.2022*

Для цитирования: Забанова В.Е., Фурсова А.Ж., Бондаренко Н.А., Ершов К.И., Лякишева К.С., Мадонов П.Г. Изучение параметров цитотоксичности и пролиферативной активности клеток конъюнктивы человека под влиянием иммобилизированных ферментов гиалуронидазы и субтилизина. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 13-19.

Citation: Zabanova V.E., Fursova A.Zh., Bondarenko N.A., Ershov K.I., Lyakisheva K.S., Madonov P.G. Study of the parameters of cytotoxicity and proliferative activity of human conjunctival cells under the influence of immobilized hyaluronidase and subtilisin enzymes. *Bulletin of Medical Science.* 2022;3(27): 13-19. (In Russ.)

УДК 616.12-008.313.3:616.-008.331.4
DOI 10.31684/25418475_2022_3_20

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ ГИПОТОНИИ У ПАЦИЕНТОВ С ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Антропова О.Н., Дехарь В.В., Карташова М.А., Кольцова И.В.

Целью исследования было оценить частоту ортостатической гипотонии (ОГ) у лиц с фибрилляцией предсердий (ФП) и выявить ее значение для состояния органов-мишеней и скорости ходьбы у пациентов с фибрилляцией предсердий. В проспективное одномоментное исследование методом сплошной выборки включены 46 пациентов, находившиеся на стационарном лечении, в диагнозе у которых имелась фибрилляция предсердий, в независимости от этиологии и формы. Средний возраст пациентов составил 66,3±9,0 лет. Большинство пациентов имели пароксизмальную форму ФП (71,7%, 33 человека), у 21,7% выявлена персистирующая форма, у 6,5% - постоянная форма ФП. Из обследованных у 41,3% (19 пациентов) имелись признаки ОГ. При оценке состояния органов-мишеней в группах выявлена большая частота гипертрофии левого желудочка на 32,3% (x^2= 5,148, p=0,024) и атеросклероза сосудов нижних конечностей на 33,6% (x^2= 6,337, p=0,012) у пациентов с ФП, имеющих ОГ, в отличие от лиц без ОГ. Другие признаки поражения органов-мишеней встречались с сопоставимой частотой. Скорость ходьбы (4 метра) у пациентов с ОГ составила - 5,8±0,8 секунд, у пациентов без ОГ - 6,2±0,7 секунды, достоверных различий не выявлено. Скорость ходьбы составила в группе лиц с ОГ 0,69 м/с, в группе пациентов без ОГ 0,65 м/с. Таким образом, ОГ, по-видимому, имеет важное значение, возможно, являясь промежуточной переменной, которая опосредует действие фактической причины, которая независимо влияет на прогноз и может стать новой терапевтической мишенью.

Ключевые слова: *ортостатическая гипотензия, фибрилляция предсердий, вегетативная недостаточность.*

CLINICAL SIGNIFICANCE AND INCIDENCE OF ORTHOSTATIC HYPOTENSION IN PATIENTS WITH ATRIAL FIBRILLATION

Altai State Medical University, Barnaul

Antropova O.N., Dekhar V.V., Kartashova M.A., Koltsova I.V.

The study evaluated the frequency of orthostatic hypotension (OH) in people with atrial fibrillation and revealed its significance for the condition of target organs and walking speed in patients with atrial fibrillation. A total of 46 patients who were hospitalized with atrial fibrillation, regardless of etiology and form, were included in a single-sample prospective study using continuous sampling. The mean age of the patients was 66.3±9.0 years. Most of the patients had paroxysmal form of AF (71.7%, 33 patients), 21.7% had persistent form, and 6.5% had the permanent form of AF.

Of those examined, 41.3% (19 patients) had signs of OH. The evaluation of the state of the target organ between the groups revealed a higher frequency of left ventricular hypertrophy by 32.3% (x^2= 5.148, p=0.024) and lower limb vascular atherosclerosis by 33.6% (x^2= 6.337, p=0.012) in patients with AF who have OH as opposed to those without OH. Other signs of target organ lesions occurred with comparable frequency. The walking speed was 0.69 m/s in the group of people with OH and 0.65 m/s in the group of patients without OH. Therefore, OH appears to be important, perhaps as an intermediate variable that mediates an actual cause that independently affects the prognosis and can become a new therapeutic target.

Keywords: *orthostatic hypotension, atrial fibrillation, autonomic insufficiency.*

Ортостатическая гипотензия (ОГ) является распространенным сердечно-сосудистым расстройством, клиническое значение которого все чаще признается как причина ухудшения качества жизни и потенциально худшего прогноза. Ортостатическая гипотензия широко изучалась, сообщалось о многочисленных ассоциациях с неблагоприятными событиями, ОГ рассматривалась как установленный маркер ухудшения прогноза [1]. Несколько исследований продемонстрировали значительную связь между ОГ и артериальной гипертонией, старением, сахарным диабетом и заболеванием почек, другими возможными факторами риска являются применение специфических лекарственных препаратов (в основном анти-

гипертензивных и антидепрессантов), полипрагмазия в целом, наличие множественных сопутствующих заболеваний и нарушение физической активности [2].

Что касается прогностической роли ОГ, крупные проспективные исследования и метаанализы продемонстрировали взаимосвязь между ОГ и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами, такими как ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, инсульты, хроническая болезнь почек, и венозная тромбоэмболия. Связь между ФП (фибрилляцией предсердий) и ОГ представляется логичной, однако, влияние ОГ на развитие ФП не определено [3].

Целью исследования было оценить частоту ортостатической гипотонии у лиц с фибрилляцией предсердий и выявить ее значение для состояния органов-мишеней и скорости ходьбы у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Материалы и методы

В проспективное одномоментное исследование методом сплошной выборки включены 46 пациентов, находившиеся на стационарном лечении, в диагнозе у которых имелась фибрилляция предсердий, в независимости от этиологии и формы. Средний возраст пациентов составил 66,3±9,0 лет. По форме фибрилляции предсердий было следующее распределение: пароксизмальная - 71,7% (33 человека), персистирующая у 21,7%, у 6,5% - постоянная форма ФП. У 100% больных поставлен диагноз АГ.

У каждого пациента был изучен анамнез жизни и заболевания, где особенно было принято во внимание наличие в анамнезе падений, синкопальных состояний, наличие симптоматической гипотонии, а также инфарктов миокарда, транзиторной ишемической атаки или инсульта и хронической сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса.

Измерение АД осуществлялось на обеих руках последовательно осциллометрическим автоматическим тонометром «OMRON M2 Basic». Ортостатическая гипотония диагностировалась при устойчивом снижении систолического АД ≥ 20 мм рт. ст. и более или диастолического АД ≥ 10 мм рт. ст. и более в сравнении с исходным или падением систолического АД <90 мм рт. ст. на протяжении 3 минут после перехода пациента из положения лежа в вертикальное положение (положение стоя).

У исследуемых лиц было изучено состояние органов-мишеней. Был оценен лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), как соотношение систолического артериального давления (САД), измеренного на лодыжке и плече. При ЛПИ менее 0,9 определялось наличие атеросклеротического поражения сосудов артерии нижних конечностей. Количественное определение креатинина крови проводилось путем кинетического колориметрического анализа, основанного на реакции Jaffe, тест основан на реакции креатинина с пикратом натрия и формированием красного комплекса. СКФ рассчитывалась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) по уровню креатинина. Количественное определение альбумина в моче проводилось иммунотурбидиметрическим методом на основе реакции антител к антиальбумину с антигеном в образце мочи с образованием комплекса антиген-антитело и последующей агглютинации. Оценка микроальбуминурии производилась с учетом суточного количества выделенной мочи пациента, за пороговые значения микроальбуминурии принимались показатели 30-300 мг/24 часа.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась с помощью ультразвукового аппарата EnVisor C фирмы Philips (Голландия) датчиком частотой 3,5 МГц по стандартной методике и из стандартных доступов, при этом пациент в спокойном состоянии лежал на левом боку. Проводилось вычисление индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ): к показателю роста (ИММЛЖ/рост, г/м) и к показателю площади поверхности тела (ИММЛЖ/м2). Эхокардиографическими критериями гипертрофии левого желудочка у лиц с нормальной массой тела были ИММЛЖ/ППТ более 115 г/м2 у мужчин, более 95 г/м2 у женщин. Для лиц с избыточным весом и ожирением применялись критерии ИММЛЖ/рост: более 50 г/м у мужчин, более 47 г/м у женщин.

Определена скорость ходьбы в тесте ходьбы на 4 метра, результат теста менее 0,8 м/с расценивался как снижение мышечной функции.

Также анализу была подвержена гипотензивная медикаментозная терапия, которая принималась пациентом на амбулаторном и стационарном этапах. При анализе фармакотерапии обнаружено, что 15,2% (7 пациентов) получали антигипертензивную монотерапию, 36,9% (17 человек) – комбинацию 2/3 препаратов, остальные 47,8% - более 3 антигипертензивных препаратов.

Использована статистическая обработка данных с применением программного обеспечения RStudio (версия 1.2.5001 – © 2009-2019 RStudio, Inc., USA, URL https://www.rstudio.com/) на языке R (версии 3.6.1, URL https://www.R-project.org/). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости 0.05, т.е. различие считалось статистически значимым при достигнутом уровне $p < 0.05$.

Результаты исследования и обсуждение

Из включенных больных у 41,3% (19 пациентов) имелись признаки ОГ. Клиническая характеристика пациентов в зависимости от наличия

ОГ представлена в таблице 1. Средний возраст в группах был сопоставим, большинство пациентов имели пароксизмальную форму ФП, только у лиц с ОГ в 15,7% имелась постоянная форма ФП. При анализе медикаментозной терапии оказалось, что пациенты с ОГ чаще в 2,5 раза (x^2= 8,674, p=0,004) получают комбинацию четырех антигипертензивных препаратов.

Таблица 1

Характеристика больных с ФП

Показатель	ОГ, n=19	ОГ «-», n=27
Возраст, M+m	67,5 + 5,9	65,6 +10,4
Пароксизмальная форма, n (%)	12 (63,1)	21 (77,8)
Персистирующая форма, n (%)	4 (21,1)	6 (22,2)
Постоянная форма, n (%)	3 (15,7)	0
ТИА/инсульт, %	5 (26,3)	0
ИМ, %	4 (21,1)	3 (11,1)
ФВ (фракция выброса) <40%	2 (10,5)	4 (14,8)
Один гипотензивный препарат	1 (5,3)	6 (22,2)
Комбинация из двух гипотензивных препаратов, %	1 (5,3)	6 (22,2)
Комбинация из трех гипотензивных препаратов, %	3 (15,8)	7 (25,9)
Комбинация из четырех гипотензивных препаратов, %	14 (73,7)	8 (29,6)

При оценке состояния органов-мишеней в группах выявлена большая частота гипертрофии левого желудочка на 32,3 % (x^2= 5,148, p=0,024) и атеросклероза сосудов нижних конечностей на 33,6% (x^2= 6,337, p=0,012) у пациентов с ФП, имеющих ОГ, в отличие от лиц без ОГ. Другие признаки поражения органов-мишеней встречались с сопоставимой частотой (рисунок 1).

Ортостатическая гипотензия, из-за склонности к гипоперфузии вызывает частые эпизоды ишемии миокарда, головного мозга и почек, что в долгосрочной перспективе может привести к необратимому повреждению [4]. Более того, ОГ способствует увеличению вариабельности АД, которая считается фактором риска повреждения органов-мишеней и неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов [5]. Продолжительные и повторяющиеся ортостатические реакции могут привести к повышению активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что вызывает вазоконстрикцию, протромботическое состояние, ускоряет атеросклероз [6]. Аналогичным образом, ОГ связана с повышенной активностью эндотелина и вазопрессина, которые вызывают вазоконстрикцию и могут способствовать развитию атеротромбоза. Кроме того, вегетативная дисфункция, часто присутствующая при ОГ, может привести к хронически повышенной симпатической активности, что связано с ремоделированием сердца [7,8]. И хотя наше исследование показало лишь тенденцию в большой артериальной жесткости у пациентов с ФП и ОГ, можно предполагать, что этот факт может опосредовать связь между ОГ и неблагоприятными исходами [8].

В ряде исследований было показано, что объем ходьбы (МЕТ-часов в неделю) обратно пропорционален заболеваемости ишемической болезнью сердца, сердечно-сосудистыми заболеваниями и сердечно-сосудистой и общей смертностью у пожилых женщин. Интересно, у людей с более быстрым темпом ходьбы прослеживался более низкий риск сердечно-сосудистых заболеваний, сердечно-сосудистой смертности и смертности от всех причин. J.E. Manson и соавт. обнаружили, что среди 73 743 женщин в постменопаузе в возрасте 50–79 лет темп ходьбы был связан со снижением частоты сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от дозы [9]. В ходе 40-летнего наблюдения за исследованием Уайтхолла, в котором приняли участие 6981 британский государственный служащий, сравнили медленный темп ходьбы с высоким темпом ходьбы и обнаружили снижение риска всех причин, ишемической болезни сердца и общей смертности от рака [10].

Скорость ходьбы (4 метра) у пациентов с ОГ составила - 5,8±0,8 секунд, у пациентов без ОГ - 6,2±0,7 секунды, достоверных различий не выявлено. Скорость ходьбы составила в группе лиц с ОГ 0,69 м/с, в группе пациентов без ОГ 0,65 м/с.

Выводы

ОГ может служить маркером слабости, ухудшения состояния и повышенного бремя болезней, которые способствуют худшему прогнозу. Результаты исследования демонстрируют, что скорость ходьбы, как и ее продолжительность, оказывают влияние на риск развития ХСН. Была выявлена сильная обратная зависимость

между темпом ходьбы и общим риском развития ХСН (ОР = 0.73, 95% ДИ [0.65, 0.83] средний/низкий темп; HR = 0.66, 95%CI [0.56, 0.78] высокий/низкий темп). Подобные результаты были получены при анализе риска декомпенсации ХСН у пациентов с ХСН с сохранной и сниженной ФВ.

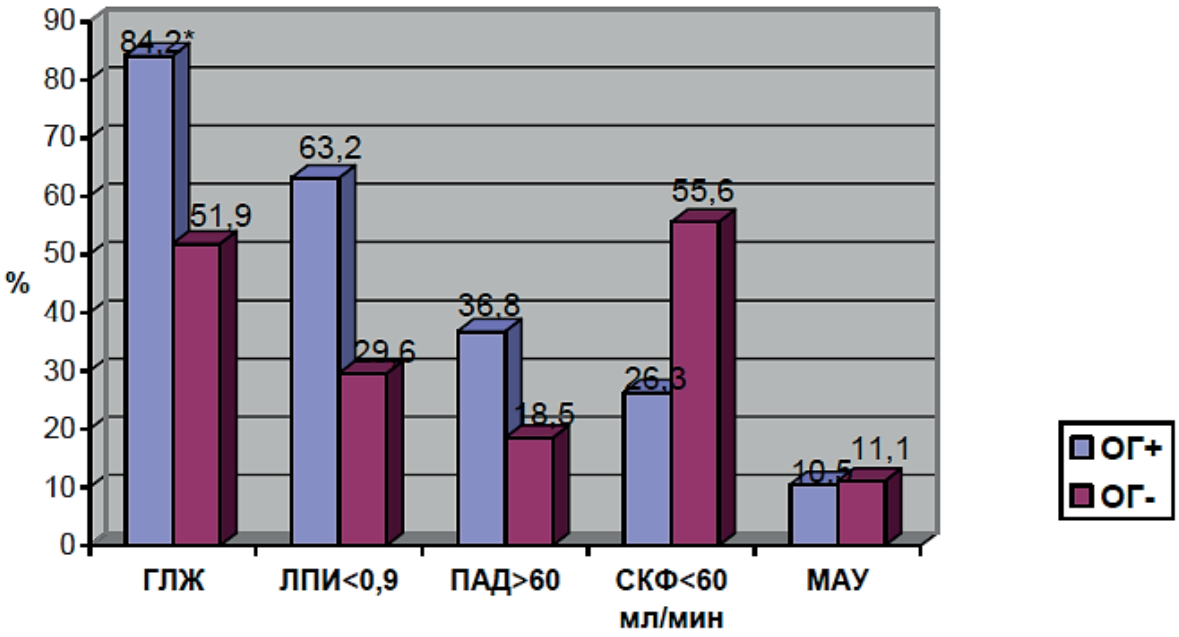


Рисунок 1. Частота поражения органов-мишеней у лиц с ФП

Таким образом, ОГ, по-видимому, имеет важное значение, возможно, являясь промежуточной переменной, которая опосредует действие фактической причины, которая независимо влияет на прогноз и может стать новой терапевтической мишенью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Magkas N., Tsioufis C., Thomopoulos C. et al. How to cite this article: Orthostatic hypotension: From pathophysiology to clinical applications and therapeutic considerations / J Clin Hypertens. 2019; 21:546–554. doi.:10.1111/jch.13521.

2. Prasitlumkum N., Kewcharoen J.,, Angsubhakorn N. Et al. Orthostatic hypotension is associated with new-onset atrial fibrillation: Systemic review and meta-analysis | Indian Heart Journal 71 (2019) 320e327 doi.:10.1016/j.ihj.2019.07.009/

3. Fedorowski F., Hedblad B., Engstro G. et al. Orthostatic hypotension and long-termincidence of atrial fibrillation / Journal of Internal Medicine 2010. 268; 383–389 doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02261.

4. Xin W., Lin Z., Mi S. Orthostatic hypotension and mortality risk: a meta-analysis of cohort studies / Heart. 2014; 100(5):406-413.29.

5. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) /Eur Heart J. 2013;34(28):2159-2219.

6. Grote K., Drexler H., Schieffer B. Renin-angiotensin system and atherosclerosis. /Nephrol Dial Transplant. 2004; 19(4):770-773.

7. Ricci F., Fedorowski A., Radico F. et al. Cardiovascular morbidity and mortality related to orthostatic hypotension: a meta-analysis of prospective observational studies./Eur Heart J. 2015;36(25):1609-1617.

8. Parati G., Ochoa J.E., Bilo G. Blood pressure variability, cardiovascular risk, and risk for renal disease progression./ Curr Hypertens Rep. 2012;14(5):421-431.

9. Manson J.E., Greenland P., LaCroix A.Z. et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women./N Engl J Med 2002;347:716–25. doi:10.1056/NEJMoa021067

10. Batty G.D., Shipley M.J., Kivimaki M. et al. Walking pace, leisure time physical activity, and resting heart rate in relation to disease-specific mortality in London: 40 years follow-up of the original Whitehall study. An update of our work with professor Jerry N. Morris (1910-2009)./ Ann Epidemiol 2010;20:661–9. doi:10.1016/j.annepidem.2010.03.014.

11. Shibao C., Lipsitz L.A., Biaggioni I. ASH position paper: evaluation and treatment of orthostatic hypotension. / J Clin Hypertens (Greenwich).2013;15(3):147-153.

12. Moafi-Madani Miremad, Xiaochen Lin, Somwail Rasla et al. The association of walking pace and incident heart failure and subtypes among postmenopausal women/ Journal Citation Reports (Clarivate Analytics); Volume 70, Issue 5. P 1299-1609. https://doi.org/10.1111/jgs.17657.

Контактные данные
Автор, ответственный за переписку: Антропова Оксана Николаевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней АГМУ, г. Барнаул.
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Телефон: +7 (3852) 201-279
E-mail: antropovaon@mail.ru

Информация об авторах
Дехарь Василий Васильевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней АГМУ, г. Барнаул.
Карташова Мария Андреевна, клинический ординатор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней АГМУ, г. Барнаул.
Кольцова Ирина Валерьевна, клинический ординатор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней АГМУ, г. Барнаул.

Поступила в редакцию *23.06.2022*
Принята к публикации *11.08.2022*

Для цитирования: Антропова О.Н., Дехарь В.В., Карташова М.А., Кольцова И.В. Клиническое значение и частота встречаемости ортостатической гипотонии у пациентов с фибрилляцией предсердий. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 20-24.

Citation: Antropova O.N., Dekhar V.V., Kartashova M.A., Koltsova I.V. Clinical significance and incidence of orthostatic hypotension in patients with atrial fibrillation. *Bulletin of Medical Science.* 2022;3(27): 20-24. (In Russ.)

УДК 618.39-085:618.33-007:615.825
DOI 10.31684/25418475_2022_3_25

РЕАБИЛИТАЦИЯ ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ВЫНУЖДЕННОГО ПОЗДНЕГО АБОРТА ПРИ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЯХ ПЛОДА, НЕСОВМЕСТИМЫХ С ЖИЗНЬЮ

Омский государственный медицинский университет, г. Омск

Коломбет Е.В., Кравченко Е.Н.

Цель исследования: *разработать комплекс реабилитации женщин после вынужденного аборта при выявленных врожденных аномалиях, несовместимых с жизнью. Материалы и методы: была проведена реабилитация и прегравидарная подготовка 124 пациенткам после аборта при ВАР, несовместимых с жизнью. Обследуемых разделили на две группы: в первую была включена 61 пациентка, им проводилась реабилитация по предложенной трехэтапной схеме, во вторую – 63 женщины. Результаты: были выявлены ранние осложнения после вынужденного аборта у 14,7% пациенток первой группы и у 42,9% (p<0,001) – второй. Отдаленные осложнения развивались в 18% и 41,5% соответственно наблюдаемым группам. Заключение. Предложенная методика проведения подготовки к вынужденному аборту является более эффективной; производство аборта комбинированным способом, является более безопасным.*
Ключевые слова: *поздний аборт, реабилитация после вынужденного аборта, профилактика осложнений аборта.*

REHABILITATION OF WOMEN AFTER FORCED LATE ABORTION WITH CONGENITAL FETAL ANOMALIES INCOMPATIBLE WITH LIFE

Omsk State Medical University, Omsk

Colombet E.V., Kravchenko E.N.

The purpose of the study*: to develop a complex for the rehabilitation of women after forced abortion with identified congenital anomalies that are incompatible with life. Materials and Methods: Rehabilitation and preconception preparation was carried out in 124 post-abortion patients with CM incompatible with life. The subjects were divided into two groups: the first included 61 patients, who underwent rehabilitation according to the proposed three-stage scheme, the second 63 women. Results: Early complications after induced abortion were detected in 14.7% in the patients of the first group and in 42.9% (p<0.001) of the second group. Long-term complications developed in 18% and 41.5%, respectively, of the observed groups. Conclusion. The proposed method for preparing for a forced abortion is more effective, and the production of an abortion in a combined way is safer.*
Keywords: *late abortion, rehabilitation after induced abortion, prevention of abortion complications.*

Вынужденные поздние аборты, выполненные по медицинским показаниям со стороны плода, связанные с врожденными аномалиями (ВАР), выявленными, как правило, при проведении первого и второго скринингов, могут приводить к формированию ранних и отдаленных осложнений, снижающих репродуктивный потенциал женщины в последующем. Следовательно, очень важной является профилактика возможных последствий поздних вынужденных абортов. Это заставляет акушеров-гинекологов искать подходы к альтернативным технологиям позднего прерывания беременности и методам профилактики ранних и поздних последствий. Женщине, которой проведено искусственное прерывание гестации, необходимо планировать последующую беременность, проходить прегравидарную подготовку, чтобы постепенно снижать риск акушерских и перинатальных осложнений [1].

Выделяют ранние (во время проведения аборта — маточные кровотечения и перфорация), отсроченные (в течение первого месяца по завершении аборта — гематометра, эндомиометрит, задержка частей плаценты, воспалительные болезни органов малого таза и другие) и отдаленные (рубцовая деформация наружного зева цервикального канала, гиперпластические изменения в эндометрии, формирование синехий в маточной полости, нарушение функции гипоталамо-гипофизарной оси, депрессивные расстройства) осложнения абортов [2,3].

В последние десятилетия было проведено большое количество исследований по разработке новых технологий безопасных абортов, направленных на снижение риска развития ранних и поздних последствий. Один из часто используемых способов проведения прерывания беременности — медикаментозный аборт в ранних сроках гестации и поздний вынужденный аборт с применением антипрогестинов

(мифепристон) и простагландинов (мизопростол) [4, 5].

В то же время каким безопасным не был бы аборт, он может приводить к психологической травме, травматическим повреждениям и гормональному стрессу, снижению репродуктивного потенциала женщины. Проявление нарушений гипоталамо-гипофизарной функции называют «гормональным ударом», приводящим к нарушениям функции эндокринной системы, которые в свою очередь приводят к нарушениям менструальной функции, формированию гинекологических болезней, создают условия для срыва метаболизма в организме и возникновению метаболического синдрома [3].

В последние годы имеется большой опыт применения гормональных контрацептивных средств с целью предохранения от беременности, в том числе в послеабортном периоде [6]. Немедленное начало контрацепции, включая начало методики до завершения аборта, является удобным вариантом для женщин, обращающихся за медицинской помощью при вынужденном аборте. Инициация гормонального метода контрацепции после аборта и уже в тот же день, что и первая таблетка медикаментозного аборта, является одним из вариантов, если требуется контрацепция [7]. После вынужденного аборта могут развиваться депрессивные настроения. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что меньшее число женщин испытывают изменения в сексуальной функции при применении гормональной контрацепции в отношении общей сексуальной реакции, желания и удовлетворенности отношениями [8]. Гормональная контрацепция является обязательным компонентом реабилитации после позднего вынужденного аборта. Интергравидарный интервал после вынужденного аборта должен составлять 3-6 месяцев [9-12].

Назначение фолиевой кислоты пациенткам, которым выполнен аборт по медицинским показаниям со стороны плода, в частности ВАР, несовместимых с жизнью, не вызывает сомнений и является чрезвычайно необходимым мероприятием в комплексе реабилитации [13-15]. Также после проведения позднего вынужденного аборта могут понадобиться препараты, подавляющие лактацию, среди которых более предпочтительным при наличии галактореи считают агонисты дофамина и препараты, стимулирующие выработку пролактин-ингибирующего фактора [16-17].

Риск после проведения вынужденного позднего аборта связан с развитием не только гинекологических болезней, но и с формированием так называемых нейроэндокринных синдромов, одним из которых является метаболический. Для профилактической цели его развития назначают соблюдение принципов правильного питания и рациональных методик физической нагрузки, снижение гиподинамии. Кроме того, в комплекс дополнительных реабилитационных мероприятий при развитии поздних осложнений и отдаленных последствий включают физиотерапевтические методы воздействия. Большую роль в охране репродуктивного здоровья имеют психотерапия и применение физических факторов в послеабортном периоде, которые могут применяться с целью предупреждения развития осложнений, при их формировании – с лечебной целью, в отдаленном периоде с целью сохранения репродуктивного потенциала женщины [18,19].

Цель исследования: разработать комплекс реабилитации женщин после вынужденного аборта при выявленных врожденных аномалиях, несовместимых с жизнью.

Материалы и методы

Была проведена реабилитация и прегравидарная подготовка 124 пациенткам после аборта при ВАР, несовместимых с жизнью. Обследуемых разделили на две группы: в первую была включена 61 пациентка, им проводилась реабилитация по предложенной трехэтапной схеме. Реабилитация проводилась в Омском городском клиническом перинатальном центре. Предложенная реабилитация после аборта содержала следующие моменты: до выполнения аборта, заключающаяся в более тщательном обследовании женщин с патологическими белями, в том числе на инфекции, передаваемые половым путем и их лечении при подтверждении; применение комбинированного способа прерывания беременности при позднем аборте [4-5], с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве средств, облегчающих боли; после аборта назначались подавление лактации и гормональная послеабортная контрацепция на 3 месяца и дополнительное обследование для выявления возможных причин ВАР плода с целью вынашивания последующей беременности. Всем пациенткам, включенным в исследование, имеющим мотивацию на проведение реабилитационных мероприятий после аборта, назначалась дотация фолиевой кислоты (400 микрограмм). После аборта при возникших показаниях, пациентки получали консультацию врача физиотерапевта, и им назначались в соответствии с развитием ранних и отдаленных осложнений аборта: магнитотерапия, магнитолазерное воздействие, лечение импульсным низкочастотным полем низкой интенсивности. Во вторую группу были включены 63 женщины, которые получали стандартную профилактику осложнений после аборта.

Клиническое обследование беременных до аборта назначалось в соответствии с прика-

зами МЗ РФ. При подозрении на ИППП назначалось обследование с помощью мультиплексного набора реагентов системы «Флороценоз». Эхографическое сканирование проводили в сроке 11-13 недель, скрининг – в 18-20. Ультразвуковое исследование после вынужденного аборта проводили на 3 сутки с оценкой формы, контуров, длины, ширины, толщины, объема, эхоструктуры и состояния полости матки. При формировании отдаленных осложнений наблюдение за пациенткой продляли и проводили лечение в соответствии с клиническими рекомендациями. Статистическая обработка материала проводилась с использованием известных методов медицинской статистики: анализа четырехпольной таблицы (критерий хи-квадрат).

Результаты и обсуждение

В обеих исследовательских группах были выявлены осложнения во время проведения аборта и после его производства. Преждевременная отслойка плаценты при использовании больших доз прогестинов и простагландинов выявлены в первой группе в 1 наблюдении и у 5 беременных второй группы (таблица 1). Кровотечение в раннем послеабортном периоде развилось у 2 (3,2%) пациенток первой группы и у 3 (4,7%) – второй. Эндомиометрит после позднего аборта сформировался в 3,2% наблюдений первой группы и в 6,3% второй группы.

Таблица 1

Ранние осложнения после вынужденного аборта

Группа	Осложнения, n – %						
	Отслойка плаценты	Кровотечения после аборта	Эндомиометрит	Субинволюция	Гематометра	Разрывы мягких тканей	Всего
Первая (n = 61)	1 – 1,6	2 – 3 ,2	2 – 3 ,2	2 – 3 ,2	1 – 1,6	1 – 1,6	9 – 14,7
Вторая (n = 63)	5 – 7,9	3 – 4,7%	4 – 6,3%	5 – 7,9	5 – 7,9	5 – 7,9	27 – 42,9
p	0,103	0,675	0,426	0,262	0,103	0,103	< 0,001

Субинволюция матки диагностирована в 3,2% и 7,9% соответственно исследовательским группам. Гематометра выявлена в 1 (1,6%) случае первой группы и 5 (7,9%) второй. Разрыв мягких тканей был выявлен в виде разрыва шейки матки одной наблюдаемой первой группы и 5 (7,9%) – второй. Всего было ранних осложнений после вынужденного аборта у 14,7% пациенток и у 42,9% (p<0,001) соответственно наблюдаемым группам, следовательно, методика проведения подготовки к вынужденному аборту является более эффективной, производство аборта комбинированным способом является более безопасным.

Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (ГГЯС), проявляющаяся нарушениями менструальной функции и аномальными маточными кровотечениями (АМК), диагностирована в 1,6% наблюдений первой группы и в 6,3% – второй (таблица 2). Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), проявляющиеся чаще полипом эндометрия, определены в 1 случае первой группы и в 3 (4,7%) второй. Галакторея и гиперпролактинемия выявлены у 3,2% пациенток первой группы и у 9,5% – второй. Доброкачественная дисплазия молочной железы (ДДМЖ) диагностирована в 3,2% случаев первой группы и в 7,9% второй. Хронический эндометрит (ХЭ) сформировался в 1,6% наблюдений первой группы и в 6,3% - второй. Метаболический синдром (МС) с развитием инсулинорезистентности и гиперинсулинемии развился у 3,2% женщин первой группы и у 6,3% второй группы. Всего отдаленные осложнения после вынужденного аборта развивались в 18% наблюдений первой группы и в 41,5% второй.

Следовательно, методика подготовки к позднему аборту, комбинированный метод его производства и ведение послеабортного периода, предложенные нами, являются более эффективными, чем использование традиционных методик. Предложенная реабилитация, заключающаяся в более расширенном обследовании перед проведением вынужденного аборта, а именно обследование на инфекции, передаваемые половым путем, комбинированный метод выполнения позднего аборта, заключающийся в использовании подготовки ламинариями и применение меньших доз прогестерона и простагландинов, способствующих уменьшению побочных эффектов и повышающих комплаентность их применения, использование гормональной контрацепции с момента производства аборта, с подавлением лактации, дотацией фолиевой кислоты, использование физиотерапевтических методов лечения при возникших осложнениях, приводит к снижению числа ранних и поздних осложнений, повышению репродуктивного потенциала женщины.

Таблица 2

Отдаленные осложнения после вынужденного аборта

Группа	Осложнения, n – %						
	АМК	ГПЭ	Галакторея	ДДМЖ	ХЭ	МС	Всего
В1 (n = 30)	1 – 1,6	1 – 1,6	2 – 3 ,2	2 – 3 ,2	1 – 1,6	2 – 3 ,2	11 – 18,0
В2 (n = 30)	4 – 6,3%	3 – 4,7%	6 – 9,5	5 – 7,9	4 – 6,3%	4 – 6,3	26 – 41,3
p	0,183	0,326	0,158	0,262	0,183	0,426	< 0,005

Заключение

Ведение женщин после вынужденного аборта по показаниям плода, связанного с врожденными аномалиями, выявляемыми при втором скрининге, не должно заключаться только традиционной подготовкой и стандартным лечением сформировавшихся осложнений, но и включать некоторые моменты предложенной реабилитации, перетекающей в прегравидарную подготовку с целью благополучного вынашивания и благоприятных исходов для матери и плода при последующей за вынужденным поздним абортом беременности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Галущенко Е.М., Петров Ю.А., Арндт И.Г. Медикаментозный аборт и контрацепция после него. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019; 4: 204-208.

2. Олина А.А., Метелева Т.А. Гормональная контрацепция: алгоритм выбора. РМЖ. Мать и дитя. 2019; 2(2): 76-82.

3. Серов В.Н. Гормональная контрацепция как метод реабилитации после аборта. Гинекология. 2010; 12(2): 26-28.

4. Кравченко Е. Н., Коломбет Е.В. Поздний индуцированный аборт при врожденных пороках развития плода, несовместимых с жизнью. Гинекология. 2016; 18 (5): 44-49.

5. Кравченко Е.Н., Коломбет Е.В., Куклина Л.В. Современные аспекты прерывания беременности в поздние сроки. Мать и дитя в Кузбассе. 2016; 1: 9-13.

6. Regidor, Pedro-Antonio. "The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments." Oncotarget vol. 9,77 34628-34638. 2 Oct. 2018, doi:10.18632/oncotarget.26015

7. Kim, Caron et al. "Systemic hormonal contraception initiation after abortion: A systematic review and meta-analysis." Contraception vol. 103,5 (2021): 291-304. doi:10.1016/j.contraception.2021.01.017

8. Both, Stephanie et al. "Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM)." The journal of sexual medicine vol. 16, 11 (2019): 1681-1695. doi:10.1016/j.jsxm.2019.08.005

9. Кравченко Е.Н. Мордык А.В., Валеева Г.А., Пузырева Л.В. Аспекты прерывания беременности у женщин с активным туберкулезом легких Акушерство и гинекология. 2014; 8: 100-105.

10. Кравченко Е.Н. Реабилитация женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития плода / Е.Н. Кравченко, Е. В. Коломбет. Лечащий врач. 2016; 8: 60.

11. WongLF, SchliepKC, SilverRM, etal. The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss. AmJObstetGynecol. 2015;212(3): 375.e1

12. Кравченко Е.Н., Мордык А.В., Валеева Г.А., Пузырева Л.В. Аспекты прерывания беременности у женщин с активным туберкулезом легких Акушерство и гинекология. 2014; 8: 100-105.

13. Демидова М.А., Малыгин А.С. Фолаты и репродуктивное здоровье женщин: современный взгляд на проблему. Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2021; 9-3 (33): 29-34.

14. Камилова И.К., Миклин О.П., Гудзь О.В., Зинченко А.А., Зоркин Е.К. Коррекция фолатных нарушений в преконцепционной подготовке в РФ. Таврический медико-биологический вестник. 2019; 22(2): 90-96.

15. Романов А.Ю., Долгушина Н.В. Фолиевая кислота, прегравидарная подготовка и беременность: современные аспекты. Медицинский совет. 2021; 3: 50-53.

16. Клецова М.И., Чурилов А.В., Свиридова В.В., Джеломанова С.А. Оптимизация лечения невынашивания у женщин с исходной гиперпролактинемией. Вестник гигиены и эпидемиологии. 2019; 23(3): 245-246.

17. Семенова К.А., Бучнева Н.В. Гиперпролактинемия и ее лечение. Наука и мир. 2018; 4-2 (56): 63-65.

18. Ипатова М.В., Маланова Т.Б., Кубицкая Ю.В. Современная физиотерапия в профилактике и лечении осложнений после искусствен-

ного прерывания беременности в I триместре. Гинекология. 2015; 17(2): 81-84.

19. Кривчик Г.В., Кравченко Е.Н., Куклина Л.В., Коломбет Е.В. Прегравидарная подготовка женщин после позднего индуцированного аборта при врожденных пороках развития. Мать и дитя в Кузбассе. 2020; 2 (81): 26-31.

References

1. Galushchenko E.M., Petrov Yu.A., Arndt I.G. Medical abortion and contraception after it. International Journal of Applied and Basic Research. 2019;4: 204-208. (In Russ.)

2. Olina A.A., Meteleva T.A. Hormonal contraception: a selection algorithm. RMJ. Mother and child. 2019; 2(2): 76-82. (In Russ.)

3. Serov V.N. Hormonal contraception as a method of rehabilitation after abortion. Gynecology. 2010; 12(2): 26-28. (In Russ.)

4. Kravchenko E.N., Kolombet E.V. Late induced abortion in congenital fetal malformations incompatible with life. Gynecology. 2016; 18 (5):44-49. (In Russ.)

5. Kravchenko Ye.N., Kolombet Ye.V., Kuklina L.V. Modern aspects of late termination of pregnancy. Mother and Child in Kuzbass. 2016; 1: 9-13. (In Russ.)

6. Regidor, Pedro-Antonio. «The clinical relevance of progestogens in hormonal contraception: Present status and future developments.» Oncotarget vol. 9, 77 34628-34638. 2 Oct. 2018, doi:10.18632/oncotarget.26015

7. Kim, Caron et al. «Systemic hormonal contraception initiation after abortion: A systematic review and meta-analysis.» Contraception vol. 103,5 (2021): 291-304. doi:10.1016/j.contraception.2021.01.017

8. Both, Stephanie et al. «Hormonal Contraception and Female Sexuality: Position Statements from the European Society of Sexual Medicine (ESSM).» The journal of sexual medicine vol. 16, 11 (2019): 1681-1695. doi:10.1016/j.jsxm.2019.08.005

9. Kravchenko E.N., Mordyk A.V., Valeeva G.A., Puzyreva L.V. Aspects of pregnancy termination in women with active pulmonary tuberculosis Obstetrics and Gynecology. 2014; 8: 100-105. (In Russ.)

10. Kravchenko E.N. Rehabilitation of women after late induced abortion for congenital fetal malformations. E.N. Kravchenko, E.V. Kolombet. Treating Physician. 2016; 8: 60. (In Russ.)

11. Wong L.F., Schliep K.C., Silver R.M., et al. The effect of a very short interpregnancy interval and pregnancy outcomes following a previous pregnancy loss. AmJObstetGynecol. 2015;212(3):375.e1

12. Kravchenko E.N., Mordyk A.V., Valeeva G.A., Puzyreva L.V. Aspects of pregnancy termination in women with active pulmonary tuberculosis Obstetrics and Gynecology. 2014; 8: 100-105. (In Russ.)

13. Demidova M.A., Malygin A.S. Folates and the reproductive health of women: a modern view of the problem. Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Teaching. 2021; 9-3 (33): 29-34. (In Russ.)

14. Kamilova I.K., Miklin O.P., Gudz O.V., Zinchenko A.A., Zorkin E.K. The correction of folate disorders in preconceptional preparation in the Russian Federation. Tavrichesky medicobiologichesky vestnik. 2019; 22(2): 90-96. (In Russ.)

15. Romanov A.Y., Dolgushina N.V. Folic acid, prenatal preparation and pregnancy: current aspects. Medical Advice. 2021; 3: 50-53. (In Russ.)

16. Kletsova M.I., Churilov A.V., Sviridova V.V., Dzhelomanova S.A. Optimization of the treatment of nonpregnancy in women with baseline hyperprolactinemia. Bulletin of hygiene and epidemiology. 2019; 23(3): 245-246. (In Russ.)

17. Semenova K.A., Buchneva N.V. Hyperprolactinemia and its treatment. Science and the world. 2018; 4-2 (56): 63-65. (In Russ.)

18. Ipatova M.V., Malanova T.B., Kubitskaya S.V. Modern physiotherapy in the prevention and treatment of complications after artificial termination of pregnancy in the first trimester. Gynecology. 2015; 17(2): 81-84. (In Russ.)

19. Krivchik G.V., Kravchenko E.N., Kuklina L.V., Kolombet E.V. Pre-vitro preparation of women after late induced abortion for congenital malformations. Mother and Child in Kuzbass. 2020; 2 (81): 26-31. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Коломбет Екатерина Валерьевна, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, г. Омск. 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.
Тел.: 83812230293
E-mail: katkolombet@yandex.ru

Информация об авторах

Кравченко Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ. 644043, г. Омск, ул. Ленина, 12.
Тел.: 8 3812 230293, 8 913 6208162
E-mail: kravchenko.en@mail.ru

Поступила в редакцию *03.07.2022*
Принята к публикации *28.07.2022*

Для цитирования: Коломбет Е.В., Кравченко Е.Н. Реабилитация женщин после вынужденного позднего аборта при врожденных аномалиях плода, несовместимых с жизнью. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 25-29.

Citation: Colombet E.V., Kravchenko E.N. Rehabilitation of women after forced late abortion with congenital fetal anomalies incompatible with life. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 25-29. (In Russ.)

УДК 616.15.5-005.2:616.988
DOI 10.31684/25418475_2022_3_30

СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ. ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург

Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Кобилянская В.А., Смирнова О.А., Папаян Л.П.

Резюме: *Высокая частота тромботических осложнений обусловила широкое применение антикоагулянтной профилактики у пациентов с COVID-19 как в остром периоде, так и после выздоровления. Оценка состояния системы гемостаза и эффективности антитромботической профилактики у пациентов с новой коронавирусной инфекцией является важной задачей. В исследование включено 77 пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой форме. 56% обследованных получали антикоагулянтную профилактику. У пациентов выявлены выраженные нарушения в системе гемостаза, которые сохраняются в течение длительного срока после выписки из стационара. Наличие эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтных изменений гемостаза не зависит от антикоагулянтной профилактики. Снижение эффективности системы протеина С отмечено у обследованных пациентов, не получающих антикоагулянты. Определение индекса коагуляции по параметрам генерации тромбина, подтвердило наличие гиперкоагуляции у пациентов, не получающих антикоагулянты, а у получающих выявило снижение коагуляционного потенциала, отражающее эффективность профилактики.*
Ключевые слова: *гемостаз, COVID-19, генерация тромбина, тромбомодулин, ПОАК.*

ASSESSMENT OF HEMOSTASIS STATE IN PATIENTS AFTER NEW CORONAVIRUS INFECTION. EFFICIENCY OF ANTICOAGULANT PROPHYLAXES

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg

Matvienko O.Yu., Golovina O.G., Kobylanskaya V.A., Smirnova O.A., Papayan L.P.

Summary: *COVID-19 is associated with complications of thrombosis because these patients need anticoagulant prophylaxes. An important task is the evaluation of hemostasis status and the efficiency of anticoagulant prophylaxes. 77 patients were examined after severe and middle severe coronavirus infection. 56% of the patients received anticoagulant prophylaxis. Hypercoagulability and endothelial dysfunction persisted for a long time after the disease despite anticoagulant prophylaxis. The dysfunction of the anticoagulant protein C system was typical for patients without prophylaxes. The thrombin generation test showed hypercoagulability in patients without prophylaxe and a low level of thrombin in patients with prophylaxes.*
Keywords: *hemostasis, COVID-19, thrombin generation, thrombomodulin, DOACA*

Пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, продолжает оставаться глобальной проблемой здравоохранения во всем мире. Несмотря на увеличение доли случаев легкого течения заболевания и снижение числа госпитализаций, количество пациентов, переносящих заболевание в среднетяжелой и тяжелой форме с развитием осложнений, остается достаточно высоким. Известно, что новая коронавирусная инфекция сопровождается выраженными гиперкоагуляционными изменениями системы гемостаза, получившими специфическое название COVID-19-ассоциированной коагулопатии, провоцирующей развитие венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [1, 2]. Частота тромбоза глубоких вен у больных, госпитализированных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 составляет около 13%, а тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) около 8%. Встречаемость ТЭЛА растет до 18% у пациентов, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии [3-4]. Высокая частота развития ВТЭО обусловила широкое применение антикоагулянтной профилактики у пациентов с COVID-19. В связи с тем, что повышенный риск ВТЭО может сохраняться и в периоде реконвалесценции, данная профилактика назначается не только во время госпи-

тализации, но и после выписки из стационара [5]. В амбулаторных условиях предпочтение отдается прямым пероральным антикоагулянтам (ПОАК) в профилактических дозировках. Основная масса исследований, посвященных нарушениям системы гемостаза, сосредоточена на обследовании пациентов в остром периоде коронавирусной инфекции, однако большой интерес представляют также ее изменения, сохраняющиеся после перенесенного заболевания, и влияние на них назначаемой антикоагулянтной профилактики.

Цель: оценить состояние системы гемостаза и эффективность антикоагулянтной профилактики у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, вызванную вирусом SARS-CoV-2, в тяжелой и среднетяжелой форме.

Материалы и методы

Обследовано 77 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в тяжелой и среднетяжелой форме. Срок после перенесенного заболевания до проводимого обследования составлял от 1 до 4 месяцев. В группу вошли 28 мужчин и 49 женщин в возрасте от 24 до 84 лет, медиана возраста составила 59 лет. Контрольную группу составили 68 практически здоровых лиц. Более чем у половины пациентов (65%) имела место значимая сопутствующая патология: гипертоническая болезнь 2–3 ст. (ГБ), ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз, ожирение, сахарный диабет 2-го типа. Наиболее часто при этом встречалась ГБ, в большинстве случаев в сочетании с ИБС, наличие которой отмечалось у 40 пациентов (52%). Больше половины пациентов (56%) получали на момент обследования ПОАК (23 человека получали ривароксабан, 16 – апиксабан, 4 – дабигатран). Остальные пациенты (44%) находились без антикоагулянтной профилактики, треть из них (29%) принимала антиагрегантные препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту. По наличию или отсутствию антикоагулянтной профилактики были выделены две группы пациентов.

Определение общих параметров коагулограммы, таких как индекс активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), протромбиновый тест по Квику (ПТ), концентрация фибриногена, активность фактора VIII (ф.VIII), активность и содержание фактора Виллебранда (ф.В, Аг ф.В), а также активности антитромбина (АТ), протеина С (РС), уровня свободного протеина S (PS) и D-димера проводили на автоматических коагулометрах серии ACL (Instrumentation Laboratory, США) с использованием реактивов HemosIL (Instrumentation Laboratory, США) согласно рекомендациям производителя. Тест генерации тромбина (ТГТ) методом калиброванной автоматизированной тромбинографии, согласно методике, предложенной Hemker H., выполняли в бедной тромбоцитами плазме без добавления тромбомодулина (ТМ-) и с добавлением такового (ТМ+) на планшетном флюориметре (Fluoroscan, ThermoScientific, Финляндия) [7, 8]. В качестве триггера использовали «PPP-reagent +/– ТМ», конечная концентрация тканевого фактора составляла 5 пМ, прокоагулянтных фосфолипидов – 4 мкМ. Добавление в реакционную смесь ТМ позволяет определить чувствительность к ТМ, которая характеризует эффективность работы антикоагулянтной системы протеина С. По результатам ТГТ оценивали количественные показатели: ETP (эндогенный тромбиновый потенциал, нМоль*мин) и Peak (пиковое количество тромбина, нМоль), а также время инициации образования тромбина Lag time (Lag, мин). Чувствительность к ТМ рассчитывали, как процент (%) падения ETP и Peak при добавлении ТМ.

Обработка данных: Для статистической обработки результатов использовали пакет программ Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Анализ нормальности распределения оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Ввиду несимметричного распределения данных, определяли медиану (Me) и межквартильный интервал (Q1-Q3) Для сравнения групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для устранения проблемы множественных сравнений применяли поправку Бонферрони.

Результаты и обсуждение

Параметры коагулограмм пациентов, перенёсших COVID-19, представлены в таблице 1.

Как видно из данных, приведенных в таблице 1, все показатели обеих групп пациентов значимо отличаются от параметров здоровых лиц. При этом достоверные различия между двумя группами больных выявлены только по значениям АПТВ и ПТ, что отражает влияние принимаемых антикоагулянтов на увеличение времени, необходимого для появления первых нитей фибрина при выполнении скрининговых тестов. В результате у больных, получающих ПОАК, отмечается сдвиг данных значений в сторону гипокоагуляции, тогда как у пациентов без антикоагулянтной профилактики наблюдаются незначительные гиперкоагуляционные изменения. Значения остальных параметров в каждой обследованной группе свидетельствуют о выраженном увеличении белков острой фазы, таких как фибриноген, ф. VIII, ф. В, каждый из которых является независимым фактором риска развития тромбоэмболических осложнений [9, 10]. Повышение уровня и активности перечисленных острофазных белков указывает

на сохранение реактивных изменений после перенесенного инфекционного процесса. Высокие значения уровня ф. В (Аг ф. В) являются общепризнанным маркером дисфункции эндотелия [9, 10]. У пациентов, перенесших COVID-19, независимо от приёма антикоагулянтов отмечено значимое повышение данного показателя, что говорит о нарушении функции эндотелия, которое сохраняется, по крайней мере, в течение 1 – 4 месяцев после выписки из стационара. Как известно, развитию эндотелиальной дисфункции сопутствует потеря атромбогенности сосудистой стенки, приводящая к прокоагулянтным изменениям в системе гемостаза, что способствует развитию ВТЭО. Увеличение концентрации D-димера у пациентов с COVID-19 отмечается многочисленными исследователями и рассматривается как важный предиктор неблагоприятного течения заболевания [11]. Как показывают полученные нами результаты, уровень D-димера у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, остаётся выше значений контрольной группы. При этом у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (ГБ, ИБС) данный параметр значимо превышает соответствующие показатели тех пациентов, у которых такие заболевания не отмечены: Me (Q1 – Q3) 160,0 (126,6 – 263,0) против 107,0 (84,0 – 179,5) соответственно (p = 0,0059).

Таблица 1

Показатели коагулограммы пациентов, перенёсших COVID-19, в сравнении со здоровыми лицами (Me, Q1-Q3)

Показатели коагулограммы	**Контрольная группа (n = 68)**	**Пациенты, не получающие ПОАК (n = 34)**	**Пациенты, получающие ПОАК (n = 43)**	**p**
АПТВ	1,03 0,99–1,07	0,9* 0,87–0,97	1,01* 0,91–1,01	0,009
ПТ, %	93,4 91,2-105,4	107,0* 92,2-112,5	90,2* 83,3–98,6	0,0000
ФГ, г/л	2,7 2,5-2,9	3,4* 2,95-3,94	3,11* 2,73–4,03	0,471
ф. VIII, %	104,0 85,0-130,0	159,5* 129,3-185,0	166,0* 131,0–213,3	0,369
ф. В, %	97,0 84,7–110,0	152,5* 120,0–183,8	185,0* 145,0–240,0	0,052
Аг ф. В, %	107,0 95,2–133,5	171,6* 122,3–194,8	197,5* 132,2–210,0	0,208
D-димер, нг/мл	54,0 48,0-85,0	156,0* 98,0-214,0	130,5* 101,3–243,5	0,714

Примечание: * - p <0,025 по сравнению с контрольной группой, p - сравнение двух групп пациентов.

Большое значение в обеспечении гемостатического баланса принадлежит состоянию естественных антикоагулянтов, среди которых наиболее значима эффективность антитромбина и белков системы протеина С. В таблице 2 приведены результаты определения активности антитромбина, протеина С и уровня свободного протеина S.

Таблица 2

Показатели активности и/или уровня естественных антикоагулянтов у пациентов, перенёсших COVID-19, в сравнении со здоровыми лицами (Me, Q1-Q3)

Показатели	**Контрольная группа (n = 68)**	**Пациенты, не получающие ПОАК (n = 34)**	**Пациенты, получающие ПОАК (n = 43)**	**p**
АТ, %	94,0 81,5–105,5	103,0 91,0–109,0	106,0* 97,5–112,5	0,299
РС, %	102,0 89,5–114,3	114,5* 104,3–128,0	121,0* 107,0–132,0	0,372
PS, %	102,0 86,0–109,0	105,5 95,8–117,0	107,5 95,0–118,0	0,529

Примечание: * - p <0,025 по сравнению с контрольной группой, p - сравнение двух групп пациентов.

Как видно из результатов, представленных в таблице 2, между пациентами, получающими ПОАК и больными, которые уже завершили курс антикоагулянтной профилактики на момент обследования, не отмечено значимых различий ни по одному из показателей. При этом уровень свободного PS не отличался от нормальных значений, тогда как активность PC была выше одноименного показателя здоровых лиц, что, возможно, отражает компенсаторную реакцию на наличие изменений, способствующих развитию гиперкоагуляции. Активность антитромбина превышала значения контрольной группы только у больных, принимающих ПОАК. При этом, как уже отмечено, выраженной разницы с параметрами пациентов, закончивших приём антикоагулянтных препаратов, отмечено не было.

Таким образом, приведенные в таблицах 1 и 2 данные, позволяют говорить о ряде изменений состояния системы гемостаза у пациентов, перенесших COVID-19. На фоне повышения концентрации и активности ряда факторов свёртывания крови (фибриногена, ф.VIII, ф.В), которые отмечаются у пациентов независимо от профилактического приёма ПОАК, активность и уровень естественных антикоагулянтов претерпевают менее выраженные изменения, основным из которых представляется увеличение активности PC. Данные особенности не позволяют однозначно судить о суммарном действии про- и антикоагулянтов и сделать вывод о наличии или отсутствии протромботических нарушений в системе гемостаза как на фоне антикоагулянтной профилактики, так и без наличия таковой. Учитывая данные особенности, для оценки общего гемостатического потенциала всем пациентам проводили определение динамики генерации тромбина с помощью ТГТ. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 3.

Таблица 3

Показатели теста генерации тромбина у пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении со здоровыми лицами (Me, Q1-Q3)

Показатели	Контрольная группа (n = 68)	Пациенты, не получающие ПОАК (n = 34)	Пациенты, получающие ПОАК (n = 43)	p
Lag, мин	3,0 2,0-4,0	4,0* 3,3-4,5	5,4* 4,3-6,7	0,00000
ETP (TM-), нМ·мин	1642,3 1489,9–1777,0	1550,7 1295,4–1823,4	1305,1* 998,0–1657,1	0,067
Peak (TM-), нМ	285,6 265,5–311,8	186,4* 163,2–225,0	105,5* 70,0–161,9	0,00011
ETP (TM+), нМ·мин	759,0 614,1–885,5	956,1,0* 735,9–1124,3	629,6 398,9–866,8	0,00094
Peak (TM+), нМ	161,8 140,6–185,0	164,3 128,7–183,9,0	82,0* 57,9–125,6	0,00039
Процент падения ETP, %	52,9 48,7–57,7	42,0* 27,4–50,0	55,0 46,3–62,0	0,0057
Процент падения Peak, %	42,1 36,2–47,0	11,0* 4,0–28,0	20,0 * 13,0–28,3	0,120

Примечание: * - p <0,025 по сравнению с контрольной группой, p - сравнение двух групп пациентов.

При анализе результатов, представленных в таблице 3, в первую очередь обращает на себя внимание наличие значимой разницы почти между всеми (кроме падения Peak, %) показателями двух групп пациентов, которые в большинстве случаев также отличались от контрольных значений. Так у пациентов, не получающих антикоагулянтную профилактику, отмечено снижение максимальной концентрации тромбина в отсутствии ТМ и повышение эндогенного потенциала тромбина в его присутствии. У пациентов, принимающих ПОАК, имело место снижение генерации тромбина практически по всем количественным показателям ТГТ как в сравнении со значениями пациентов первой группы, так и в сравнении с контролем. Однако, наиболее выраженные отличия выявлены для показателя Lag, который характеризует время появления следовых количеств тромбина после начала процесса его генерации. Увеличение данного параметра относительно нормальных значений вполне ожидаемо у больных, получающих антикоагулянты. Но, как показывают наши результаты, показатель Lag значимо больше, чем в контрольной группе, также и у пациентов, которые закончили приём ПОАК. Данная

особенность может свидетельствовать о влиянии эндогенных антикоагулянтов на начальные этапы процесса генерации тромбина. Известно, что продолжительность Lag в ТГТ в значительной мере определяется действием ингибитора пути тканевого фактора (TFPI) [12]. Возможно, у пациентов, перенесших COVID-19, именно TFPI способствует увеличению Lag-фазы и ограничению процесса генерации тромбина, что проявляется снижением определенных показателей ТГТ. Данные изменения у обследованных пациентов обеих групп сопровождались уменьшением чувствительности к ТМ, которое указывает на низкий антикоагулянтный потенциал и считается общепризнанным фактором риска развития тромботических осложнений. У пациентов, не получающих ПОАК, о снижении чувствительности к ТМ свидетельствует меньший, чем в контрольной группе процент падения ETP и Peak после добавления ТМ. У больных, которые продолжали профилактический прием антикоагулянтов, чувствительность к ТМ была снижена относительно нормальных значений только по проценту падения Peak, тогда как процент падения ETP не отличался от контрольных параметров и значимо превышал соответствующий показатель в группе больных, не получающих антикоагулянтные препараты. Данная особенность может быть объяснена частичным восстановлением работы системы протеина С на фоне антикоагулянтной профилактики.

Представленные выше разнонаправленные результаты ТГТ так же, как и показатели коагулограммы, не дают возможности однозначно оценить изменения системы гемостаза и эффективность антикоагулянтной профилактики у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. В связи с этим встает вопрос о направленности гемостатического баланса, который определяется отношением про- и антикоагулянтов. Для его оценки мы предлагаем использовать расчетный показатель, индекс коагуляции (ИК), вычисляемый по следующей формуле:

$$\text{ИК} = \frac{\text{ETP}\ (TM-)}{NETP\ (TM-) \cdot \text{ЧТМ (по ETP)}} \cdot 100\%, \text{ где}$$

ETP (ТМ-), нмоль·мин - эндогенный потенциал тромбина, без добавления тромбомодулина.

NETP (ТМ-), нмоль·мин – медиана эндогенного потенциала тромбина у здоровых лиц без добавления тромбомодулина.

ЧТМ (по ETP), % - процент падения эндогенного потенциала тромбина при добавлении тромбомодулина.

ИК позволяет определить соотношение про- и антикоагулянтов и дает возможность оценить гемостатический баланс обследуемого пациента. Снижение ИК указывает на сдвиг гемостатического баланса в сторону гипокоагуляции, повышение, соответственно, на наличие гиперкоагуляционных изменений. Результаты определения ИК у пациентов, перенесших COVID-19, подставлены в таблице 4.

Таблица 4

ИК у пациентов, перенесших COVID-19, в сравнении со здоровыми лицами (Me, Q1-Q3)

Показатели	Контрольная группа (n = 68)	Пациенты, не получающие ПОАК (n = 34)	Пациенты, получающие ПОАК (n = 43)	p
ИК	1,91 1,34–2,53	2,65* 1,86–3,57	1,7 1,02–2,48	0,0028

Примечание: * - p <0,025 по сравнению с контрольной группой, p - сравнение двух групп пациентов.

Показатель ИК у пациентов, не получавших антикоагулянтную профилактику, был значимо выше, чем у здоровых лиц, что говорит о сдвиге гемостатического баланса в сторону гиперкоагуляции. В то же время ИК пациентов, принимавших ПОАК был достоверно ниже значений первой группы пациентов и не отличался от контрольных показателей, свидетельствуя о сохранении гемостатического баланса на фоне проводимой профилактики.

Заключение

Проведенное исследование показало, что после перенесённой новой коронавирусной инфекции у обследованных пациентов наблюдаются выраженные нарушения в системе гемостаза, которые сохраняются в течение длительного срока после выписки из стационара (по крайней мере до 4 месяцев). Наличие эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтных изменений плазменного звена гемостаза характерно для обследованных пациентов независимо от антикоагулянтной профилактики. Снижение эффективности системы протеина С отмечено у обследованных пациентов, не получающих ПОАК, тогда как профилактический приём антикоагулянтов сопровождается частичным восстановлением ее работы. Наиболее

высокие значения уровня D-димера, важного прогностического маркера течения заболевания, выявлены у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, что говорит о связи данной патологии с повышенным риском развития тромботических осложнений после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Использование параметров ТГТ для определения ИК, который даёт возможность оценить направленность и степень выраженности нарушений гемостатического баланса, подтвердило наличие гиперкоагуляции у пациентов, не получающих антикоагулянты, и выявило снижение коагуляционного потенциала у пациентов, получающих ПОАК, отражающее эффективность проводимой профилактики. Вычисление ИК, в отличие от стандартных коагуляционных тестов, позволяет осуществлять персонифицированный подход к оценке состояния системы гемостаза и мониторингу антикоагулянтной профилактики у пациентов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Сохраняющиеся после острого периода заболевания прокоагулянтные изменения могут быть основанием для назначения и пролонгации данной профилактики после выздоровления у пациентов из группы риска развития ВТЭО.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Chowdary P. COVID-19 coagulopathy – what should we treat. Experimental Physiology. 2022; 107(7): 749-758. DOI: https://doi.org/10.1113/EP089404

2. Teimury A., Khameneh M.T., Khaledi E.M. Major coagulation disorders and parameters in COVID-19 patients. European Journal of Medical Research.2022; 25. DOI: https://doi.org/10.1186/s40001-022-00655-6

3. Scudieroa F., Silverio A. Marco D.M. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome. Thrombosis Research. 2021; 198: 34-39. DOI: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.11.017

4. Minno A.D., Ambrosino P., Calcaterra I., Minno M.N. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2020; 46(7): 763-771. DOI: 10.1055/s-0040-1715456.

5. Лобастов К.В., Порембская О.Я., Счастливцев И.В. Эффективность и безопасность применения антитромботической терапии при COVID-19. Амбулаторная хирургия. 2021; 18 (2): 17-30. DOI: 10.21518/1995-1477-2021-18-2 [Lobastov K.V., Porembskaya O.Ya., Shchashevtsev I.V. Efficacy and safety of antithrombotic therapy in COVID-19. Ambulatory Surgery. 2021; 18 (2): 17-30. DOI: 10.21518/1995-1477-2021-18-2]

6. Tang N., Bai H., Chen X. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2020; 18(5): 1094 – 1099. DOI: https://doi.org/10.1111/jth.14817

7. Kessels H., Willems G, Hemker C. Analysis of thrombin generation in plasm. Computers in Biology and Medicine. 1994; 24(4): 277-288. DOI: https://doi.org/10.1016/0010-4825(94)90024-8

8. Regnaulta V., H. Hemker C., Wahla D., Lecomptea T. Phenotyping the haemostatic system by thrombography---potential for the estimation of thrombotic risk. Thrombosis Research. 2004; 114(5–6): 539-545. DOI: https://doi.org/10.1016/j.thromres.2004.06.017

9. Andrianto, Al-Farabi M.J., Nugraha A.R., Marsudi B.A, Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. Microvascular Research. 2021; 138: 104224. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104224

10. Randi A.M., Smith K.E., Castaman G. Von Willebrand factor regulation of blood vessel formation. Blood. 2018; 132(2): 132-140. DOI: https://doi.org/10.1182/blood-2018-01-769018

11. Garcia-Olivé I., Sintes H., Radua J., Capa J.A., Rosella A. D-dimer in patients infected with COVID-19 and suspected pulmonary embolism/ Respiratory. Medicine. 2020; 13: 106023. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106023

12. Dielis A.W. Coagulation factors and the protein C system as determinants of thrombin generation in a normal population. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2008; 6(1): 125 – 131. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2007.02824.x

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Матвиенко Олеся Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург.
E-mail: matolesya@mail.ru.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-2728-6590

Информация об авторах

Головина Ольга Георгиевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург.
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-8532-8958

Кобилянская Вера Александровна, к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург.

Смирнова Ольга Анатольевна, к.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург.
ORCID: https://orcid.org/0000-0001-5060-5102

Папаян Людмила Петровна, д.м.н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Санкт-Петербург.
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-3114-7414.

Поступила в редакцию *03.08.2022*
Принята к публикации *29.08.2022*

Для цитирования: Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Кобилянская В.А., Смирнова О.А., Папаян Л.П. Состояние системы гемостаза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Эффективность антикоагулянтной профилактики. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;3(27): 30-36.

Citation: Matvienko O.Yu., Golovina O.G., Kobylanskaya V.A., Smirnova O.A., Papayan L.P. Assessment of hemostasis state in patients after new coronavirus infection. Efficiency of anticoagulant prophylaxes. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 30-36. (In Russ.)

УДК 616.12.331.1-055
DOI 10.31684/25418475_2022_3_37

ГЕНДЕРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж

Есина Е.Ю., Котова Ю.А., Зуйкова А.А.

Введение. Артериальная гипертензия у женщин имеет ряд особенностей, которые касаются формирования и прогрессирования заболевания.
Целью исследования стало изучение клинико-лабораторных особенностей артериальной гипертензии (АГ) у женщин и мужчин, проживающих в сельской местности.
Материалы и методы. Обследовано 42, проживающих в сельской местности, пациента, страдающих гипертонической болезнью (ГБ) 2 стадии, в возрасте от 36 до 65 лет, из них, 22 женщины и 20 мужчин, составивших первую и вторую группы. Для статистической обработки полученной информации использовалась программа Statistica 6,0.
Результаты. Анализ модифицируемых факторов риска ГБ у больных женщин и мужчин, продемонстрировал их большую встречаемость у страдающих АГ женщин. У больных ГБ женщин преобладали низкая ФА, ожирение, клинически выраженная депрессия. Получены достоверные различия между пациентами исследуемых групп по значениям индекса массы тела (ИМТ) (p=0,040), частоты сердечных сокращений (ЧСС) (p=0,042), уровню тревоги (p=0,046).
Заключение. АГ у женщин имеет свои клинические особенности, требующие дальнейшего изучения и учета при назначении лечения.
Ключевые слова: *артериальная гипертензия, гипертоническая болезнь, факторы риска, женщины, мужчины.*

GENDER CHARACTERISTICS OF RISK FACTORS IN HYPERTENSION

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

Yesina E.Yu., Kotova Yu.A., Zuikova A.A.

Introduction. Arterial hypertension in women has many characteristics that are related to the formation and progression of the disease.
This study studied the clinical and laboratory characteristics of arterial hypertension (AH) in women and men who live in rural areas.
Materials and methods. 42 patients living in rural areas with stage 2 hypertension (GB), aged 36 to 65 years, were examined, 22 of whom were women and 20 men, who made up the first and second groups. The Statistica 6.0 program was used for statistical processing of the received information.
Results. The analysis of modifiable risk factors for hypertension in women and men showed their greater occurrence in women who have hypertension. Low FA, obesity, and clinically pronounced depression prevailed in women with GB. Significant differences were obtained between the study groups in terms of body mass index (BMI) values (p=0.040), heart rate (HR) (p = 0.042), and anxiety level (p=0.046).
Conclusions. Hypertension in women has its own clinical characteristics that require further study and consideration when prescribing treatment.
Keywords: *arterial hypertension, hypertension, risk factors, women, men.*

В России сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают занимать лидирующее место в структуре заболеваемости и смертности населения. Ведущая позиция среди ССЗ, по-прежнему, отводится артериальной гипертензии (АГ). Сохраняющаяся большая распространенность АГ среди населения, в том числе работоспособного, постоянно поддерживает и направляет исследовательскую работу в области профилактики, диагностики и лечения данного заболевания [1,2]. Благодаря достижениям медицины, показатели выживаемости улучшились, однако, ее повышение и старение населения, ведут к росту экономическое бремени АГ в группе ССЗ. АГ у женщин имеет ряд особенностей, которые касаются формирования и прогрессирования заболевания [3]. Среди факторов риска (ФР) АГ у женщин, по мнению

исследователей, превалируют ожирение и низкая физическая активность [3]. К патогенетическим особенностям АГ у женщин относят более выраженную суточную вариабельность артериального давления (АД), более высокий, по сравнению с мужчинами сердечный индекс, тенденцию к нарастанию пульсового давления и др. Показана роль ген-генных и генно-средовых взаимодействий полиморфизмов матриксных металлопротеиназ с ожирением и курением у женщин при формировании АГ [4]. Такие осложнения АГ, как инсульт и хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, также, по мнению исследователей, чаще встречаются у женщин. Больные АГ женщины более аккуратны в лечении заболевания и в отличие от мужчин, у них выше вероятность достижения целевых уровней АД. Доказано, что гипотензивная терапия оказывает одинаковое влияние на уровень АД у мужчин и женщин. Однако, на фоне адекватного контроля АД, у женщин наблюдается менее выраженное снижение общего сердечно-сосудистого риска (ССР), по сравнению с мужчинами [5,6]. В связи с этим, нам представилось важным проанализировать ФР АГ в зависимости от пола у больных АГ, проживающих в сельской местности, оценить данные клинического амбулаторного осмотра, такие как систолическое артериальное давление (САД) и диастолическое артериальное давление (ДАД), и их соответствие целевым уровням АД для больных АГ данной возрастной группы, а также проанализировать уровень коррекции сопутствующих факторов ССР, прежде всего уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП).

Цель исследования: изучить клинико-лабораторные особенности артериальной гипертензии у женщин и мужчин, проживающих в сельской местности.

Материалы и методы

В одномоментном исследовании приняли участие 42 проживающих в сельской местности пациента, страдающих гипертонической болезнью (ГБ), в возрасте от 36 до 65 лет. Из них, 22 женщины (средний возраст 60,72±5,8 лет) составили первую группу. 20 мужчин, страдающих ГБ (средний возраст 56,6±8,15 лет), составили вторую группу. Критериями включения в исследование были: вторая стадия ГБ, высокий сердечно-сосудистый риск (ССР), использование в лечении препаратов из групп ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокатор рецепторов ангиотензина (БРА), в сочетании с антагонистом кальция (АК) или диуретиком, для женщин – менопауза (возраст менопаузы 52,63±6,14). Критериями исключения были: острое воспалительное заболевание, ГБ третьей стадии, наличие в анамнезе преэклампсии, эклампсии, применение противозачаточных средств. В ходе исследования проводили клинический осмотр пациентов с изучением жалоб, анамнеза ГБ, анамнеза жизни, в том числе COVID-19, ФР ГБ и ишемической болезни сердца (ИБС), объективный осмотр, анализировали данные лабораторных и инструментальных обследований. В соответствии с Клиническими рекомендациями по артериальной гипертензии у взрослых, утвержденными Министерством здравоохранения Российской Федерации, ставили диагноз ГБ [1]. К модифицируемым ФР ГБ относили: курение, дислипидемию, гипергликемию натощак, избыточную массу тела или ожирение, малоподвижный образ жизни, частоту сердечных сокращений (ЧСС) >80 ударов в минуту, психологические факторы - тревога и депрессия. К немодифицируемым ФР относили мужской пол, возраст ≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин, семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (< 55 лет для мужчин и <65 лет для женщин). ССР определяли по шкале SCORE.

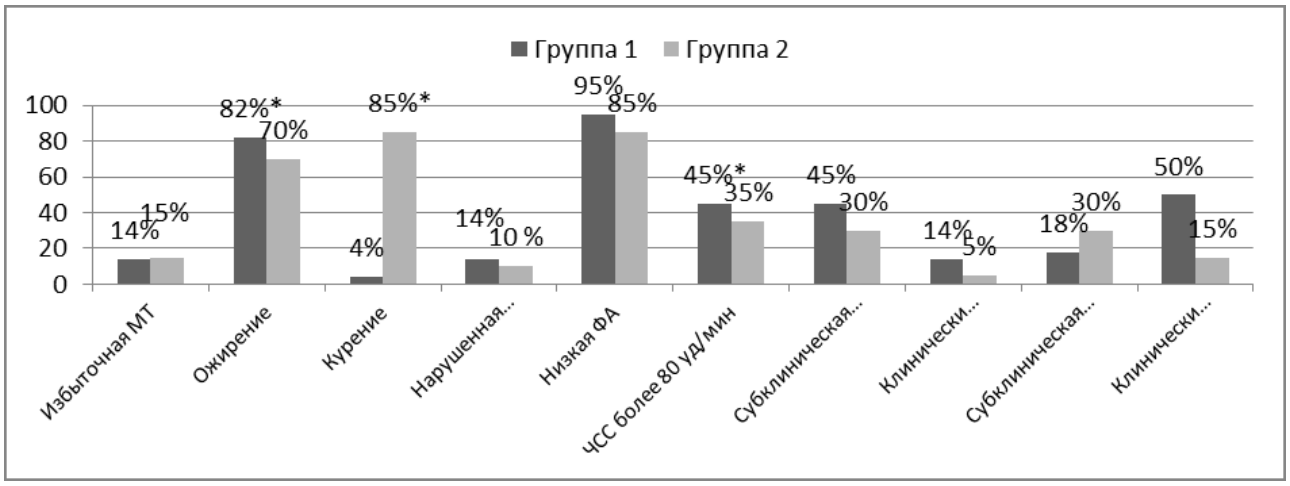
Госпитальную шкалу тревоги и депрессии применяли для выявления таких психосоциальных ФР, как тревога и депрессия. Результаты трактовали следующим образом: 0-7 баллов – отсутствие тревоги/депрессии, 8-10 баллов – вероятная тревога/депрессия, ≥11 баллов – клинически выраженная тревога/депрессия.

Статистическую обработку информации проводили с использованием программы Statistica 6,0. При нормальном распределении использовали среднее значение (M), в качестве меры рассеяния – среднее квадратическое отклонение (s). Признаки с распределением отличным от нормального описывались в виде Me [Q25; Q75], где Me – медиана, Q25 и Q75 – 25-й и 75-й квартили, соответственно. Различия между группами определялись с использованием критерия Манна-Уитни, различия считались достоверными при p <0,05. Корреляционные взаимосвязи между параметрами изучались с помощью критерия Спирмена, коэффициент корреляции считался значимым при p <0,05.

Результаты и обсуждение

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту (p=0,056) и по получаемой терапии ГБ (p=0,952). Все пациенты имели вторую стадию ГБ и высокий риск ССО. Все пациенты перенесли COVID-19. Среди пациентов первой и второй групп инвалидность третьей группы имели 8 (36%) и 10 (50%) респондентов, соответственно. Все пациенты подписывали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Больные ГБ обеих групп принимали в качестве гипотензивных препаратов ИАПФ или БРА, в сочетании с АК или диуретиком. Анализ модифицируемых ФР у пациентов

ГБ исследуемых групп выглядел следующим образом. У женщин, больных ГБ, лидировали низкая физическая активность (ФА), ожирение, клинически выраженная депрессия, субклиническая тревога и ЧСС >80 ударов в минуту, в 21 (95%), 18 (82%), 11 (50%), 10 (45%) и 10 (45%) случаях соответственно. У больных ГБ мужчин ФР по частоте выявления распределились следующим образом: курение, низкая ФА, ЧСС >80 ударов в минуту, субклиническая тревога и субклиническая депрессия, в 17 (85%), 14 (70%), 7 (35%), 6 (30%) и 6 (30%) случаях соответственно. Уровень и распространенность изучаемых нами психосоциальных ФР, таких как тревога и депрессия, также был выше у женщин, больных ГБ, по сравнению со страдающими ГБ мужчинами (рис.1).



Примечание: * - различия достоверны при p <0,05

Рисунок 1. Распространенность факторов риска ГБ у пациентов исследуемых групп

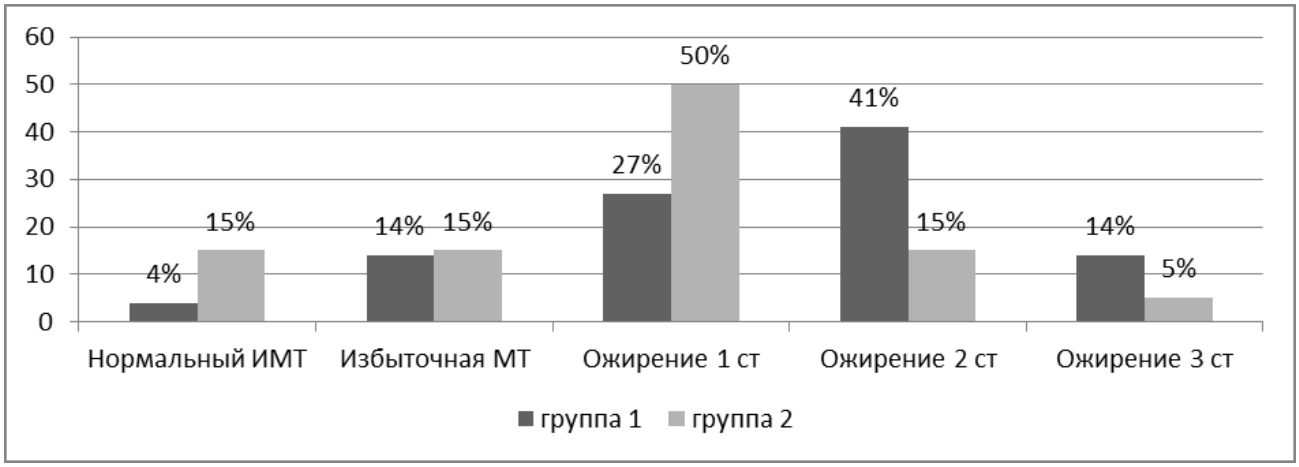


Рисунок 2. Распределение больных в исследуемых группах с учетом значений ИМТ

Нам представилось интересным проанализировать выраженность ожирения у респондентов исследуемых групп. Среди больных ГБ женщин преобладали пациентки с ожирением 2 степени – 9 (41%). Во второй группе было больше больных ГБ мужчин с ожирением 1 степени – 10 (50%) (рис. 2). Однако, мы не получили достоверных различий между группами по значениям избыточной массы тела (p=0,275), ожирению I степени (p=0,174) и ожирению II степени (p=0,227). Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, показывающими более выраженную степень ожирения у женщин [7].

Пациенты исследуемых групп относились к лицам с высоким ССР, требующим достижения целевых уровней ЛПНП ≤1,8 ммоль/л. Уровень общего холестерина (ОХС) был ≥ 5,0 ммоль/л у 16 (72%) больных ГБ первой группы и у 11 (55%) респондентов второй группы. Число респондентов, имевших повышенный уровень ЛПНП, было почти в два раза выше в первой группе, однако, различия между группами были недостоверны (p=0,446). Не получены достоверные различия между группами по уровню триглицеридов (p=0,568). Экспертами доказаны разные нормативные показатели липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) для женщин и мужчин [1]. Проведенное нами

исследование показало, что 14 (63%) больных ГБ женщин, проживающих в сельской местности, имели патологический уровень ЛПВП. Число страдающих ГБ мужчин, со значением ЛПВП≤1,0 было ниже и составило 5 (25%) (рис. 3).

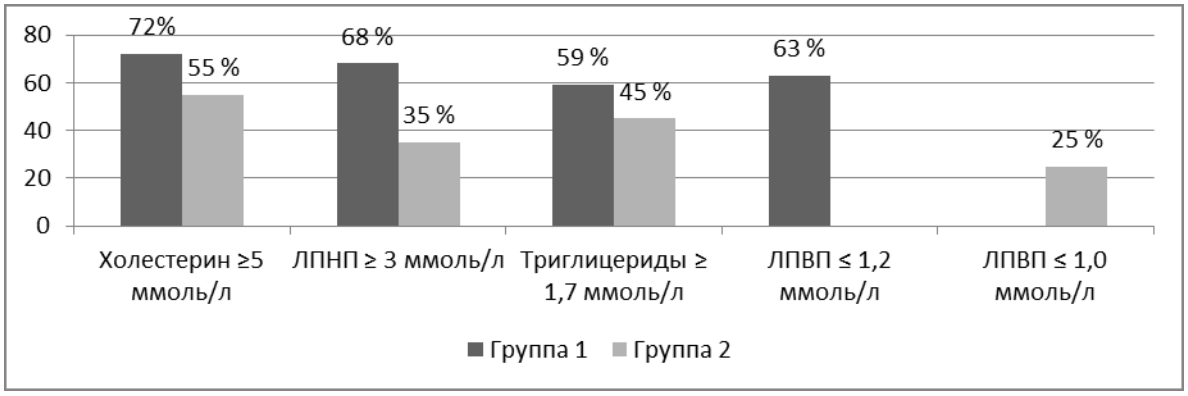


Рисунок 3. Значения показателей липидного спектра у пациентов ГБ исследуемых групп

К ФР ИБС кроме проанализированных относится сахарный диабет 2 типа (СД 2 типа). СД 2 типа был выявлен у 16 (73%) пациенток первой группы и у 5 (25%) больных второй группы.

Установлены достоверные различия между первой и второй группами по ИМТ (p=0,040). Больные ГБ мужчины и женщины обеих групп страдали ожирением первой степени, однако, у пациенток первой группы медиана ИМТ достигла верхней границы значения референтного интервала для данного показателя. Различия по ЧСС между группами также были достоверными (p=0,042). Необходимо отметить, что пациентки первой группы имели ЧСС более 80 ударов в минуту. Получены достоверные различия между группами по уровню тревоги (p=0,046), причем у больных ГБ первой группы по сравнению со второй, была выявлена вероятная тревога. Различия по уровню депрессии были недостоверны (p=0,134). Однако, у пациенток первой группы была выявлена вероятная депрессия, а у больных ГБ второй группы депрессии выявлено не было. Анализ показателей липидного спектра у респондентов исследуемых групп показал наличие дислипидемии. У респондентов обеих групп уровень ОХС превышал 5,0 ммоль/л. У пациенток первой группы уровень ЛПВП был ниже нормы, по сравнению с больными второй группы, однако различия были недостоверны (p=0,820) (табл. 1).

Таблица 1

Некоторые клинико-лабораторные показатели у больных исследуемых групп

Клинико-лабораторные показатели, Me [Q_{25}; Q_{75}]	**Группа 1 (n=22)**	**Группа 2 (n=20)**	**p**
ИМТ, (кг/м^2)	34,7 [32,8; 38,3]	31,8 [29,2; 34,2]	0,040
ЧСС, (ударов в минуту)	82,6 [78,0; 89,0]	78,7 [75,0; 83,5]	0,042
САД, (мм рт. ст.)	147,9 [135,0;160,0]	143,0 [137,5;150]	0,472
ДАД, (мм рт. ст.)	88,7 [80,0;90,0]	91,0 [85,0;97,5]	0,290
Тревога, (баллы)	8,0 [7,0; 10,0]	6,0 [4,0; 9,0]	0,046
Депрессия, (баллы)	8,5 [7,0; 11,0]	7,0 [4,5; 9,5]	0,134
ОХС, (моль/л)	5,5 [4,5; 6,0]	5,2 [4,4; 6,15]	0,605
ЛПНП, (ммоль/л)	2,9 [2,6; 3,48]	2,8 [2,2; 3,5]	0,378
Триглицериды, (ммоль/л)	2,1 [1,3; 2,8]	1,5 [1,2; 2,5]	0,528
ЛПВП, (ммоль/л)	1,1 [0,9; 1,26]	1,1 [0,97; 1,3]	0,820
глюкоза, (ммоль/л)	8,0 [6,6; 10,9]	5,1 [4,8; 7,2]	0,001
HbA1c, (%)	11,7 [8,5; 13,0]	7,57 [6,5; 9,8]	0,001

Наши данные согласуются с другими исследованиями, демонстрирующими более высокую ЧСС у женщин, страдающих АГ, по сравнению с мужчинами. У женщин, по сравнению с мужчинами, была выше степень ожирения, которое является независимым ФР коронарных

заболеваний, хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульта. Исследователи отмечают высокую прогностическую значимость ИМТ как показателя риска АГ и связанных с ней метаболических нарушений [8].

Пациенты исследуемых групп имели высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), с необходимостью в процессе лечения достичь целевых значений ЛПНП ≤1,8 ммоль/л. Мы получили достоверные различия между полученным уровнем ЛПНП у больных ГБ женщин (p=0,000) и мужчин (p=0,011) и рекомендуемыми значениями этого показателя для респондентов с высоким ССР.

Респонденты обеих групп в процессе лечения не достигли целевых уровней САД и ДАД, которые для данной возрастной категории составляют 120-129 мм рт. ст. и 70-79 мм рт. ст., соответственно [1]. Мы также получили достоверные различия между полученными значениями САД и ДАД и рекомендуемыми величинами для этих показателей для женщин (p=0,023), (p=0,006) и мужчин (p=0,128), (p=0,000) соответственно.

Анализ корреляционных взаимосвязей с учетом гендерных различий продемонстрировал следующие особенности. У больных ГБ женщин мы выявили умеренную прямую корреляционную взаимосвязь между уровнем тревоги и COVID-19 в анамнезе (r=0,501, p<0,05). У больных ГБ мужчин такой взаимосвязи выявлено не было. У страдающих ГБ женщин были установлены корреляционные взаимосвязи между САД и ЧСС (r=0,434, p<0,05), САД и ДАД (r=0,603, p<0,05). В группе больных ГБ мужчин была выявлена корреляционная взаимосвязь между тревогой и инвалидностью (r=0,588, p<0,05).

Различия, связанные с полом, надо учитывать при ведении пациентов. Одна из пяти смертей среди американских женщин случается в результате АГ, что является большим бременем для женщин, по сравнению с мужчинами [9, 10]. АГ может развиться у женщин на всех этапах жизни, в подростковом возрасте и у молодых женщин, во время беременности, при использовании оральных контрацептивов и вспомогательных репродуктивных технологий, во время лактации, менопаузы и заместительной гормональной терапии, у пожилых женщин. Elisa Lodi et all. показали, что меньшее число женщин достигает целевых значений АД, по сравнению с мужчинами, и что больным ГБ женщинам чаще назначают «другие» классы лекарственных средств, чем те, которые освещены в действующих рекомендациях [11, 12].

Выводы

Таким образом, анализ модифицируемых ФР ГБ у больных женщин и мужчин исследуемых групп продемонстрировал их большую встречаемость у страдающих АГ женщин. У больных ГБ женщин преобладали низкая ФА, ожирение, клинически выраженная депрессия. У больных ГБ мужчин - курение, низкая ФА, ЧСС >80 ударов в минуту. У больных ГБ женщин, по сравнению с мужчинами была выше частота и выраженность психосоциальных ФР. И мужчины, и женщины исследуемых групп, больные ГБ, в процессе лечения не достигли целевых значений ЛПНП, однако показатели липидного профиля были хуже у больных ГБ женщин. Респонденты исследуемых групп не достигли целевых уровней САД и ДАД, измеренных на амбулаторном приеме, у больных ГБ женщин САД было недостоверно выше по сравнению с мужчинами и больше пульсовое АД, что подтверждается другими исследованиями [10, 12]. Следовательно, АГ у женщин имеет свои клинические особенности на каждом этапе жизненного цикла, требующие дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Артериальная гипертензия у взрослых. (20.07.2022г.).

2. Маммаев С.Н., Моллаева Н.Р., Давыдова Э.В. Депрессивные расстройства и кардиоваскулярные риски у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11(1):96-98. DOI 10.14300/mnnc.2016.11008.

3. Архипова Л.В., Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения артериальной гипертензии у женщин. РМЖ. 2015; 23(15): 870-873.

4. Москаленко М.И., Пономаренко И.В., Верзилина И.Н. Роль ген-генных и генно-средовых взаимодействий полиморфных локусов ММР в формировании артериальной гипертензии у женщин. Артериальная гипертензия. 2020; 26(5):518-525. DOI 10.18705/1607-419X-2020-26-5-518-525.

5. Bauersachs R., Zeymer U., Brière J.B., Marre C., Bowrin K., Huelsebeck M. Bauersachs R. et al. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. Cardiovasc Ther. 2019 Nov 26; 2019: 8295054 DOI 10.1155/2019/8295054.

6. Погосова Н.В., Соколова О.Ю., Юферева Ю.М., Курсаков А.А., Аушев А.А., Арутунов А.А., Калинина А.С., Карпова А.В., Выгодина В.А., Бойцов С.А., Оганов Р.Г. Психосоциальные факторы риска у пациентов с наиболее распространенными сердечно-сосудистыми заболеваниями - артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца (по данным

российского многоцентрового исследования КОМЕТА). Кардиология. 2019; 59(8): 54-63. – DOI 10.18087/cardio.2019.8.n469

7. Романова А.С., Волынкина Ю.А. Распространенность сопутствующих заболеваний у женщин с артериальной гипертензией постменопаузального возраста Смоленской области. Смоленский медицинский альманах. 2018; 2: 88-91.

8. Бахолдина В.Ю., Кощавка С.В. Антропометрические индексы как показатели риска артериальной гипертензии в группе женщин зрелого и пожилого возраста города Белгорода. Успехи геронтологии. 2021; 34(1): 71-75. DOI 10.34922/AE.2021.34.1.009.

9. Wenger N.K., Arnold A., Bairey Merz C.N., Cooper-DeHoff R.M., Ferdinand K.C., Fleg J.L., Gulati M., Isiadinso I., Itchhaporia D., Light-McGroary K., Lindley K.J., Mieres J.H., Rosser M.L., Saade G.R., Walsh M.N., Pepine C.J. Wenger N.K. et al. J Am Coll Cardiol. 2018 Apr 24; 71(16):1797-1813. DOI 10.1016/j.jacc.2018.02.033.

10. Li G., Wang H., Wang K., Wang W., Dong F., Qian Y., Gong H., Hui C., Xu G., Li Y., Pan L., Zhang B., Shan G. The association between smoking and blood pressure in men: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2017 Oct 10; 17(1):797. DOI 10.1186/s12889-017-4802-x

11. Lodi E., Carollo A., Martinotti V., Modena M.G. Hypertension and Pharmacological Therapy in Women. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018 Jun; 25(2):147-150. DOI 10.1007/s40292-018-0257-0

12. Чеснокова И.В. Достижение целевых значений артериального давления при гипертонической болезни с помощью фиксированной комбинации амлодипина и периндоприла аргинина. Международный научно-исследовательский журнал. 2019;1-1(79):138-142. DOI 10.23670/IRJ.2019.79.1.027.1.

References

1. Ministerstvo zdravoohranenija Rossijskoj Federacii. Klinicheskie rekomendacii. Arterial'naja gipertenzija u vzroslyh. (20.07.2022g.) (In Russ.).

2. Mammaev S.N., Mollaeva N.R., Davydova Je.V. Depressivnye rasstrojstva i kardiovaskuljarnye riski u bol'nyh s serdechno-sosudistymi zabolevanijami. Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza. 2016; 11(1):96-98. DOI 10.14300/mnnc.2016.11008 (In Russ.)

3. Arhipova L.V., Gurevich M.A. Osobennosti patogeneza i lecheniya arterial'noj gipertenzii u zhenshchin. RMZH. 2015; 23(15): 870-873 (In Russ.).

4. Moskalenko M.I., Ponomarenko I.V., Verzilina I.N. Rol' gen-gennyh i genno-sredovyh vzaimodejstvij polimorfnyh lokusov MMR v formirovanii arterial'noj gipertenzii u zhenshhin. Arterial'naja gipertenzija. 2020; 26(5):518-525. DOI 10.18705/1607-419X-2020-26-5-518-525 (In Russ.).

5. Bauersachs R., Zeymer U., Brière J.B., Marre C., Bowrin K., Huelsebeck M. Bauersachs R. et al. Burden of Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Disease: A Literature Review. Cardiovasc Ther. 2019 Nov 26; 2019: 8295054. DOI 10.1155/2019/8295054.

6. Pogosova N.V., Sokolova O.Ju., Jufereva Ju.M., Kursakov A.A., Aushev A.A., Arutunov A.A., Kalinina A.S., Karpova A.V., Vygodina V.A., Bojcov S.A., Oganov R.G. Psihosocial'nye faktory riska u pacientov s naibolee rasprostranennymi serdechno-sosudistymi zabolevanijami - arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoj bolezn'ju serdca (po dannym rossijskogo mnogocentrovogo issledovanija KOMETA). Kardiologija. 2019; 59(8): 54-63. DOI 10.18087/cardio.2019.8.n469 (In Russ.)

7. Romanova A.S., Volynkina Ju.A. Rasprostranennost' soputstvujushhih zabolevanij u zhenshhin s arterial'noj gipertenziej postmenopauzal'nogo vozrasta Smolenskoj oblasti. Smolenskij medicinskij al'manah. 2018; 2: 88-91 (In Russ.)

8. Baholdina V. Ju., Koshhavka S.V. Antropometricheskie indeksy kak pokazateli riska arterial'noj gipertenzii v gruppe zhenshhin zrelogo i pozhilogo vozrasta goroda Belgoroda. Uspehi gerontologii. 2021; 34(1): 71-75. DOI 10.34922/AE.2021.34.1.009 (In Russ.)

9.Wenger N.K., Arnold A., Bairey Merz C.N., Cooper-DeHoff R.M., Ferdinand K.C., Fleg J.L., Gulati M., Isiadinso I., Itchhaporia D., Light-McGroary K., Lindley K.J., Mieres J.H., Rosser M.L., Saade G.R., Walsh M.N., Pepine C.J. Wenger N.K. et al. J Am Coll Cardiol. 2018 Apr 24; 71(16):1797-1813. DOI 10.1016/j.jacc.2018.02.033.

10. Li G., Wang H., Wang K., Wang W., Dong F., Qian Y., Gong H., Hui C., Xu G., Li Y., Pan L., Zhang B., Shan G. The association between smoking and blood pressure in men: a cross-sectional study. BMC Public Health. 2017 Oct 10; 17(1):797. DOI 10.1186/s12889-017-4802-x.

11. Lodi E., Carollo A., Martinotti V., Modena M.G. Hypertension and Pharmacological Therapy in Women. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2018 Jun; 25(2):147-150. DOI 10.1007/s40292-018-0257-0.

12. Chesnokova I.V. Dostizhenie celevyh znachenij arterial'nogo davlenija pri gipertonicheskoj bolezni s pomoshh'ju fiksirovannoj kombinacii amlodipina i perindoprila arginina. Mezhdunarodnyj nauchno-issledovatel'skij zhurnal. 2019;1-1(79): 138-142. DOI 10.23670/IRJ.2019.79.1.027 (In Russ.).

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Есина Елена Юрьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ. 394036, г. Воронеж, улица Студенческая, д. 10.

Тел.: 89601127522, E-mail: elena.esina62@mail.ru

ORCID: 0000-0001-7048-9428

Информация об авторах
Котова Юлия Александровна, к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ. 394036, г. Воронеж, улица Студенческая, *д.* 10.
Тел.: 89601127522, E-mail: kotova_u@inbox.ru
ORCID: 0000-0003-0236-2441

Зуйкова Анна Александровна, *д.м.н*, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ. 394036, г. Воронеж, улица Студенческая, *д.* 10.
Тел.: 89601127522, E-mail: zuikova-terapia23@mail.ru
ORCID: 0000-0003-2392-3134

Поступила в редакцию *21.07.2022*
Принята к публикации *19.08.2022*
Для цитирования: Есина Е.Ю., Котова Ю.А., Зуйкова А.А. Гендерные особенности факторов риска при артериальной гипертензии. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 37-43.
Citation: Yesina E.Yu., Kotova Yu.A., Zuikova A.A. Gender characteristics of risk factors in hypertension. *Bulletin of Medical Science.* 2022;3(27): 37-43. (In Russ.)

УДК 616.329-002:616.33-07
DOI 10.31684/25418475_2022_3_44

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АНКЕТЫ GERD-Q В ДИАГНОСТИКЕ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Латышев Д.Ю., Лобанов Ю.Ф., Строзенко Л.А., Текутьева Н.А., Орехова А.К., Мартиросян М.С., Болденкова И.Ю.

Цель работы: установить пороговую величину диагностически значимого балла, при которой анкета Gerd-Q имела бы удовлетворительную чувствительность и специфичность для диагностики ГЭРБ в детском возрасте.
Материалы и методы: исследование основано на данных о 80 пациентах школьного возраста с болевым и диспепсическим синдромами.
Результаты: удовлетворительные результаты для выявления эрозивного эзофагита получены для анкеты с пороговым баллом 8, где чувствительность и специфичность составили 64,1% и 82,9% соответственно, ППЦ - положительная прогностическая ценность (вероятность болезни при положительном диагнозе) - 78,1%, ОПЦ - отрицательная прогностическая ценность (вероятность отсутствия болезни при отрицательном диагнозе) -70,8%, точность - 73,75%.
Выводы: анкетирование по опроснику Gerd-Q может быть рекомендовано для диагностики ГЭРБ в детском возрасте с опорой на версию анкеты с пороговым баллом 7. Среди пациентов, прошедших анкетирование по опроснику Gerd-Q, наиболее высокий процент положительных результатов определяется в группе больных с эрозивной формой ГЭРБ, где удовлетворительные результаты для выявления эрозивного эзофагита получены для анкеты с пороговым баллом 8.
Ключевые слова: *дети, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, анкета Gerd-Q.*

EXPERIENCE OF USING THE GERD-Q QUESTIONNAIRE IN THE DIAGNOSIS OF GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN PEDIATRIC PRACTICE

Altai State Medical University, Barnaul

Latyshev D.Yu., Lobanov Yu.F., Strozenko L.A., Tekutyeva N.A., Orekhova A.K., Martirosyan M.S., Boldenkova I.Yu.

The purpose of this work: to establish the threshold value of a diagnostically significant score at which the Gerd-Q questionnaire would have satisfactory sensitivity and specificity for diagnosing GERD in childhood.
Materials and methods: the study is based from data on 80 school-age patients with pain and dyspeptic syndromes.
Results: satisfactory results were obtained for the detection of erosive esophagitis for a questionnaire with a cut-off score of 8, where the sensitivity and specificity were 64.1% and 82.9%, respectively, the probability of disease with a positive diagnosis was 78.1%, the probability of absence of disease with a negative diagnosis was 70.8 NPV%, precision 73.75%.
Conclusions: The Gerd-Q questionnaire can be recommended for diagnosing GERD in childhood, based on the version of the questionnaire with a threshold score of 7.
Among the patients who completed the Gerd-Q questionnaire, the highest percentage of positive results was determined in the group of patients with erosive GERD, where satisfactory results were obtained to detect erosive esophagitis for a questionnaire with a cutoff score of 8.
Keywords: *children, gastroesophageal reflux disease, Gerd-Q questionnaire*

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – заболевание, связанное с попаданием желудочного содержимого в пищевод, вызывающим значимые симптомы и/или осложнения [1,2,3,4]. В России гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью страдают порядка 11-15% взрослого населения. Так изжога, основной симптом ГЭРБ, беспокоит 61,7% мужчин и 63,6% женщин в Новосибирске (10,3% и 15,1% часто или постоянно), 46% жителей Санкт-Петербурга, 46% населения Красноярска, 37% Республики Тыва [5,6,7]. Распространенность

симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей может достигать 2-7%, а среди детей, которым выполнялось эндоскопическое исследование верхних отделов пищеварительного тракта, эрозивный эзофагит определяется в 5-15 % случаев [8].

Проблемы диагностики ГЭРБ связаны, прежде всего, с необходимостью проведения инвазивных исследований. Так большинство исследований по изучению распространенности эрозивного эзофагита базируется на результатах фиброгастродуоденоскопии, особенно в педиатрической практике, но при этом возникают трудности проведения эндоскопических исследований в отдельные возрастные периоды. В связи с этим актуален поиск инструментов, которые уже на начальном этапе, при первом обращении пациента, давали бы возможность педиатру определить тактику дальнейшего обследования и лечения, контролировать результаты терапии. Прежде всего, таким инструментом является анкетирование. В терапевтической практике свою эффективность доказала анкета Gerd-Q. Так наиболее крупное российское многоцентровое исследование эффективности данной анкеты показало, что чувствительность опросника GerdQ составляет 65,4%, специфичность достигает 91,7% [9]. Также актуален поиск аналогичного по эффективности опросника для детского возраста. Адаптированный для России вариант анкеты Gerd-Q представляет интерес для детского гастроэнтеролога и требует изучения возможности применения на практике. Наиболее значимое исследование по использованию данной анкеты среди детского населения в возрасте от 9 до 18 лет проведено в 2014 году в Китае Jhen-Yan Chiu и соавторами. Данное исследование показало, что у детей чувствительность и специфичность анкеты GerdQ (с пороговым значением ≥7) для выявления пациентов с эрозивным эзофагитом составили 65,5% и 80% соответственно. Отношение шансов GerdQ для порогового значения 7 для выявления эрозивного эзофагита составило 7,6 (95% доверительный интервал = 2,6–21,9, p<0,001). Таким образом, авторы исследования сделали вывод, что для выявления эрозивного эзофагита у детей анкета GerdQ имеет такую же чувствительность и специфичность, что и для взрослых, и анкета может применяться как неинвазивный инструмент скрининга ГЭРБ у детей [10].

Важным вопросом является диагностически значимая величина порогового балла для педиатрического контингента больных. Так в ранее цитируемом исследовании она составила ≥7 для диагностики эрозивного эзофагита. В исследовании Dian Artanti и соавт. (2019 г) распространенность подозрения на ГЭРБ у подростков составляла 32,9% или 10,9%, в зависимости от использованного порогового значения (≥7 или ≥ 8 баллов соответственно) [11].

Таким образом, оценка эффективности новых и имеющихся анкет для диагностики ГЭРБ у детей является актуальной задачей.

Цель работы - установить пороговую величину диагностически значимого балла, при которой анкета Gerd-Q имела бы удовлетворительную чувствительность и специфичность для диагностики ГЭРБ в детском возрасте.

Материалы и методы

В исследовании приняло участие 80 детей школьного возраста (средний возраст 12,7 ± 2,15 лет), госпитализированных первично в гастроэнтерологическое отделение КГБУЗ «Детская городская больница №1, г. Барнаула» в период с сентября 2018 г. по июнь 2019 г., с болевым и диспепсическим синдромами. Дети, которым в стационаре был выставлен диагноз ГЭРБ, составили опытную группу (62 человека). Дети с функциональной диспепсией контрольную группу (18 человек). В дальнейшем, из опытной группы были выделены две подгруппы: с эрозивной ГЭРБ (39 детей) и с неэрозивной ГЭРБ (23 ребенка).

Основным критерием для включения в первую подгруппу было наличие эрозивного эзофагита по данным фиброгастродуоденоскопии. Основным критерием включения во вторую группу была изжога с частотой более 2-х раз в неделю. Основными критериями исключения были – плановый прием антисекреторных препаратов и препаратов с прокинетическим эффектом за три месяца до исследования, наличие других заболеваний пищеварительного тракта, потенциально влияющих на клиническую картину заболевания, отказ от участия в исследовании.

В соответствии с целью исследования каждому ребенку проведено клинико-инструментальное исследование, согласно отраслевым стандартам диагностики ГЭРБ. Кроме того, проведено анкетирование по опроснику Gerd-Q (русскоязычная версия). С целью установить пороговую величину диагностически значимого балла, при которой анкета Gerd-Q имела бы наиболее высокую чувствительность и специфичность в выявлении ГЭРБ в детском возрасте, оценка результатов опроса пациентов проводилась четырехкратно — для пороговых результатов в 6, 7, 8 и 9 баллов соответственно. Пациенты, набравшие указанное в каждом случае количество баллов и выше, считались потенциальными больными ГЭРБ. Расчет статистических показателей был выполнен в программе Statistica 6.1.

Результаты и обсуждения

По результатам анкеты Gerd-Q с порогом в 8 баллов (классическая форма опросника Gerd-Q для взрослого контингента больных, далее ан-

кета №8) диагностически значимого результата достигли: в группе с эрозивной ГЭРБ — 25 детей (64,1%), в группе с неэрозивной ГЭРБ - 7 детей (30,4%), а в контрольной группе диагностически значимого балла не достиг никто (0,0%). Таким образом, из 62 детей с подтвержденным диагнозом ГЭРБ анкета с пороговым значением в 8 баллов выявила заболевание у 32 пациентов, ложноположительных результатов в контрольной группе выявлено не было. Чувствительность и специфичность по выявлению ГЭРБ составили 51,6% и 100% соответственно, положительная прогностическая ценность (вероятность болезни при положительном диагнозе, далее ППЦ) — 100%, отрицательная прогностическая ценность (вероятность отсутствия болезни при отрицательном диагнозе, далее ОПЦ) — 37,5%. Точность анкеты Gerd-Q с пороговым баллом 8 по выявлению ГЭРБ у детей составила 62,5%.

Результата опросника Gerd-Q в 6 баллов и выше (далее анкета №6) в группе с эрозивной ГЭРБ достиг 31 ребенок (79,5%), в группе с неэрозивной ГЭРБ — 12 детей (52,2%), в контрольной группе — 6 детей (33,3%). Чувствительность и специфичность анкеты Gerd-Q с пороговым баллом 6 составили 69,4% и 66,7% соответственно, ППЦ - 87,7%, ОПЦ - 38,7%, точность - 68,7%.

Результата опросника Gerd-Q в 7 баллов и выше (далее анкета №7) в группе с эрозивной ГЭРБ достигло 28 детей (71,8%), в группе с неэрозивной ГЭРБ — 10 детей (43,5%), в контрольной группе — 2 ребенка (11,1%). Чувствительность и специфичность анкеты Gerd-Q с пороговым баллом 7 составили 61,3% и 88,9% соответственно, ППЦ - 95,0%, ОПЦ - 40,0%, точность - 67,5%.

Результата опросника Gerd-Q в 9 баллов и выше (далее анкета №9) в группе с эрозивной ГЭРБ достигло 16 детей (41,1%), в группе с неэрозивной ГЭРБ — 6 детей (26,1%), в контрольной группе результатов 9 баллов и выше обнаружено не было. Чувствительность и специфичность анкеты Gerd-Q с пороговым баллом 9 составили 35,5% и 100% соответственно, ППЦ - 100%, ОПЦ - 31,1%, точность - 50,0%.

Вне зависимости от величины порогового балла, отмечается высокий процент пациентов с положительным результатом опросника Gerd-Q среди больных с эрозивной формой болезни. Средний балл по анкете Gerd-Q у детей с эрозивной ГЭРБ составил 7,85 [7,26-8,74], 95%, у детей с неэрозивной ГЭРБ 6,0 [4,9-7,1], 95%, у контрольной группы 4,44 [4,17- 5,83], 95%. Общая сумма баллов по анкете Gerd-Q статистически достоверно выше у детей с эрозивной ГЭРБ, чем у детей из других групп (p=0,00001, критерий Краскела-Уоллиса).

При статистическом анализе четырех модификаций анкеты Gerd-Q во всех случаях вероятность положительного результата у больных эрозивной формой ГЭРБ также оказалась достоверно выше (критерий хи-квадрат Пирсона): для анкеты №6 — p=0,002; №7 – p=0,00009; №8 – p=0,000014; №9 – p=0,005. Для выявления точного распределения вероятностей по группам пациентов было проведено их попарное сравнение с использованием критерия хи-квадрат Пирсона (для анкет №6 и №7) и критерия Фишера (№8 и №9). Статистический анализ для анкеты №6 показал недостоверность различий между вероятностью положительного результата Gerd-Q в неэрозивной и контрольной группах пациентов (p=0,227, критерий хи-квадрат Пирсона). При анализе результатов анкеты №9 было выявлено отсутствие достоверности различий между показателями эрозивной и неэрозивной групп (p=0,181, критерий Фишера). Для анкет №7 и №8 было статистически доказано повышение вероятности положительного результата анкеты в зависимости от выраженности поражения слизистой пищевода (p <0,05, критерии хи-квадрат Пирсона и критерий Фишера).

Исходя из вышесказанного, была выдвинута гипотеза о возможности выявления при помощи анкеты Gerd-Q не только ГЭРБ, но и эрозивного эзофагита. Для подтверждения гипотезы были использованы 4 модификации порогового балла анкеты, предложенные нами ранее. Результаты представлены в таблице 1.

В ходе теоретического эксперимента были сопоставлены 4 модификации анкеты Gerd-Q с разными пороговыми баллами. Наибольшую точность по выявлению ГЭРБ в детском возрасте показали анкеты с пороговыми баллами 6 и 7 - 68,7% и 67,5% соответственно. Сравнивая чувствительность и специфичность данных вариантов анкеты Gerd-Q с аналогичными показателями ее классической версии, применяемой в терапевтической практике (65% и 71%), можно отметить более точное соответствие полученных значений заявленным для взрослой анкеты в случае опросника с пороговым баллом 7 - 61,3% и 88,9% соответственно. Данные статистические показатели сопоставимы и с таковыми для синдромальной диагностики ГЭРБ гастроэнтерологом (67% и 70%), а также при проведении эндоскопического исследования (70% и 90%) [6].

Следовательно, из 4 возможных модификаций анкеты Gerd-Q для диагностики ГЭРБ в детском возрасте наиболее подходящей является версия анкеты с пороговым баллом 7. Однако ввиду умеренной точности (67,5%), применение анкеты как единственного метода диагностики ГЭРБ не рекомендуется.

Среди всех пациентов, прошедших анкетирование по опроснику Gerd-Q, наиболее высокие значения процента положительного результата определяются в группе больных с эрозивной формой ГЭРБ. Наиболее удовлет-

ворительные результаты для выявления эрозивного эзофагита получены для анкеты с пороговым баллом 8. В этом случае чувствительность и специфичность составили 64,1% и 82,9% соответственно, вероятность болезни при положительном диагнозе - 78,1%, ОПЦ (вероятность отсутствия болезни при отрицательном диагнозе) - 70,8%, точность -73,8%.

Таблица 1

Сравнительная эффективность диагностики эрозивной формы ГЭРБ в зависимости от порогового балла анкеты Gerd-Q

Показатель	Gerd-Q №6		Gerd-Q №7		Gerd-Q №8		Gerd-Q №9	
	ГЭРБ	ЭЭ	ГЭРБ	ЭЭ	ГЭРБ	ЭЭ	ГЭРБ	ЭЭ
Чувствительность, %	69,3	79,5	61,3	71,8	51,6	64,1	35,5	41,1
Специфичность, %	66,7	56,1	88,9	70,7	100,0	82,9	100,0	85,4
ППЦ, %	87,7	63,3	95,0	70,0	100,0	78,1	100,0	72,7
ОПЦ, %	38,7	74,2	40,0	72,5	37,5	70,8	31,1	60,3
Точность, %	68,7	67,5	67,5	71,3	62,5	73,8	50,0	63,7

Примечание: ППЦ (положительная прогностическая ценность) - вероятность болезни при положительном диагнозе; ОПЦ (отрицательная прогностическая ценность) - вероятность отсутствия болезни при отрицательном диагнозе

Заключение

Анкетирование по опроснику Gerd-Q может быть рекомендовано для диагностики ГЭРБ в детском возрасте с опорой на версию анкеты с пороговым баллом 7. Среди пациентов, прошедших анкетирование по опроснику Gerd-Q, наиболее высокий процент положительных результатов определяется в группе больных с эрозивной формой ГЭРБ, где удовлетворительные результаты для выявления эрозивного эзофагита получены для анкеты с пороговым баллом 8.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Quitadamo P., Papadopoulou A., Wenzl T., Urbonas V., Kneepkens C.M., Roman E., Orel R., Pavkov D.J., Dias J.A., Vandenplas Y., Kostovski A., Miele E., Villani A., Staiano A.J. European pediatricians' approach to children with GER symptoms: survey of the implementation of 2009 NASPGHAN-ESPGHAN guidelines. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014. Apr; 58(4):505-9.

2. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: Национальное руководство. М. Гэотар-Медиа. 2008.

3. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: Пособие для врачей. М. 2005.

4. Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M. et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154:150–154.

5. Ивашкин В.Т., Лапина Т.Л. Гастроэнтерология: Национальное руководство. М.: Гэотар-Медиа. 2008.

6. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Трухманов А.С. и др. Рекомендации по обследованию и лечению больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью: Пособие для врачей. М. 2005.

7. Курилович С.А., Решетников О.В. Эпидемиология заболеваний органов пищеварения в Западной Сибири. Новосибирск. 2000; 165 с.

8. Мухаметова Е.М., Эрдес С.И. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: эпидемиология, диагностические критерии, прогноз. Рос. жур. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. 2010; 1:75-81

9. Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С., Сторонова О.А., Коньков М.Ю., Маев И.В., Ивашкин В.Т. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013; 5(1):15-24. ID: 20447915

10. Chiu J.Y., Wu J.F., Ni Y.H. Correlation between gastroesophageal reflux disease questionnaire and erosive esophagitis in school-aged children receiving endoscopy. Pediatr Neonatol. 2014 Dec; 55(6):439-43.

11. Dian Artanti, Badriul Hegar, Nastiti Kaswandani, Soedjatmiko, Ari Prayitno, Yoga Devaera, and Yvan Vandenplas. The Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire in Adolescents: What is the Best Cutoff Score? Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019 Jul; 22(4):341-349

References

1. Quitadamo P., Papadopoulou A., Wenzl T., Urbonas V., Kneepkens C.M., Roman E., Orel R., Pavkov D.J., Dias J.A., Vandenplas Y., Kostovski A., Miele E., Villani A., Staiano A.J. European pediatricians' approach to children with GER symptoms: survey of the implementation of 2009 NASPGHAN-ESPGHAN guidelines. Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Apr; 58(4):505-9

2. Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterology: National Manual. Moscow: Geotar-Media. 2008.

3. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. et al. Guidelines for examination and treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: Manual for doctors. M. 2005.

4. Nelson S.P., Chen E.H., Syniar G.M., et al. Prevalence of symptoms of gastroesophageal reflux during childhood: a pediatric practice-based survey. Arch Pediatr Adolesc Med 2000; 154:150–154.

5. Ivashkin V.T., Lapina T.L. Gastroenterology: National Manual. Moscow: Geotar-Media. 2008.

6. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Trukhmanov A.S. et al. Guidelines for examination and treatment of patients with gastroesophageal reflux disease: Manual for doctors. M. 2005

7. Kurilovich S.A., Reshetnikov O.V. Epidemiology of diseases of digestive organs in Western Siberia. Novosibirsk. 2000; 165.

8. Mukhametova Ye.M., Erdes S.I. Gastroesophageal reflux disease in children: epidemiology, diagnostic criteria, prognosis. Ros. zhurn. gastroenterol. gepatol. koloproktol. 2010; 1:75-81

9. Kaibysheva V.A., Kucheryavy S.A., Trukhmanov A.S., Storonova O.A., Konkov M.A., Maev I.V., Ivashkin V.T. Results of a multicenter observational study on the application of the GerdQ international questionnaire for diagnosis of gastroesophageal reflux disease. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2013; 5(1):15-24. ID: 20447915

10. Chiu J.Y., Wu J.F., Ni Y.H. Correlation between gastroesophageal reflux disease questionnaire and erosive esophagitis in school-aged children receiving endoscopy. Pediatr Neonatol. 2014 Dec; 55(6):439-43.

11. Dian Artanti, Badriul Hegar, Nastiti Kaswandani, Soedjatmiko, Ari Prayitno, Yoga Devaera, and Yvan Vandenplas. The Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire in Adolescents: What is the Best Cutoff Score? Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019 Jul;22(4):341-349.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Текутьева Надежда Анатольевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета МЗ РФ.
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Тел.: +7 (3852) 507-344
E-mail: Tekuteva.N@mail.ru
ORCID: 0000-0003-1878-7502

Информация об авторах

Латышев Дмитрий Юрьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета. 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.
Тел. +7 (3852) 566-800, E-mail: ldy2014@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0014-2581

Лобанов Юрий Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета. 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.
Тел. +7 (3852) 566-800, E-mail: luf@list.ru, ORCID: 0000-0001-6284-1604

Строзенко Людмила Анатольевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики детских болезней Алтайского государственного медицинского университета. 656038, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.
Тел. +7 (3852) 566-800, E-mail: strozen@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8586-1330

Орехова Анна Константиновна, студентка 5 курса Института Педиатрии. Алтайский государственный медицинский университет. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.
Тел.: +7 (3852) 566-872,
E-mail: gingerfox14@mail.ru
ORCID: 0000-0003-4974-189X

Мартиросян Марина Славиковна, студентка 5 курса Института Педиатрии, Алтайский государственный медицинский университет. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.
Тел.: +79836055962, E-mail: martirosian-marina1@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-3528-2429

Болденкова Ирина Юрьевна, к.ф.н., доцент, Алтайский государственный медицинский университет. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.
Тел.: +7 (3852) 566-872, E-mail: Tekuteva.N@mail.ru
ORCID: 0000-0001-9775-2636

Поступила в редакцию *11.06.2022*
Принята к публикации *23.07.2022*

Для цитирования: Латышев Д.Ю., Лобанов Ю.Ф., Строзенко Л.А., Текутьева Н.А., Орехова А.К., Мартиросян М.С., Болденкова И.Ю. Опыт применения анкеты Gerd-Q в диагностике гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в педиатрической практике. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 44-48.

Citation: Latyshev D.Yu., Lobanov Yu.F., Strozenko L.A., Tekutyeva N.A., Orekhova A.K., Martirosyan M.S., Boldenkova I.Yu. Experience of using the GERD-Q questionnaire in the diagnosis of gastroesophageal reflux disease in pediatric practice. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 44-48. (In Russ.)

УДК 616-006.66
DOI 10.31684/25418475_2022_3_49

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ И СИСТЕМНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЭНДОТЕЛИАЛЬНУЮ ДИСФУНКЦИЮ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПАЛЛИАТИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия
[2]Алматинская региональная многопрофильная клиника, Алматы, Казахстан
[3]Городская больница №5, г. Барнаул, Россия
[4]Городская поликлиника №14, г. Барнаул

Цеймах А.Е.[1], Олжаев С.Т.[2], Лазарев А.Ф.[1], Куртуков В.А.[3],
Теплухин В.Н.[3], Кореновский Ю.В.[4], Шойхет Я.Н.[1]

Обоснование: *анализируется комплексное лечение больных со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, в двух нозологически сопоставимых группах больных.*
Цель исследования: *оценить влияние комплексного паллиативного лечения с применением ФДТ на эндотелиальную дисфункцию и выживаемость у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы*
Методы: *в основной группе, состоявшей из 32 пациентов с гистологически верифицированным злокачественным новообразованием поджелудочной железы, которым проводилось паллиативное лечение с применением ФДТ. В группе сравнения, состоявшей из 48 пациентов с гистологически верифицированным злокачественным новообразованием поджелудочной железы, которым проводилось радикальное лечение без применения ФДТ.*
Результаты: *на фоне применения локальной и системной фотодинамической терапии в основной группе не наблюдалось статистически значимого увеличения продолжительности жизни больных в группе сравнения по сравнению с основной, уменьшения риска развития осложнений за счет замедления роста новообразования, ассоциированного с уменьшением концентрации цитокина TNF-α.*
Заключение: *комплексное лечение с применением фотодинамической терапии злокачественных новообразований поджелудочной железы, позволяет уменьшить наибольший размер и скорость инвазии новообразования, увеличить выживаемость пациентов.*
Ключевые слова: *злокачественные новообразования поджелудочной железы, фотодинамическая терапия, инвазия злокачественного новообразования, эндотелиальная дисфункция.*

INFLUENCE OF LOCAL AND SYSTEMIC PHOTODYNAMIC THERAPY ON ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH PANCREATIC MALIGNANT TUMORS AFTER PALLIATIVE SURGICAL TREATMENT

[1]Altai State Medical University, Barnaul, Russia
[2]Almaty Regional Multidisciplinary Clinic, Almaty, Kazakhstan
[3]City hospital №5, Barnaul, Russia
[4]City Polyclinic №14, Barnaul

Tseimakh A.E.[1], Olzhayev S.T.[2], Lazarev A.F.[1], Kurtukov V.A.[3],
Teplukhin V.N.[3], Korenovskij Yu.V.[4], Shoykhet Ya.N.[1]

Background: *The complex treatment of patients with malignant neoplasms of the pancreas is analyzed in two nosologically comparable groups of patients.*
Aims: *to evaluate the effect of complex palliative treatment using PDT on endothelial dysfunction and survival in patients with pancreatic malignancies.*
Methods: *in the main group, which consisted of 32 patients with histologically verified malignant neoplasm of the pancreas, who underwent palliative treatment with PDT. In the comparison group, which consisted of 48 patients with histologically verified malignant neoplasm of the pancreas, who underwent radical treatment without the use of PDT.*
Results: *in the background of local and systemic photodynamic therapy in the main group, there was no*

statistically significant increase in the life expectancy of patients in the comparison group compared to the main group, a decrease in the risk of complications due to a slowdown in the growth of the neoplasm associated with a decrease in the concentration of the cytokine TNF-α.

Conclusion: *complex treatment with the use of photodynamic therapy of malignant neoplasms of the pancreas, can reduce the largest size and rate of invasion of the neoplasm,and increase the survival of patients.*

Keywords: *pancreatic malignant neoplasms of the pancreas; photodynamic therapy, invasion of malignant neoplasms, endothelial dysfunction.*

Рак поджелудочной железы является важной проблемой современной онкологии. Являясь относительно редко встречающимся заболеванием, занимающим в структуре онкологической заболеваемости России лишь 3,3%, он занимает пятое место в структуре смертности онкологических заболеваний [1, 2, 3, 4, 5].

Современным стандартом лечения пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны является комплексное лечение, в котором главную роль играет хирургический метод. При этом вследствие длительного периода стертых симптомов и позднего обращения пациентов на момент постановки диагноза менее 20% больных являются резектабельными [6, 7, 8, 9, 10]. Большинству больных возможно провести лишь паллиативное лечение (ПЛ), при этом важнейшим фактором успешного лечения является ликвидация жизненно угрожающих осложнений, таких как, механическая желтуха (МЖ) и холангит [6, 7, 8, 9, 10]. На фоне развития технологий декомпрессии желчевыводящих протоков, появления новых схем и препаратов химиотерапевтического лечения прогностическая медиана выживания данных пациентов не меняется на протяжении многих лет, по-прежнему составляя 3,7 месяцев в случае, если опухоль нерезектабельна, что составляет одну из самых низких медиан выживаемости среди опухолей гастроинтестинального тракта [2].

При этом, вследствие отсутствия значимого улучшения результатов паллиативного лечения, несмотря на развитие химиотерапии, идет поиск других методов паллиативного лечения данной категории пациентов.

Одним из таких методов является фотодинамическая терапия (ФДТ). Фотодинамическая терапия – это метод воздействия на опухолевые клетки с помощью специальных лекарственных средств, которые накапливаются в них и, становясь химически активными в присутствии света определенной длины волны и кислорода, приводят эти клетки к гибели путем апоптоза, некроза и аутофагии. Проведенные в 2002 и 2014 году исследования влияния контактной ФДТ на исходы комплексного лечения рака поджелудочной железы позволяют говорить о перспективности применения ФДТ в сочетании с хирургическими методами с целью повышения продолжительности жизни пациентов со злокачественными новообразованиями панкреатобилиарной зоны [8, 9].

На современном этапе одной из центральных проблем канцерогенеза является эндотелиальная дисфункция, сопровождающая рост всех злокачественных новообразований, Существенную роль в ней играют патологические эффекты эндотелиальных нарушений в отношении сосудисто-тромбоцитарных механизмов системы гемостаза, а также изменение сосудодвигательной функции, выражающееся либо в уменьшении степени системной и локальной вазодилятации, либо в развитии парадоксальной вазоконстрикции [11, 12].

Цель исследования: оценить влияние комплексного паллиативного лечения с применением ФДТ на эндотелиальную дисфункцию и выживаемость у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы.

Материалы и методы

В сравнительном проспективном исследовании участвовало 80 пациентов с гистологически верифицированными злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, проходивших комплексное лечение на базах Алматинской региональной многопрофильной клиники (г. Алматы, Республика Казахстан) и краевого гепатологического центра КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул» (Российская Федерация) с 2017 по 2020 гг. Больные поделены на две группы:

1. В основную группу вошло 32 пациента с гистологически верифицированным злокачественным новообразованием поджелудочной железы, которым проводилось паллиативное лечение с применением ФДТ.

2. В группу сравнения вошло 48 пациентов с гистологически верифицированным злокачественным новообразованием поджелудочной железы, которым проводилось радикальное лечение без применения ФДТ.

Паллиативное хирургическое лечение включало в себя оперативное лечение жизнеугрожающих осложнений, прежде всего механической желтухи: чрескожное чреспеченочное моно- и билобарное дренирование желчных протоков, стентирование желчных протоков под ультразвуковым и рентгенологическим контролем, выполнение обходных билиодигестивных анастомозов. Симптоматическое консервативное лечение включало в себя инфузионную, дезинтоксикационную, анальгетическую, гепатопротекторную, антибактериальную терапию [5]. Радикальное хирургическое лечение в группе

сравнения включало выполнение гастропанкреатодуоденальной резекции с нейродиссекцией и лимфодиссекцией (операция Уиппла) согласно действующим стандартам [3].

У всех больных основной группы проводилась локальная и системная ФДТ двухэтапным методом по оригинальной методике, предложенной в клинике, с достижением при локальной контактной ФДТ на длине волны 662 нм с экспозиционной дозой света 220 Дж/см2 через эндоскопический или антеградный транспеченочный доступ эффекта апоптоза раковых клеток по границе новообразования [13].

У всех пациентов проводилось взятие маркера системного протеолиза и эндотелиальной дисфункции, а также сосудисто-тромбоцитарного и плазменно-коагуляционного гемостаза за сутки до и через сутки после выполнения хирургического лечения: фактора некроза опухоли-альфа (TNF-α), фракций интерлейкинов 2, 6, 10, 12 (ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12), протромбинового индекса (ПТИ), международного нормализованного отношения (МНО), активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), фибриногена.

Для определения референсных значений показателей системного воспаления использовались данные литературы [14, 15, 16].

Для определения концентрации TNF-α в сыворотке крови использовался набор для иммуноферментного анализа Human TNF alpha total Platinum ELISA (кат. № BMS2034/BMS2034TEN, Bender MedSystems GmbH, Австрия), измерялась оптическая плотность раствора в лунках при длине волны 450 нм, с помощью автоматического фотометра для микропланшет ELx808 (BioTec Instruments, Inc., США).

Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) определялось по Caenet. al. (1968) с использованием набора реагентов фирмы «Технология – Стандарт» (Россия), предусматривающего использование для активации контактной фазы солей эллаговой кислоты.

Протромбиновое время (ПВ) определялось по Quick (1935) с расчетом показателя международного нормализованного отношения (МНО) с тромбопластином, стандартизированным по международному индексу чувствительности (МИЧ 1,1 – 1,3) – набор реагентов фирмы «Технология – Стандарт» (Россия).

Определение концентрации фибриногена в плазме по Clauss (1957) проводилось набором реагентов фирмы «Технология – Стандарт» (Россия).

Для определения содержания цитокинов в сыворотке крови применяли количественный иммуноферментный метод с помощью автоматического фотометра АИФР-01 УНИПЛАН для 96 микропланшет (Россия) с использованием набора Merck Life Science (Millipore, Sigma-Aldrich, Supelso, Германия).

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ SigmaPlot 14.0 (регистрационный номер 775400014). Для связанных выборок в статистическом анализе использовались непараметрический критерий Вилкоксона, для несвязанных выборок – непараметрический критерий Манна-Уитни, поскольку, согласно критерию Шапиро Уилка, все изучаемые показатели имели распределение, отличное от нормального в основной группе и группе сравнения, нормальное распределение в группе контроля. Результаты представлены как в виде медианы (Me) и первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей для групп с распределением, отличным от нормального, и в виде среднего значения (M) и его стандартного отклонения (SD) для групп с нормальным распределением. Для анализа относительных величин использовался z-критерий Фишера. Для оценки общей продолжительности жизни применялся метод кривых Каплан-Мейер, для сравнительного анализа выживаемости использовался лог-ранговый критерий. Для оценки влияния 2-х и более независимых переменных на непрерывную зависимую переменную использовался множественный линейный регрессионный анализ, результаты которого представлялись в форме уравнения регрессии с оценкой силы связи и специфичности соответственно в виде коэффициента множественной корреляции (R) и коэффициента детерминации (R2). Статистическая значимость оценивалась с помощью критерия Фишера (F). Критический уровень значимости результатов исследования принимался $p < 0,05$.

Результаты

Сравнительная характеристика групп по полу и стадии основного заболевания представлена в таблице 1. Была выявлена большая запущенность основной группы по сравнению с группой сравнения, поскольку в группу сравнения не были включены пациенты с IV стадией заболевания, которым не показано радикальное хирургическое лечение. Сравнительная характеристика групп по возрасту представлена в таблице 2. Статистически значимых различий не выявлено.

У пациентов основной группы не наблюдалось послеоперационных осложнений после ФДТ. У трех больных второй группы (9,38%) была выявлена эмпиема желчного пузыря после проведенного стентирования желчных протоков.

У пациентов группы сравнения было выявлено 14 (27,5%) послеоперационных осложнений, а также 15 (29,4%) случаев местного рецидива и метастазов после оперативного лечения.

Не было выявлено статистически значимых различий между числом послеоперационных осложнений между основной группой и группой сравнения (p=0,091).

Таблица 1

Сравнительная характеристика больных по полу и стадии основного заболевания

Table 1

Comparative characteristics of patients by sex and stage of the underlying disease

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p
	абс.	%	абс.	%	
Мужской пол	16	50,00	24	50,00	0,82
Женский пол	16	50,00	24	50,00	0,82
Ia стадия	0	0	0	0	0,10
Ib стадия	1	3,13	0	0	0,84
IIa стадия	5	15,63	7	14,58	0,85
IIb стадия	1	3,13	2	4,17	0,72
III стадия	5	15,63	39	81,25	< 0,001
IV стадия	20	62,50	0	0	< 0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения.

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных по возрасту

Table 2

Comparative characteristics of patients by age

Показатель	Основная группа		Группа сравнения		p
	Me (Q1; Q3)	M± SD	Me (Q1; Q3)	M± SD	
Возраст	66 (57,50;72,50)	64,33±10,32	61,50 (54,50;68)	60,00±10,71	0,088

Примечание: p – статистическая значимость различий между основной группой и группой сравнения.

При проведении оценки продолжительности жизни в параллельно сравниваемых группах (таблица 3) не обнаружено статистически достоверных различий между двумя группами (p = 0,067) (рис. 1).

Таблица 3

Сравнительный анализ выживаемости больных

Table 3

Comparative analysis of survival of patients

Группа	Медиана выживания, дни	95% доверительный интервал	p
	Me (Q_1; Q_3)		
Основная	183 (148;348)	164,01-201,99	0,067
Сравнения	270 (312;233)	243,97-296,03	

С целью оценки факторов, влияющих на выживаемость пациентов был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 4. Было выявлено статистически достоверное влияние TNF-α, фибриногена, МНО, АПТВ и стадии злокачественного новообразования на выживаемость. При этом фактор интерлейкина-10, хотя и не имеет статистически значимого влияния на выживаемость, значительно улучшал качество регрессионной модели и силу регрессионной связи статистически значимых факторов.

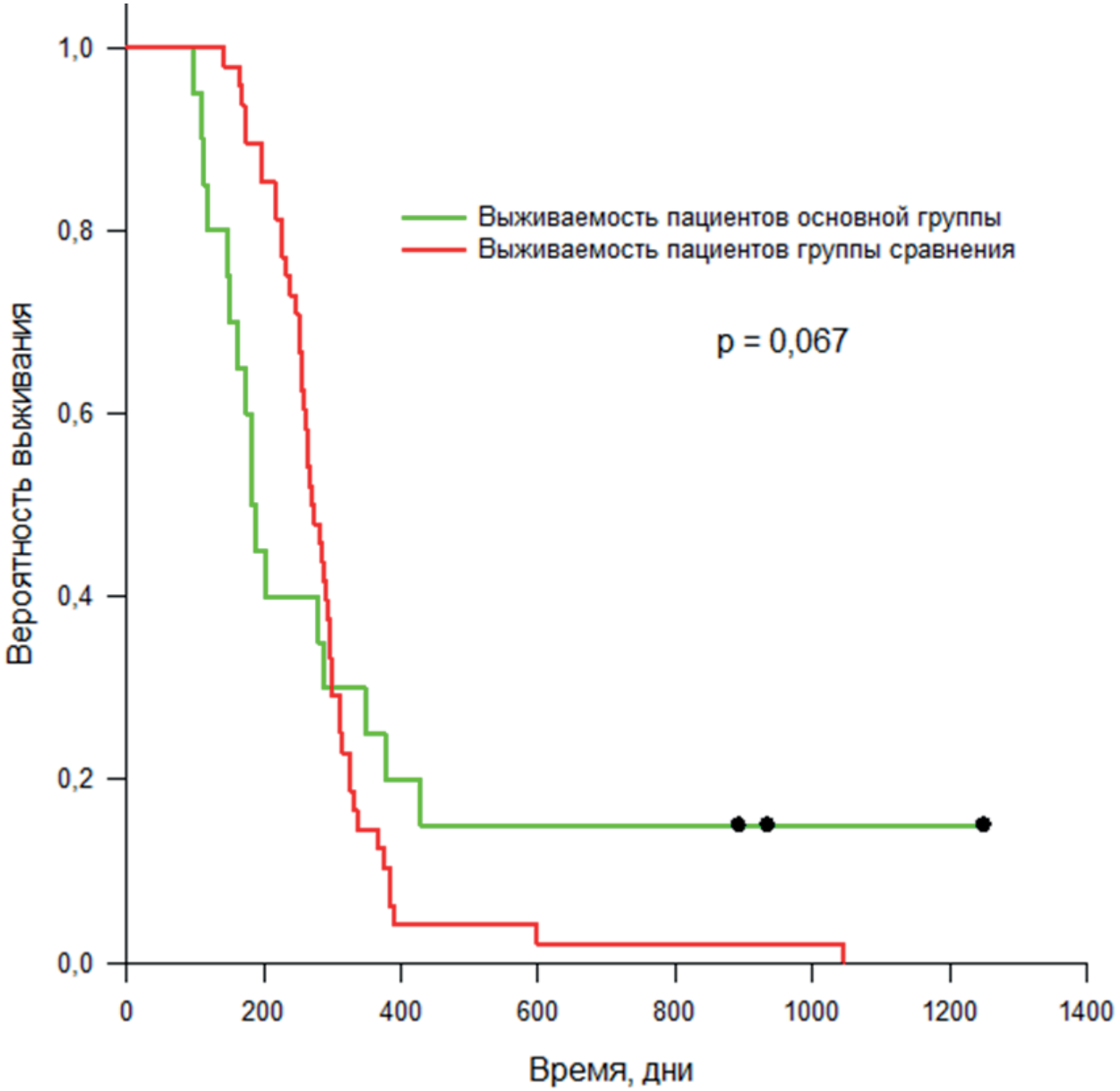


Рисунок **1.** Сравнительная характеристика выживаемости у пациентов, которым было проведено паллиативное хирургическое лечение злокачественного новообразования поджелудочной железы с применением локальной и системной фотодинамической терапии и группы сравнения.

Figure 1. Comparative characteristics of survival in patients who underwent palliative surgical treatment of a malignant pancreatic tumor using local and systemic photodynamic therapy and the comparison group.

Был проведен сравнительный анализ абсолютных показателей динамики маркеров протеолиза и гемостаза, имеющих статистически достоверное влияние на выживаемость в двух группах пациентов (таблица 5). Было выявлено статистически значимое уменьшение уровня TNF-α в основной группе (рисунок 2). При этом в группе сравнения TNF-α не только не уменьшался, но и статистически достоверно увеличивался (рисунок 3).

Таблица 4

Параметры и характеристика модели множественного линейного регрессионного анализа для оценки влияния стадии злокачественного новообразования головки поджелудочной железы, значения TNF-α, АПТВ, фибриногена, МНО, ИЛ-10 после лечения на медиану выживаемости у пациентов со злокачественным новообразованием головки поджелудочной железы

Table 4

Parameters and characteristics of the multiple linear regression analysis model to assess the impact of the stage of pancreatic head cancer, TNF-α, APTT, fibrinogen, INR, IL-10 values after treatment on the median survival in patients with pancreatic head cancer

Показатель	**β±σ**	**p**
Константа	1025,958±212,186	<0,001
Стадия злокачественного новообразования головки поджелудочной железы	-145,331±47,332	0,003
Значение TNF-α	-9,972±4,123	0,018
Значение фибриногена	32,529±10,620	0,003
Значение МНО	33,803±14,445	0,022
Значение АПТВ	-6,978±3,171	0,030
Значение ИЛ-10	-7,718±4,114	0,064
Медиана выживаемости = 1025,958 + (32,529 * Значение фибриногена) – (9,972 * Значение TNF- α) – (6,978 * Значение АПТВ) + (33,803 * Значение МНО) – (145,331 * Стадия злокачественного новообразования головки поджелудочной железы) – (7,718 * ИЛ-10)		
R =0,552; R^2 =0,305; F =6,428; p <0,001		

Таблица 5

Сравнительная характеристика показателей протеолиза и гемостаза до и после хирургического лечения злокачественного новообразования в двух группах больных

Table 5

Comparative characteristics of proteolysis and hemostasis parameters before and after surgical treatment of a malignant neoplasm in two groups of patients

Показатель	**Основная группа**		**Группа сравнения**		p_1	p_2
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения		
	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)	Me (Q1; Q3)		
TNF-α	17,52 (14,13;5,26)	17,52 (11,89;5,35)	11,00 (6,90;16,90)	15,30 (12,10;15,50)	0,043	0,039
Фибриноген	3,10 (2,73;4,00)	2,95 (2,70;3,88)	4,40 (3,90;5,80)	4,10 (3,70;4,60)	0,387	0,58
АПТВ	27,75 (26,10;31,80)	28,00 (24,10;32,00)	30,00 (21,60;39,30)	27,50 (20,80;31,60)	0,722	0,4

Примечание: p1 – статистическая значимость различий до и после лечения в основной группе, p2 – . статистическая значимость различий до и после лечения в группе сравнения.

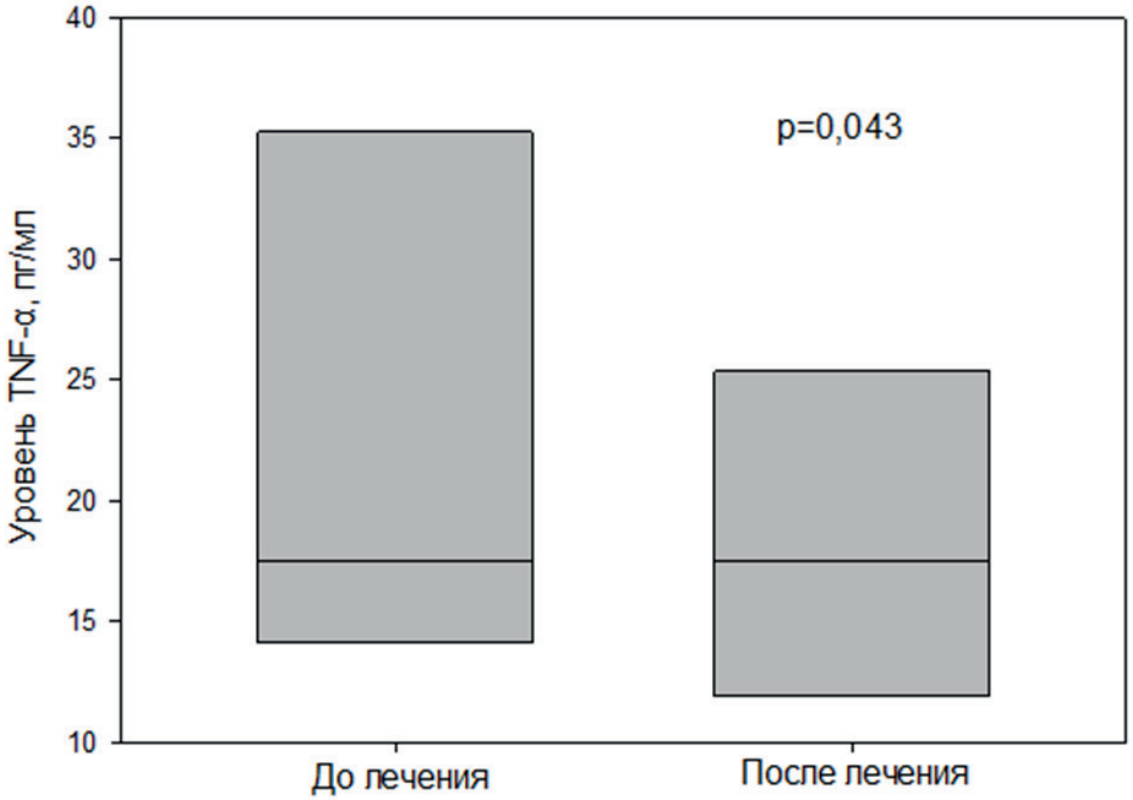


Рисунок **2.** Сравнительная характеристика уровня TNF-α у пациентов основной группы до и через сутки после проведения комплексного лечения.
Figure 2. Comparative characteristics of the level of TNF-α in patients of the main group before and 1 day after complex treatment.

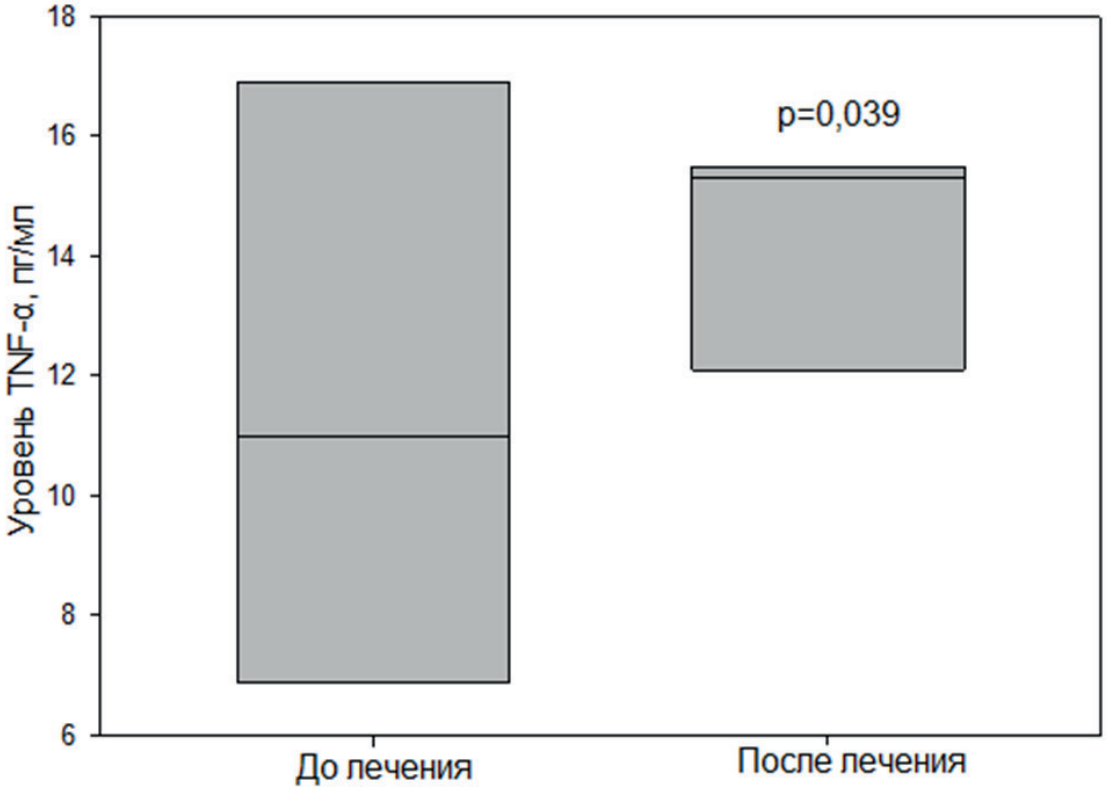


Рисунок **3.** Сравнительная характеристика уровня TNF-α у пациентов группы сравнения до и через сутки после проведения комплексного лечения.
Figure 3. Comparative characteristics of the level of TNF-α in patients of the control group before and 1 day after complex treatment.

Обсуждение

По данным литературы известно, что TNF-α является активным медиатором эндотелиальной дисфункции, а также является маркером канцерогенеза [17, 18, 19, 20, 21, 22, 23]. TNF-α стимулирует образование циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), стимулируют пролиферацию клеток и сосудов вокруг опухоли [34, 35, 36, 37, 38, 39, 40]. Эти механизмы обуславливают закономерность, известную у многих злокачественных новообразований, заключающуюся в том, что увеличение концентрации TNF-α в сыворотке крови ассоциируется с ускорением инвазии опухоли и уменьшением медианы выживаемости больных за счет усиления локальной эндотелиальной дисфункции [20].

Таким образом, уменьшение концентрации TNF-α нами связывается с уменьшением размеров опухоли, торможением ее прогрессии и увеличением средней продолжительности жизни у больных основной группы, что объясняет отсутствие статистически значимо большей средней продолжительности жизни у пациентов после радикального хирургического лечения по сравнению с группой, которой проведено паллиативное лечение с применением ФДТ.

По результатам проведенного исследования можно сделать вывод, что полученные результаты подтверждают данные, полученные в предыдущих исследованиях по данному вопросу, а также позволяют объяснить механизм развития эффектов ФДТ. ФДТ является методом выбора у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, которым не показано радикальное хирургическое лечение и которым не показаны другие методы паллиативного лечения вследствие их высокой токсичности.

ФДТ, в сочетании с хирургическими методами, является перспективным методом уменьшения эндотелиальной дисфункции, скорости инвазии опухоли, повышения выживаемости пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы. Кроме того, в отличие от альтернативных методов паллиативного лечения, таких как химиотерапия и лучевая терапия, ФДТ высоко безопасна для пациентов.

Заключение

Таким образом, комплексное паллиативное лечение с применением ФДТ злокачественных новообразований поджелудочной железы позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов за счет уменьшения локальной эндотелиальной дисфункции и скорости инвазии опухоли, при этом не оказывая побочных эффектов на пациента. Исходя из вышеизложенного, локальную и системную ФДТ можно рекомендовать, как метод выбора при комплексном паллиативном лечении пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, которым не показаны другие методы вследствие их высокой токсичности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. илл. – 239 с.

2. Hang J, Wu L, Zhu L, Sun Z, Wang G, Pan J, Zheng S, Xu K, Du J, Jiang H. Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study. Cancer Medical. 2018 Jun 1;7(7):2974–84. doi: 10.1002/cam4.1573.

3. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Рак поджелудочной железы. Клинические рекомендации. 2021. 67 с. Ссылка активна на 17.03.2022. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-podzheludochnoj-zhelezy_aor.pdf

4. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2015 Sep;26 Suppl 5:v56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295.

5. Российское общество хирургов. Механическая желтуха. Клинические рекомендации. 2018. 106 с. Ссылка активна на 17.03.2022. http://xn----9sbdbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehanicheskaja-zheltuha.html

6. Karimnia V, Slack FJ, Celli JP. Photodynamic Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Cancers (Basel). 2021 Aug 28; 13(17):4354. doi: 10.3390/cancers13174354.

7. Lu Y, Liu L, Wu JC, Bie LK, Gong B. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2015 Dec; 39(6):718-24. doi: 10.1016/j.clinre.2014.10.015.

8. Bown SG, Rogowska AZ, Whitelaw DE, Lees WR, Lovat LB, Ripley P, Jones L, Wyld P, Gillams A, Hatfield AW. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. Gut. 2002 Apr;50(4):549-57. doi: 10.1136/gut.50.4.549.

9. Huggett MT, Jermyn M, Gillams A, Illing R, Mosse S, Novelli M, Kent E, Bown SG, Hasan T,

Pogue BW, Pereira SP. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer. British journal of cancer. 2014 Apr 2;110(7):1698-704. doi: 10.1038/bjc.2014.95

10. Wang L, Yu WF. Obstructive jaundice and perioperative management. Acta Anaesthesiologica Taiwanica. 2014 Mar;52(1):22-9. doi: 10.1016/j.aat.2014.03.002.

11. Della Corte V, Tuttolomondo A, Pecoraro R, Di Raimondo D, Vassallo V, Pinto A. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness as Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine. Curr Pharm Des. 2016;22(30):4658-4668.

12. Hamilos M, Petousis S, Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. Cardiovasc Diagn Ther. 2018 Oct;8(5):568-580.

13. Цеймах АЕ, Лазарев АФ, Куртуков ВА, Бедян НК, Шойхет ЯН Способ комплексного мини-инвазивного лечения механической желтухи, холангита, внутрипеченочных абсцессов опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии. – Патент РФ №2704474, 2019.

14. Borska L, Andrys C, Krejsek J, Hamakova K, Kremlacek J, Ettler K, Fiala Z. Serum levels of the pro-inflammatory cytokine interleukin-12 and the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with psoriasis treated by the Goeckerman regimen. Int J Dermatol. 2008; 47(8):800-5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03677.x. PMID: 18717859.

15. Wyczalkowska-Tomasik A, Czarkowska-Paczek B, Zielenkiewicz M, Paczek L. Inflammatory Markers Change with Age, but do not Fall Beyond Reported Normal Ranges. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2016; 64(3):249-254. doi:10.1007/s00005-015-0357-7

16. Rothkrantz-Kos S, Drent M, Schmitz MP, Menheere PP., van Dieijen-Visser MP. "Reference values of soluble interleukin-2 receptor on the IMMULITE" Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2004; 42 (8):976-977. https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.159

17. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, Robinson S, Hagemann T, Fatah R, Gould D, Ayhan A, Balkwill F. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. Cancer Research. 2007 Jan 15; 67(2):585-92. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2941.

18. Davies FE, Rollinson SJ, Rawstron AC, Roman E, Richards S, Drayson M, Child JA, Morgan GJ. High-producer haplotypes of tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha are associated with an increased risk of myeloma and have an improved progression-free survival after treatment. Journal of Clinical Oncology. 2000 Aug; 18(15):2843-51. doi: 10.1200/JCO.2000.18.15.2843.

19. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. Science. 2002 May 31; 296(5573):1634-5. doi: 10.1126/science.1071924. PMID: 12040173.

20. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. Cancer Metastasis Review. 2006 Sep;25(3):409-16. doi: 10.1007/s10555-006-9005-3.

21. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB, Newman AB, Bauer DC, Satterfield S, Kritchevsky SB. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2005 Oct;14(10):2413-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0316.

22. Jain S, Sharma BM, Sharma B. Calcium Channel Blockade and Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ Agonism Diminish Cognitive Loss and Preserve Endothelial Function During Diabetes Mellitus. Curr Neurovasc Res. 2016;13(1):33-44.

23. Rathouska J, Jezkova K, Nemeckova I, Nachtigal P. Soluble endoglin, hypercholesterolemia and endothelial dysfunction. Atherosclerosis. 2015 Dec;243(2):383-388.

References

1. Kaprina AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, editors. The state of oncological care for the population of Russia in 2020. – M.: National Medical Research Radiological Centre of The Ministry Of Health Of The Russian Federation, 2021. ill. – 239 p. (In Russ.)

2. Hang J, Wu L, Zhu L, Sun Z, Wang G, Pan J, Zheng S, Xu K, Du J, Jiang H. Prediction of overall survival for metastatic pancreatic cancer: Development and validation of a prognostic nomogram with data from open clinical trial and real-world study. Cancer Medical. 2018 Jun 1;7(7):2974–84. doi: 10.1002/cam4.1573.

3. Russian Oncology Association. Pancreas cancer. Clinical guidelines. 2021. 67 p. Accessed March 17, 2022 (In Russ.) https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2021/04/kr_rak-podzheludochnoj-zhelezy_aor.pdf

4. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology. 2015 Sep; 26 Suppl 5:v56-68. doi: 10.1093/annonc/mdv295.

5. Russian Association of Surgeons. Obstructive jaundice. Clinical guidelines. 2018. 106 p. Accessed March 17, 2022 (In Russ.) http://xn----9sbdbejx7bdduahou3a5d.xn--p1ai/stranica-pravlenija/klinicheskie-rekomendaci/

urgentnaja-abdominalnaja-hirurgija/klinicheskie-rekomendaci-mehanicheskaja-zheltuha.html

6. Karimnia V, Slack FJ, Celli JP. Photodynamic Therapy for Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. Cancers (Basel). 2021 Aug 28; 13(17):4354. doi: 10.3390/cancers13174354.

7. Lu Y, Liu L, Wu JC, Bie LK, Gong B. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: A meta-analysis. Clinics and research in hepatology and gastroenterology. 2015 Dec; 39(6):718-24. doi: 10.1016/j.clinre.2014.10.015.

8. Bown SG, Rogowska AZ, Whitelaw DE, Lees WR, Lovat LB, Ripley P, Jones L, Wyld P, Gillams A, Hatfield AW. Photodynamic therapy for cancer of the pancreas. Gut. 2002 Apr;50(4):549-57. doi: 10.1136/gut.50.4.549.

9. Huggett MT, Jermyn M, Gillams A, Illing R, Mosse S, Novelli M, Kent E, Bown SG, Hasan T, Pogue BW, Pereira SP. Phase I/II study of verteporfin photodynamic therapy in locally advanced pancreatic cancer. British journal of cancer. 2014 Apr 2;110(7):1698-704. doi: 10.1038/bjc.2014.95

10. Wang L, Yu WF. Obstructive jaundice and perioperative management. Acta Anaesthesiologica Taiwanica. 2014 Mar;52(1):22-9. doi: 10.1016/j.aat.2014.03.002.

11. Della Corte V, Tuttolomondo A, Pecoraro R, Di Raimondo D, Vassallo V, Pinto A. Inflammation, Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness as Therapeutic Targets in Cardiovascular Medicine. Curr Pharm Des. 2016;22(30):4658-4668.

12. Hamilos M, Petousis S, Parthenakis F. Interaction between platelets and endothelium: from pathophysiology to new therapeutic options. Cardiovasc Diagn Ther. 2018 Oct;8(5):568-580.

13. Tseimakh AE, Lazarev AF, Kurtukov VA, Bedyan NK, Shoyhet YaN Method for complex mini-invasive treatment of obstructive jaundice, cholangitis, intrahepatic abscesses of tumor genesis using local and systemic photodynamic therapy. Patent RF, no. 2704474, 2019. (In Russ.)

14. Borska L, Andrys C, Krejsek J, Hamakova K, Kremlacek J, Ettler K, Fiala Z. Serum levels of the pro-inflammatory cytokine interleukin-12 and the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 in patients with psoriasis treated by the Goeckerman regimen. Int J Dermatol. 2008; 47(8):800-5. doi: 10.1111/j.1365-4632.2008.03677.x. PMID: 18717859.

15. Wyczalkowska-Tomasik A, Czarkowska-Paczek B, Zielenkiewicz M, Paczek L. Inflammatory Markers Change with Age, but do not Fall Beyond Reported Normal Ranges. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2016; 64(3):249-254. doi:10.1007/s00005-015-0357-7

16. Rothkrantz-Kos S, Drent M, Schmitz MP, Menheere PP., van Dieijen-Visser MP. «Reference values of soluble interleukin-2 receptor on the IMMULITE» Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM), 2004; 42 (8):976-977. https://doi.org/10.1515/CCLM.2004.159

17. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, Robinson S, Hagemann T, Fatah R, Gould D, Ayhan A, Balkwill F. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. Cancer Research. 2007 Jan 15;67(2):585-92. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-2941.

18. Davies FE, Rollinson SJ, Rawstron AC, Roman E, Richards S, Drayson M, Child JA, Morgan GJ. High-producer haplotypes of tumor necrosis factor alpha and lymphotoxin alpha are associated with an increased risk of myeloma and have an improved progression-free survival after treatment. Journal of Clinical Oncology. 2000 Aug;18(15):2843-51. doi: 10.1200/JCO.2000.18.15.2843.

19. Chen G, Goeddel DV. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway. Science. 2002 May 31;296(5573):1634-5. doi: 10.1126/science.1071924. PMID: 12040173.

20. Balkwill F. TNF-alpha in promotion and progression of cancer. Cancer Metastasis Review. 2006 Sep;25(3):409-16. doi: 10.1007/s10555-006-9005-3.

21. Il'yasova D, Colbert LH, Harris TB, Newman AB, Bauer DC, Satterfield S, Kritchevsky SB. Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2005 Oct;14(10):2413-8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0316.

22. Jain S, Sharma BM, Sharma B. Calcium Channel Blockade and Peroxisome Proliferator Activated Receptor γ Agonism Diminish Cognitive Loss and Preserve Endothelial Function During Diabetes Mellitus. Curr Neurovasc Res. 2016;13(1):33-44.

23. Rathouska J, Jezkova K, Nemeckova I, Nachtigal P. Soluble endoglin, hypercholesterolemia and endothelial dysfunction. Atherosclerosis. 2015 Dec;243(2):383-388.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Цеймах Александр Евгеньевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

E-mail: alevtsei@rambler.ru. Телефон +8-909-504-45-47.

ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1199-3699 Scopus Author ID: 57216871819 Web of Science Researcher ID: ACB-4622-2022

Информация об авторах
Олжаев Саяхат Таурбекович, кандидат медицинских наук, директор КГП на ПХВ Алматинская региональная многопрофильная клиника.
050000, г. Алматы Медеуский район ул. Розы Багландовой, 69а
E-mail: s.olzhayev20@gmail.com. Телефон +7-701-774-9999.
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-3312-323X

Лазарев Александр Федорович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
E-mail: lazarev@akzs.ru.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1080-5294
Scopus Author ID: 36166916600

Куртуков Виталий Анатольевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением эндоскопии, Городская больница №5, г. Барнаул.
656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75
E-mail: vakurtukov@yandex.ru.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5582-1178

Теплухин Валерий Николаевич, заведующий отделением хирургии, Городская больница №5, г. Барнаул.
656045, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75
E-mail: valera.tepl69@inbox.ru.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0788-1421

Кореновский Юрий Владимирович, кандидат медицинских наук, врач клинической лабораторной диагностики КГБУЗ «Городская поликлиника №14, г. Барнаул.
656067, г. Барнаул, ул. Сиреневая 7, корпус 1.
E-mail: timidin@gmail.com.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-4434-5217
Scopus Author ID: 57226133716 Web of Science Researcher ID: ABB-1595-2021

Шойхет Яков Нахманович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
E-mail: starok100@mail.ru.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5253-4325
Scopus Author ID: 55913368500 Web of Science Researcher ID: L-7465-2015

Поступила в редакцию *08.07.2022*
Принята к публикации *13.08.2022*

Для цитирования: Цеймах А.Е., Олжаев С.Т., Лазарев А.Ф., Куртуков В.А., Теплухин В.Н., Кореновский Ю.В., Шойхет Я.Н. Влияние локальной и системной фотодинамической терапии на эндотелиальную дисфункцию и выживаемость у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы после паллиативного хирургического лечения. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 49-59.

Citation: Tseimakh A.E., Olzhayev S.T., Lazarev A.F., Kurtukov V.A., Teplukhin V.N., Korenovskij Yu.V., Shoykhet Ya.N. Influence of local and systemic photodynamic therapy on endothelial dysfunction and survival in patients with pancreatic malignant tumors after palliative surgical treatment. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 49-59. (In Russ.)

УДК 616.329-002-053.5
DOI 10.31684/25418475_2022_3_60

ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ

[1]Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского, г. Москва
[2]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Щербаков П.Л.[1], Латышев Д.Ю.[2], Елизарьева Л.А.[2], Текутьева Н.А.[2], Лобанов Ю.Ф.[2], Строженко Л.А.[2], Болденкова И.Ю.[2], Орехова А.К.[2]

Цель исследования: *изучить показатели качества жизни и влияние отдельных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на данные показатели у детей школьного возраста.*
Материалы и методы. *В исследование включено 62 ребенка школьного возраста с эрозивной (39 ребенка) и неэрозивной формой (29 детей) гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Изучено влияние отдельных симптомов заболевания на показатели качества жизни. Для оценки выраженности симптомов применена анкета GerdQ, качество жизни оценивали с помощью анкеты PedsQL™4.0.*
Результаты. *У пациентов с ГЭРБ в общей группе отмечается умеренное снижение показателей качества жизни по всем шкалам, как социального, так и физического функционирования. Средний суммарный бал составил 67,3 балла (ДИ 95% 61,7-72,8). Наиболее низкие баллы получены по шкалам «эмоционального функционирования» и «жизнь в школе». В общей группе, установлено наличие отрицательной корреляционной связи между выраженностью болевого синдрома и показателями по шкалам «физического функционирования» и «жизнь в школе». Выявлены корреляционные связи между потребностью в приеме лекарственных препаратов для купирования изжоги и шкалами «физического функционирования», «социального функционирования» и суммарной шкалой «психосоциального функционирования».*
Заключение. *Негативное влияние на показатели оказывает степень выраженности изжоги: частота ночных симптомов изжоги, нарушающих сон и потребность в препаратах, применяемых для купирования изжоги. Степень выраженности болевого синдрома также оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.*
Ключевые слова: *дети, школьный возраст, качество жизни, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь*

ASSESSMENT OF THE QUALITY OF LIFE IN SCHOOL-AGE CHILDREN WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

[1]Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, Moscow
[2]Altai State Medical University, Barnaul

Shcherbakov P.L.[1], Latyshev D.Yu.[2], Tekutyeva N.A.[2], Lobanov Yu.F.[2], Strozenko L.A.[2], Boldenkova I.Yu.[2], Orekhova A.K.[2]

The study studied quality of life indicators and the impact of individual symptoms of gastroesophageal reflux disease on these indicators in school age children. Materials and methods. The study included 62 school-age children, among them 39 were with erosive gastroesophageal reflux disease and 23 with nonerosive gastroesophageal reflux disease. The influence of individual symptoms of the disease on indicators of quality of life was studied. The GerdQ questionnaire was used to assess the severity of symptoms and the quality of life was assessed using the PedsQLTM4.0 questionnaire.
Results. *In patients with GERD in the general group, there is a moderate decrease in quality of life indicators on all scales, both social and physical functioning. The average total score was 67.3 points (95% CI 61.7-72.8). The lowest scores were obtained on the scales 'emotional functioning' and 'school life'. In the general group, a negative correlation was found between the severity of pain syndrome and indicators on the scales of «physical functioning» and 'life at school'. Correlations were found between the need to take drugs to relieve heartburn and the scales of 'physical functioning', 'social functioning', and the summary scale of 'psychosocial functioning'. Conclusion. The severity of heartburn has a negative impact on the indicators: the frequency of nocturnal symptoms of heartburn that disturb sleep and the need for drugs used to relieve heartburn. The severity of pain syndrome also has a negative impact on the quality of life of patients with gastroesophageal reflux disease.*
Keywords: *children, school age, quality of life, gastroesophageal reflux disease*

Качество жизни - новый инструмент, позволяющий при оценке проявлений того или иного заболевания включать субъективную составляющую, базирующуюся на восприятии болезни самим пациентом. У детей и подростков с гастроэзофагеальной рефлюксной болез-

нью (ГЭРБ) в ряде исследований применялись различные общие и специфичные для заболевания инструменты оценки качества жизни. В результате, в нескольких исследованиях сообщалось о значительном ухудшении качества жизни (КЖ) у пациентов с ГЭРБ по сравнению со здоровым населением, как и при других хронических состояниях [1]. Dian Artanti и соавторы (2019) изучали распространенность ГЭРБ у подростков с помощью анкеты GERD-Q и оценивали влияние течения заболевания на качество жизни с помощью анкеты PGSQ-A. Показано, что у пациентов с GERD-Q ≥7 баллов изжога, регургитация и внепищеводные симптомы слабо коррелировали с качеством жизни. При этом изжога имела слабую корреляцию с показателями качества жизни в выходные (R = 0,448) и в будние дни (R = 0,393), тогда как регургитация имела слабую корреляцию только с показателями качества жизни в рабочие дни (R = 0,317). Изжога (R=0,46) и внепищеводные симптомы (R=0,45) умеренно коррелировали с показателями качества жизни в выходные и будние дни [2]. Чаще подобные исследования проводятся на взрослых пациентах. Так Guy D. Eslick и соавт. (2009) показали, что увеличение тяжести симптомов ГЭРБ связано с ухудшением показателей качества жизни, тогда как частота симптомов ГЭРБ не влияет на показатели качества жизни [3].

В работе M.A. Eloubeidi и соавт. (2000) проводилось сравнительное исследование качества жизни пациентов с пищеводом Баррета и ГЭРБ с помощью анкеты SF-36, в обеих группах баллы по подшкалам SF-36 были ниже среднего по сравнению с контрольной группой. Показано, что подшкала социального функционирования SF-36 коррелировала с наличием изжоги или кислотной регургитации, тяжестью кислотной регургитации, частотой изжоги, частотой кислотной регургитации и количеством сопутствующих заболеваний, подшкала физического функционирования коррелировала с возрастом, частотой изжоги и количеством сопутствующих заболеваний, подшкала телесной боли коррелировала с частотой изжоги и количеством сопутствующих заболеваний, подшкала телесной боли коррелировала с частотой изжоги и выраженностью дисфагии, тогда как подшкала эмоциональной роли коррелировала с частотой изжоги и наличием дисфагии. В целом частота и тяжесть симптомов ГЭРБ ассоциированы с телесной болью и нарушением социального, эмоционального и физического функционирования, что свидетельствует о глубоком влиянии на повседневную жизнь [4]. В другом интересном исследовании A. Madisch и соавт. (2003) изучали качество жизни и взаимосвязь с симптомами у взрослых пациентов с ГЭРБ с помощью шкалы оценки желудочно-кишечных симптомов (GSRS) и опросника качества жизни при рефлюксе и диспепсии (QOLRAD). Установлено, что средний балл QOLRAD (диапазон от 1 до 7; чем ниже значение, тем сильнее влияние на качество жизни) повседневного функционирования составил 4,4, нарушения жизненного тонуса - 4,6, эмоционального дистресса - 5,0 и нарушения сна - 5,1 соответственно. Установлено, что изжога существенно ухудшает все аспекты качества жизни, связанного со здоровьем. [5, 6, 7]

В целом, несмотря на большое количество работ, посвященных разным аспектам качества жизни у больных с ГЭРБ, они в основном касаются взрослой популяции. Меньше данных получено у детей и подростков, что делает актуальными исследования в данном направлении.

Цель исследования. Изучить показатели качества жизни и влияние отдельных симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на данные показатели у детей школьного возраста.

Материалы и методы

В исследование вошли 62 ребенка школьного возраста с эрозивным и неэрозивным вариантами течения ГЭРБ. Возраст пациентов составил от 7 до 17 лет, средний возраст 12,64±2,16. Основным критерием включения в подгруппу в эрозивной ГЭРБ (39 детей) было наличие эрозивных изменений по данным фиброгастродуоденоскопии. Основным критерием включения в группу больных с неэрозивной ГЭРБ (23 ребенка) было наличие изжоги с частотой 1 и более раз в неделю. Дополнительными критериями были — школьный возраст, первичное гастроэнтерологическое обследование, отсутствие планового приема любых препаратов гастроэнтерологического профиля в течении последних 3-х месяцев, наличие информированного согласия. Все участники исследования для оценки выраженности симптомов заполнили анкету GERD-Q. Оценивались симптомы ГЭРБ: изжога, отрыжка, боль в эпигастрии, тошнота, нарушение сна, а также частота приема препаратов для купирования изжоги за последнюю неделю до госпитализации: 0 балов - отсутствие симптома; 1 балл — симптом отмечается не менее 1 раза в неделю; 2 балла — 2-3 раза; 3 балла — 4 -7 раз в неделю. Для оценки качества жизни применяли анкету PedsQL. Оценивались такие показатели, как ФФ - физическое функционирование; СФ - социальное функционирование, ЭФ - эмоциональное функционирование; ЖШ - жизнь в школе; ПСФ - психосоциальное функционирование и СШ - суммарное шкалирование (общий средний балл). Выраженность симптомов оценивалась в баллах на основании стандартной для больных с ГЭРБ анкете GerdQ. Для статистической обработки данных приме-

нялся критерий x^2 и критерий Манна-Уитни. Для оценки корреляционных взаимосвязей — коэффициент корреляции Пирсона (r), значения более 0,30 расценивались как значимые.

Результаты

При оценке показателей качества жизни, установлено, что у пациентов с ГЭРБ в общей группе отмечается умеренное снижение показателей качества жизни по всем шкалам, как социального, так физического функционирования. Средний суммарный балл составил 67,3 балла (ДИ 95% 61,7-72,8). Наиболее низкие баллы получены по шкалам «эмоционального функционирования» и «жизнь в школе».

Достоверных различий между показателями качества жизни между больными с эрозивными и неэрозивными вариантами ГЭРБ не получено. Данные о показателях качества жизни у больных с эрозивной и неэрозивной ГЭРБ и общей группе представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели качества жизни больных с ГЭРБ

Показатель	ФФ M (95%ДИ)	СФ M (95%ДИ)	ЭФ M (95%ДИ)	ЖШ M (95%ДИ)	ПСВ M (95%ДИ)	СШ M (95%ДИ)
1 эрозивная ГЭРБ	73,7 (69,4-78,0)	77,5 (70,6-84,5)	66,2 (60,4-71,9)	59,6 (54,5-64,6)	67,7 (63,1-72,2)	69,3 (65,1-73,4)
2 неэрозивная ГЭРБ	67,1 (61,2 -72,9)	80,0 (71,8 -88,1)	55,8 (47,0-64,6)	52,9 (46,8-58,9)	62,9 (57,3-68,4)	63,9 (58,6 -69,1)
3 общая группа	71,3 (65,3 77,3)	78,7 (69,7-87,7)	62,3 (53,7 -70,8)	57,1 (50,4-63,8)	66,0 (59,9 -72,1)	67,3 (61,7-72,8)
p 1-2*	0,073	0,841	0,158	0,317	0,100	0, 119

Примечание: *Достоверность различий между эрозивной и неэрозивной ГЭРБ

При оценке возможного влияния симптомов на отдельные показатели качества жизни в общей группе установлено наличие отрицательной корреляционной связи между выраженностью болевого синдрома и показателями по шкалам «физического функционирования» ($r_{xy =}$ - 0,33) и «жизнь в школе» ($r_{xy =}$ - 0,36), таблица 2.

Таблица 2

Корреляционные связи между выраженностью симптомов и показателями качества жизни у больных с ГЭРБ в общей группе

Показатель	ФФ	СФ	ЭФ	ЖШ	ПСВ	СШ
изжога	0,14	0,07	-0,08	0,10	0,09	0,06
отрыжка	0,00	-0,02	- 0,04	0, 12	0,01	0,01
боль	-0,33	-0,13	0,23	-0,36	-0,15	-0,08
тошнота	- 0,16	-0,18	-0,02	- 0,14	-0,17	-0,15
реакция на изжогу*	0,04	0,01	-0,09	0,18	0,03	0,02
потребность в терапии**	-0,14	-0,10	0,11	-0,11	-0,06	-0,03

Примечание: *- как часто изжога мешает ночному сну; **- как часто по поводу изжоги вы принимали различные средства

В подгруппе больных с эрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью данная закономерность сохраняется (табл. 3). Определено, что интенсивность боли имеет отрицательную корреляционную связь между параметрами «физического функционирования» ($r_{xy =}$ - 0,36) и «школьного функционирования» («жизнь в школе»), ($r_{xy =}$ - 0,36).

Наибольшее количество корреляционных связей выявлено в подгруппе с неэрозивной ГЭРБ (табл. 4). Так, сохраняется отрицательная корреляционная связь между болевым синдромом и показателем по шкале «жизнь в школе» ($r_{xy =}$ - 0,31). В этой подгруппе отмечена отрицательная корреляционная связь между изжогой и показателем по шкале «эмоционального функционирования» ($r_{xy =}$ - 0,37). Выявлены корреляционные связи между потребностью в приеме лекарственных препаратов для купирования изжоги и шкалами «физического функционирования» ($r_{xy =}$ - 0,36), «социального функционирования» ($r_{xy =}$ - 0,41) и суммарной шкалой «психосоциального функционирования» ($r_{xy =}$ - 0,30).

Обсуждение результатов

Полученные данные свидетельствуют о равномерном снижении показателей качества жиз-

ни у детей школьного возраста с ГЭРБ по шкалам, как физического, так и психосоциального функционирования, что соответствует результатам, полученным другими исследователями. В нашем исследовании качество жизни больных с эрозивной и неэрозивной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью значимо не отличалось, а по некоторым параметрам отмечается тенденция к более низким показателям качества жизни у больных с неэрозивной формой ГЭРБ.

Таблица 3

Корреляционные связи между выраженностью симптомов и показателями качества жизни у больных с эрозивной ГЭРБ

Показатель	ФФ	СФ	ЭФ	ЖШ	ПСВ	СШ
изжога	0,00	-0,08	-0,12	0,08	-0,05	-0,06
отрыжка	-0,18	-0,07	-0,12	-0,01	-0,31	-0,10
боль	-0,36	-0,08	0,17	-0,36	-0,16	-0,07
тошнота	0,06	-0,04	-0,16	-0,07	-0,09	-0,13
реакция на изжогу*	0,05	-0,00	-0,01	0,19	0,06	0,06
потребность в терапии**	0,00	0,11	0,18	-0,16	0,06	0,08

Примечание: *- как часто изжога мешает ночному сну; **- как часто по поводу изжоги вы принимали различные средства

Таблица 4

Корреляционные связи между выраженностью симптомов и показателями качества жизни у больных с неэрозивной ГЭРБ

Показатель	ФФ	СФ	ЭФ	ЖШ	ПСВ	СШ
изжога	0,27	0,22	0,20	0,05	0,27	0,24
отрыжка	0,33	0,04	0,13	0,42	0,28	0,23
боль	-0,20	-0,08	0,33	-0,31	-0,04	0,00
тошнота	-0,25	-0,13	0,11	-0,05	-0,10	-0,03
реакция на изжогу*	-0,03	-0,01	-0,37	0,10	-0,13	-0,15
потребность в терапии**	-0,36	-0,41	0,24	-0,04	-0,30	-0,22

Примечание: *- как часто изжога мешает ночному сну; **- как часто по поводу изжоги вы принимали различные средства

Что касается влияния отдельных симптомов на показатели качества жизни у детей и подростков, то в нашей работе основным симптомом гастроэзофагеальной рефлюксной болезни является изжога, в отличии, например, от исследования A. Madisch (2003) или исследования M.A. Eloubeidi (2000), выполненных на когорте взрослых больных, где указанный симптом напрямую не оказывал выраженного влияния на показатели качества жизни. При этом частота эпизодов ночной изжоги и еще в большей степени потребность в приеме препаратов для облечения изжоги оказывали влияние на показатели физического и социального функционирования, что соотносится с данными Guy D. Eslick (2009) о том, что именно степень выраженности симптомов часто коррелирует с ухудшением показателей качества жизни. Такой симптом, как «боль» оказывает большее влияние, чем изжога, особенно на показатели физического функционирования и такого аспекта психосоциального функционирования, как «жизнь в школе».

Таким образом, как эрозивная, так и неэрозивная формы гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей школьного возраста оказывают умеренное влияние на показатели качества по всем шкалам физического и психосоциального функционирования. Установлено, что частота эпизодов ночной изжоги и потребность в терапии изжоги, связаны с ухудшением показателей качества жизни, как по шкалам физического, так и социального функционирования. Кроме того, степень выраженности болевого синдрома у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью также оказывает влияние на качество жизни, преимущественно на показатели физического функционирования.

Заключение

Выявлено умеренное снижение показателей качества жизни у детей школьного возраста по шкалам физического и психосоциального функционирования. Показано, что болевой синдром, ночные эпизоды изжоги и потребность в терапии для купирования изжоги, ока-

зывают наибольшее негативное влияние на показатели качества жизни у школьников с ГЭРБ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Irvine E.J. Quality of life assessment in gastro-oesophageal reflux disease. Gut. 2004; 53 (4):35-39. https://doi: 10.1136/gut.2003.034314

2. Artanti D., Hegar B., Kaswandani N., Soedjatmiko, Prayitno A., Devaera Y., Vandenplas Y. The Gastroesophageal Reflux Disease Questionnaire in Adolescents: What Is the Best Cutoff Score? Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr. 2019; 22(4): 341—349. https://doi: 10.5223/pghn.2019.22.4.341

3. Eslick G.D., Talley N.J. Gastroesophageal reflux disease (GERD): risk factors, and impact on quality of life-a population-based study. J. Clin. Gastroenterol .2009; 43:111-7. 22.

4. Eloubeidi M.A., Provenzale D. Health-related quality of life and severity of symptoms in patients with Barrett's esophagus and gastroesophageal reflux disease patients without Barrett's esophagus Am J Gastroenterol. 2000; 95(8):1881-7. https://doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.02235.x.

5. Madisch A., Kulich K.R., Malfertheiner P., Ziegler K., Bayerdörffer E., Miehlke S., J Labenz J., Carlsson J., Wiklund I.K. Impact of reflux disease on general and disease-related quality of life - evidence from a recent comparative methodological study in Germany Z. Gastroenterol. 2003; 41(12):1137-43. https://doi: 10.1055/s-2003-45277.

6. Delshad S.D., Almario C.V., Chey W.D., Spiegel BM.R. Prevalence of Gastroesophageal Reflux Disease and Proton Pump Inhibitor-Refractory Symptoms. Gastroenterology.2020; 158(5):1250-1261.e2.

https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.12.014.

7. Kim Y.S., Kim N., Kim G.H. Sex and Gender Differences in Gastroesophageal Reflux Disease. J Neurogastroenterol Motil. 2016;22(4):575-588. https://doi.org/10.5056/ jnm16138.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Латышев Дмитрий Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, 656038 г. Барнаул, пр. Ленина,40, Россия, ldy2014@mail.ru

Информация об авторах

Щербаков Пётр Леонидович**,** д.м.н., профессор кафедры гастроэнтерологии Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского» (ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского).
129110, г. Москва, ул. Щепкина 61/2
E-mail: petersh@su29.ru

Елизарьева Лилия Александровна, ассистент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
E-mail: dr.liliaye@mail.ru

Текутьева Надежда Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
E-mail: tekuteva.n@mail.ru

Лобанов Юрий Федорович, д.м.н., проф., зав. кафедрой пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
E-mail: ped2@agmu.ru

Строзенко Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней, директор Института педиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
E-mail: strozen@mail.ru

Болденкова Ирина Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры фармации, ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
E-mail: liu86@mail.ru

Орехова Анна Константиновна, студентка 6 курса Института педиатрии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
E-mail: ped2@agmu.ru

Поступила в редакцию *27.07.2022*
Принята к публикации *02.09.2022*

Для цитирования: Щербаков П.Л., Латышев Д.Ю., Елизарьева Л.А., Текутьева Н.А., Лобанов Ю.Ф., Строзенко Л.А., Болденкова И.Ю., Орехова А.К. Оценка качества жизни у детей школьного возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;3(27): 60-64.

Citation: Shcherbakov P.L., Latyshev D.Yu., Elizarieva L.A., Tekutyeva N.A., Lobanov Yu.F., Strozenko L.A., Boldenkova I.Yu., Orekhova A.K. Assessment of the quality of life in school-age children with gastroesophageal reflux disease. *Bulletin of Medical Science*. 2022; 3(27): 60-64. (In Russ.)

УДК 618.3-06.8-009.24-097-08-39.71
DOI 10.31684/25418475_2022_3_65

СОХРАНЯЮЩАЯСЯ ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОК С РАННЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В АНАМНЕЗЕ И ОСОБЕННОСТИ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2]Алтайский филиал Национального медицинского исследовательского центра гематологии, г. Барнаул
[3]КГБУЗ Родильный дом №2, г. Барнаул
[4] ООО «Инновационная медицина», г. Барнаул

Терехина В.Ю.[1], Николаева М.Г.[1,2], Момот А.П.[1,2], Кудинов А.В.[2], Строганова Е.В.[3], Хорева Л.А.[1], Ясафова Н.Н.[4], Бубликов Д.С.[1]

Цель: *изучить эффективность проведения прегравидарной подготовки у пациенток с ранней преэклампсией (ПЭ) в анамнезе и выделенными маркерами эндотелиальной дисфункции.*
Материалы и методы: *проспективное обследование 127 пациенток с ранней ПЭ в анамнезе. Выделены 2 группы: с благоприятным исходом последующей беременности (группа сравнения, n=59), и с рецидивом ранней ПЭ (основная группа, n=38). Выбыло из исследования 30 женщин. Проводилось динамическое исследование маркеров эндотелиальной дисфункции (Эндотелин-1 (ЭТ-1) и эндотелиальные микровезикулы (E-EVs) в плазме крови) на прегравидарном этапе, в 11-12, 37 недель беременности и на 3 сутки послеродового периода. Апробирован протокол прегравидарной подготовки с учетом выявленных нарушений.*
Результаты: *у пациенток с рецидивом ранней ПЭ в анамнезе спустя не менее 12 месяцев после окончания беременности сохраняются сверхпороговые показатели биологических маркеров, свидетельствующих о дисфункции/деструкции эндотелия: медиана (Me) E-EVs (CD144) определяется как 2,52 против 0,46 соб/мкл в группе с последующим благоприятным течением гестации (p=0,0046) и Me уровня ЕТ-1 - 0,55 против 0,39 пмоль/мл в группе без рецидива (p=0,0382).*
Применение сулодексида и гидроксихлорохина на прегравидарном этапе с последующей коррекцией медикаментозной поддержки во время гестации позволяет избежать рецидива ранней ПЭ и обеспечить рождение доношенного новорожденного.
Заключение: *при сохраняющихся сверхпороговых показателях уровня E-EVs (CD144) и ЭТ-1 на этапе прегравидарной подготовки, целесообразно проведение коррекции выявленной дисфункции при междисциплинарном взаимодействии команды врачей.*
Ключевые слова: *ранняя преэклампсия, эндотелин-1, эндотелиальные микровезикулы*

DELAYED ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH A HISTORY OF EARLY PRE-ECLAMPSIA AND FEATURES OF PREGRAVIDARY PREPARATION

[1]Altai State Medical University, Barnaul
[2]Altai Branch of the National Medical Research Center for Hematology, Barnaul
[3]KGBUZ Maternity hospital No. 2, Barnaul
[4] Innovative Medicine, Barnaul

Terekhina V.Yu.[1], Nikolaeva M.G.[1,2], Momot A.P.[1,2], Kudinov A.V.[2], Stroganova E.V.[3], Khoreva L.A.[1], Yasafova N.N.[4], Bublikov D.S.[1]

Purpose: *to study the effectiveness of preconception preparation in patients with a history of early pre-eclampsia (PE) and to identify markers of endothelial dysfunction.*
Materials and methods: *a prospective study of 127 patients with a history of early PE. Two groups were distinguished: with a favorable outcome of subsequent pregnancy (experimental group, n=59), and with a relapse of early PE (control group, n=38). 30 women dropped out of the study. A dynamic study of markers of endothelial dysfunction (Endothelin-1 (ET-1) and endothelial microvesicles (E-EVs) in blood plasma) was conducted in the pregravid stage, at 11-12, 37 weeks of pregnancy and on day 3 of the postpartum period. The preconception preparation protocol was tested taking into account identified violations.*
Results: *In patients with a history of early recurrence of PE at least 12 months after the end of pregnancy, the suprathreshold values of biological markers indicating endothelial dysfunction/destruction remain: the median (Me) E-EVs (CD144) is determined as 2.52 versus 0.46 inc/μl in the group with a subsequent favorable gestation*

course (p = 0.0046) and Me level of ET-1 - 0.55 versus 0.39 pmol/ml in the group without relapse (p=0.0382). The use of sulodexide and hydroxychloroquine at the pregravid stage, followed by correction of drug support during gestation, avoids the recurrence of early PE and ensures the birth of a full-term newborn.

Conclusion: *with persistent suprathreshold levels of E-EVs (CD144) and ET-1 in the stage of preconception preparation, it is advisable to correct the identified dysfunction with interdisciplinary interaction of a team of doctors.*

Keywords: *early preeclampsia, endothelin-1, endothelial microvesicles.*

До настоящего времени ПЭ остается основным неблагоприятным исходом беременности, определяющим показатели материнского и/или перинатального неблагополучия [13]. Кроме того, пациентки с ПЭ имеют повышенный риск сердечно-сосудистой заболеваемости как в краткосрочной перспективе, так и в виде отдаленных нарушений, таких как метаболические, церебральные, почечные и кардиальные расстройства, а также риск преждевременной смертности [28, 33]. Точный механизм пролонгированных рисков не определен, но рядом авторов выдвигается гипотеза, что активация и/или повреждение эндотелиальных клеток, свойственная ПЭ, сохраняется и после родоразрешения [25, 26]. В связи с чем, один из векторов изучения ПЭ направлен на выявление прогностически значимых биологических маркеров сохраняющегося дисбаланса в межгестационный период.

Наиболее изученными являются плацентарные факторы ангиогенеза – регуляторы функции эндотелия. Во время гестации, неадекватная перфузия, гипоксия и окислительный стресс плаценты приводят к избыточному высвобождению антиангиогенных факторов, таких как растворимая fms-подобная тирозинкиназа (sFlt-1) и растворимый эндоглин (sENG) в системный кровоток матери, что вызывает локальное внутрисосудистое воспаление и избыточный апоптоз сцинтиотрофобласта [27]. Чрезмерная экспрессия факторов ангиогенеза плацентой рассматривается как адаптивный ответ для улучшения перфузии матки путем моделирования функции эндотелия и маточных сосудов. Однако этот гомеостатический ответ может стать дезадаптивным и привести к повреждению эндотелия в системных, почечных, церебральных и печеночных сосудах, как во время беременности, так и в послеродовом периоде [12].

Как сообщалось группой исследователей из Нидерландов, уровень sFlt1 снижается менее, чем до 1% от его предродового значения в течение 24 часов после родов [29]. При этом, у пациенток с ПЭ уровни sFlt1 и соотношение sFlt1/PlGF сохранялись избыточно высокими через 1 год [5] и через 5–8 лет после родов [21]. В то же время исследования уровня растворимого трансмембранного гликопротеина эндоглина (sEng) у женщин в послеродовом периоде, показали, что его концентрация была сопоставима у женщин после физиологических родов и у беременных, перенесших ПЭ [17, 31].

Относительно концентрации эндотелина 1 (ЕТ-1) в отдаленном периоде у пациенток с перенесенной ПЭ данные противоречивы. В ряде исследований показано, что нет значимой разницы в послеродовом уровне эндотелина-1 у женщин с ПЭ по сравнению с группой контроля [18, 11]. Более поздние работы свидетельствуют о повышении уровня как эндотелиальных клеток, так и эндотелина-1 в плазме женщин с ПЭ в анамнезе [31].

Необходимо отметить, что в отдельных работах представлена связь концентрации ЕТ-1 [6] и sEng [8] с уровнем эндотелиальных микровезикул (EVs) в плазме крови. При этом, с точки зрения фундаментальных исследований, повышение уровня EVs можно рассматривать как дистресс эндотелия, свидетельствующий о деструкции последнего, что и определяет нарушение провоспалительных и прокоагулянтных его характеристик – основные звенья патогенеза ПЭ [24]. Таким образом, EVs являются перспективным биологическим маркером, характеризующим потенциальный ресурс высвобождения проангиогенных факторов в случае компрометирующего действия на эндотелий.

Не менее важен вопрос о методах возможной коррекции выявленных нарушений в краткосрочной перспективе, и, особенно, в случае планирования последующих беременностей [7]. Окончательных алгоритмов прегравидарной подготовки пациенток с тяжелой ПЭ в анамнезе не предложено, а имеющиеся исследования по данному вопросу малочисленны.

Так, например, группа ученых под руководством Vahedian-Azimi A (2021) представила обзор данных о возможном применении статинов у пациенток с дисбалансом ангиогенеза и воспаления, а также эндотелиальной дисфункцией на прегравидарном этапе. Полученные результаты имели противоречивые выводы относительно влияния статинов на артериальное давление и на секрецию растворимого эндоглина у пациенток с ПЭ в анамнезе, что не позволило авторам рекомендовать статины к широкому применению [32]. Команда исследователей из Бразилии доказали положительное влияние пероральных добавок магния при патологии эндотелия у пациентов старше 50 лет. При этом

протективное влияние добавок магния в период планирования беременности не доказано [22]. Также, имеется ряд работ, свидетельствующих о положительном влиянии на функцию эндотелиальных клеток, а именно гликокаликса, вещества сулодексид [20, 23].

Учитывая, что риск повторной реализации ранней ПЭ достигает 20-50% [9, 19] изучение биологических маркеров, прогнозирующих рецидив заболевания, а также поиск методов их коррекции на прегравидарном этапе является актуальной задачей практического акушерства, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования: изучить эффективность проведения прегравидарной подготовки у пациенток с ранней ПЭ в анамнезе и выделенными маркерами эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы

На первом этапе проведено проспективное наблюдательное исследование с включением 127 пациенток с ранней ПЭ в анамнезе, которые по исходам наблюдаемой беременности были разделены на 2 группы: с благоприятным исходом последующей беременности (группа сравнения n=59), и с рецидивом тяжелой ПЭ (основная группа n=38). Из первично сформированной группы к моменту формирования групп сравнения по объективным причинам были исключены 30 пациенток (у 17 женщин зарегистрирована неразвивающаяся беременность, 9 - принимали низкомолекулярные гепарины со второго триместра беременности, у 3 пациенток произошла преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, 1 женщина отказалась от участия в исследовании).

Критерии включения в исследование: одноплодная спонтанная беременность, возраст пациентки от 18 до 35 лет, ранняя тяжелая ПЭ в анамнезе по прошествии не менее 12 месяцев.

Критерии исключения из исследования: беременность, наступившая в программах вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность, семейный и личный отягощенный тромботический и геморрагический анамнез, соматическая патология (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, ожирение, системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром). Необходимо отметить, что все беременные женщины с 12 недель беременности получали ацетилсалициловую кислоту в суточной дозе 150 мг согласно клиническим рекомендациям.

Лабораторные исследования

Для изучения биологических маркеров использовалась периферическая кровь, забранная натощак из локтевой вены: для определения числа событий эндотелиальных EVs применялись пробирки с 0,32% антикоагулянтом цитратом натрия, для ЕТ-1 пробирки «VACUETTE» 3,0 мл, содержащие ЭДТА. Для окрашивания везикул, несущих антигены эндотелиальных клеток на их поверхностях, применяли антитела анти-CD144-APC, клон BV13, eBioscience. Измерения проводили на проточном цитофлюориметре CytoFlex (Beckman Coulter, США). Определение уровня ЕТ-1 осуществлялось методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа типа «сэндвич» с использованием реактивов фирмы Research & Diagnostics Systems, Inc. (США, город Миннеаполис, штат Миннесота).

Методы статистической обработки данных

Учитывая малое количество выборки и отсутствие нормального распределения, количественные показатели описывались с помощью медиан (Me). Для анализа использовались методы непараметрической статистики. Критический уровень значимости различий (p), определен как p <0,05. Использовался пакет статистического программного обеспечения MedCalc Version 17.9.7 (лицензия BU556-P12YT-BBS55-YAH5M-UBE51).

Исследование одобрено ЛЭК ФГБОУ АГМУ МЗ РФ, протокол №9 от 29.11.2019. У всех пациенток перед назначением протокола прегравидарной терапии получено информированное согласие с учетом применения части лекарственных препаратов off-lable.

Результаты

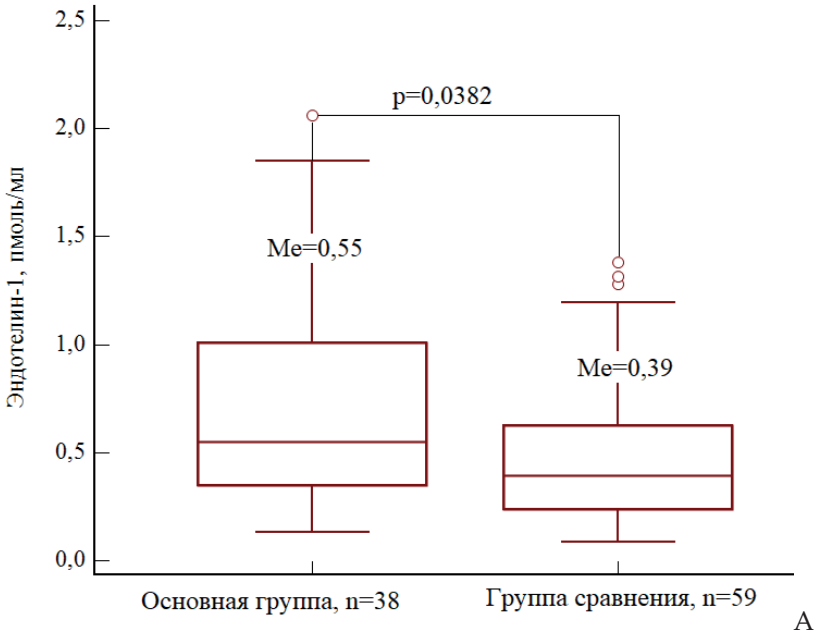
Сформированные по окончании гестации группы сравнения были сопоставимы по клиническим характеристикам и социальному статусу. Медиана возраста пациенток группы сравнения составила 31 [95%CI 29,0-34] год, основной – 28,4 [95%CI 25,6-33,4] лет.

Задачей первого этапа исследования являлось определение уровня маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с ранней ПЭ в анамнезе на прегравидарном этапе. Установлено, что медиана уровня ЭТ-1 в группе сравнения составила 0,39 пмоль/мл против 0,55 пмоль/мл в основной, что имело статистическую значимость (p=0,0382) (рис. 1А). Медиана уровня E-EVs в группе сравнения установлена как 0,46 соб/мкл (событий/микролитр), в основной 2,52 соб/мкл, при статистически достоверной разнице показателей (p=0,0046) (рис. 1В).

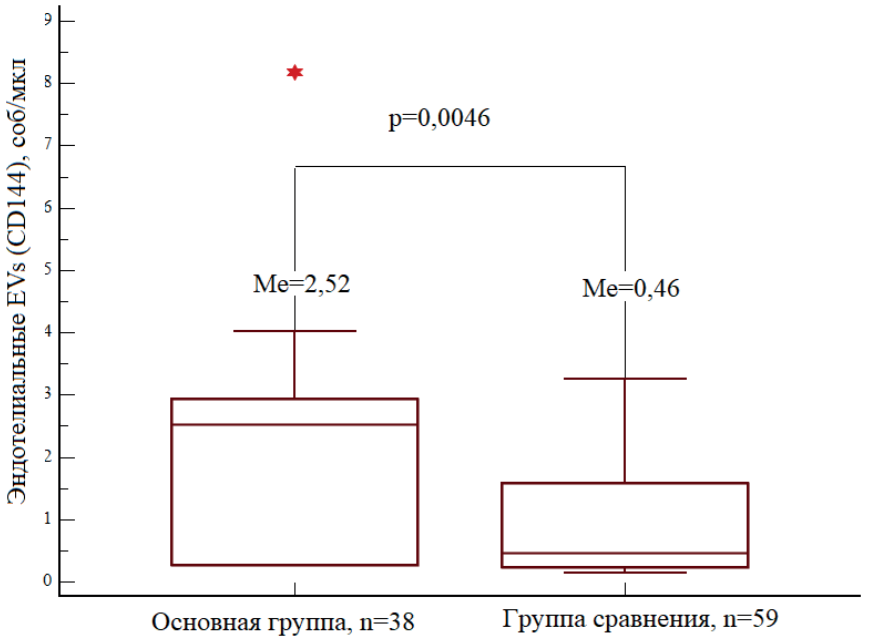
Кроме того, в группе пациенток с рецидивом ранней ПЭ нами выделены 2 пациентки, у которых показатели числа E-EVs (CD-144) находились в «зоне выброса», составляя соответственно 8,19 и 4,02 соб/мкл. Принимая во внимание, что EVs эндотелиального происхождения могут являться источником эндотелина – 1 и эндоглина,

именно пациентки со сверхпороговыми показателями числа Э-EVs и были определены для проведения протокола прегравидарной подготовки с учетом выявленных нарушений.

Одна женщина из основной группы с рецидивом ранней преэклампсии находится на этапе вынашивания беременности (17 недель), второй случай является законченным, который и предлагается к рассмотрению.



A



B

Рисунок 1. Уровень эндотелина – 1
(А) и эндотелиальных EVs (CD144) (В) в плазме крови в группах сравнения на прегравидарном этапе

Клиническое наблюдение

Пациентка К.Т.И. 36 лет.

Характеристика менструальной функции – без патологических отклонений. Соматический статус: рост - 151, вес - 41, ИМТ – 18.

Синдром Жильбера, подтвержденный генетическим исследованием. Полисинтетарный синдром: циркуляция антител к ДНК в низком титре (1:39), антитела к антинуклеарному фактору (1:2560).

Репродуктивный анамнез:

1 беременность - 2016 год, преждевременные абдоминальные роды, в связи с тяжелой ПЭ

в сроке гестации 28 недель, родился мальчик весом 890 граммов, умер на 10 сутки жизни.

2 беременность - 2018 год, преждевременные абдоминальные роды, по причине тяжелой ПЭ, в сроке гестации 28 недель, родилась девочка весом 570 граммов, умерла на вторые сутки. На вторые сутки послеродового периода зафиксировано внутрибрюшное кровотечение, с формированием гематомы левого бокового параметрия. Выполнена релапаротомия, учтенная кровопотеря 1500мл, гемотрансфузия 4 доз донорской эритроцитарной массы.

Этап прегравидарной подготовки.

2020 год – обращение в «Городской центр планирования семьи и репродукции КГБУЗ Родильный дом №2 г. Барнаул» с целью планирования беременности и проведения прегравидарной подготовки. Женщина обследована в соответствии с клиническим протоколом междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины [3]. Соматической патологии, определяющей высокий риск развития ранней ПЭ не определено. Консультация гематолога – данных за генетическую (МКБ - D68.1) и приобретенную (МКБ – D 68.6) тромбофилию нет; ревматолога - циркуляции антинуклеарных антител в титре 1:1280, антитела к ДНК 1:39. При этом наличие аутоиммунного заболевания специалистом исключено.

2020 год - по результатам УЗ и МРТ исследования – левосторонний гидросальпинкс, межкишечное образование размерами 70*65*80 мм, без патологического кровотока - левосторонняя тубэктомия и опорожнение межспаечного образования слева в условиях манипуляционной лапароскопии (МЛС).

Протокол прегравидарной подготовки.

Принимая во внимание объективные данные, свидетельствующие об эндотелиальной дисфункции, циркуляцию антинуклеарных антител протокол прегравидарной подготовки согласован междисциплинарным консилиумом с участием акушера-гинеколога, терапевта, кардиолога, гематолога и ревматолога. Схема терапии на прегравидарном этапе:

– сулодексид - в течение 15 дней ежедневно внутривенное введение 600 ЛЕ (1 ампула), затем — по 250 ЛЕ (1 капсула) 2 раза в сутки продолжительностью 3 месяца;

– гидроксихлорохин 200 мг в сутки продолжительностью 3 месяца;

– фолиевая кислота 800 мг в сутки продолжительностью 3 месяца.

По окончанию протокола осуществлено контрольное исследование EVs, ЕТ-1 и уровня антинуклеарных антител в плазме крови (рис. 2). Определено статистически достоверное снижение E-Evs в 3,9 раза (p=0,012); ЭТ-1 в 2,6 раза (p=0,009) и At-АН в 2,0 раза (p=0,031). Принимая во внимание нормализацию анализируемых показателей - сулодексид отменен, контрацепция отменена и в первый месяц наступила беременность.

Течение наблюдаемой беременности.

Течение беременности на фоне проводимой медикаментозной поддержки (таблица) благоприятное. Осложнений беременности, требующих госпитализации, не было. При скрининговых ультразвуковых исследованиях результаты фетометрии соответствовали сроку гестации, нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока не регистрировалось. Динамическая кардиотохография плода – патологических активностей не отмечено.

Таблица

Алгоритм медикаментозной поддержки в течении беременности у пациентки с 2 эпизодами ранней ПЭ в анамнезе и коррекцией эндотелиальной дисфункции на прегравидарном этапе

Первый триместр	Второй триместр	Третий триместр
- фолиевая кислота 800 мкг в сутки, ежедневно - ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, ежедневно [4] - гидроксихлорохина 200 мг в сутки (рекомендации ревматолога).	- фолиевая кислота 800 мкг в сутки, ежедневно - ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки, ежедневно [4] - надропарин кальция 2800МЕ в сутки, ежедневно - гидроксихлорохина 200 мг в сутки (рекомендации ревматолога) - гипербарическая оксигенация №10	- фолиевая кислота 800 мкг в сутки, ежедневно - ацетилсалициловая кислота 100 мг в сутки до 36 недель гестации [4] - надропарин кальция 2800МЕ в сутки, ежедневно - гидроксихлорохина 200 мг в сутки (рекомендации ревматолога) - гипербарическая оксигенация №10

37 недель гестации – междисциплинарный консилиум. Учитывая высокие риски развития острой декомпенсации функции плаценты принято решение о плановом абдоминальном родоразрешении.

Родился живой доношенный мальчик. Вес – 2780 грамм, рост – 50 см, с оценкой по шкале

Апгар – 8 баллов через 1 минуту, 9 баллов через 5 минут. Кровопотеря в родах составила 400 мл. При макроскопической оценке послеродовой плаценты участков тромбоза, кальциноза и сосудистых мальформаций не определено. Масса плаценты составила - 485 граммов, размер 17*20*2,5см.

Течение послеродового периода благоприятное, пребывание женщины совместно с новорожденным, грудное вскармливание. Выписаны домой на 6 сутки. В послеродовом периоде с целью профилактики тромбоэмболических осложнений – надропарин кальция 2850МЕ, компрессионный трикотаж 2 класса.

На рисунке 2 представлена динамика изучаемых параметров эндотелиальной дисфункции. Примечательно отметить, что в течение беременности наблюдается динамическое снижение как EVs, так и ЕТ-1. При этом на 3 сутки после родов показатели биологических маркеров были сопоставимы с таковыми у здоровых женщин вне беременности.

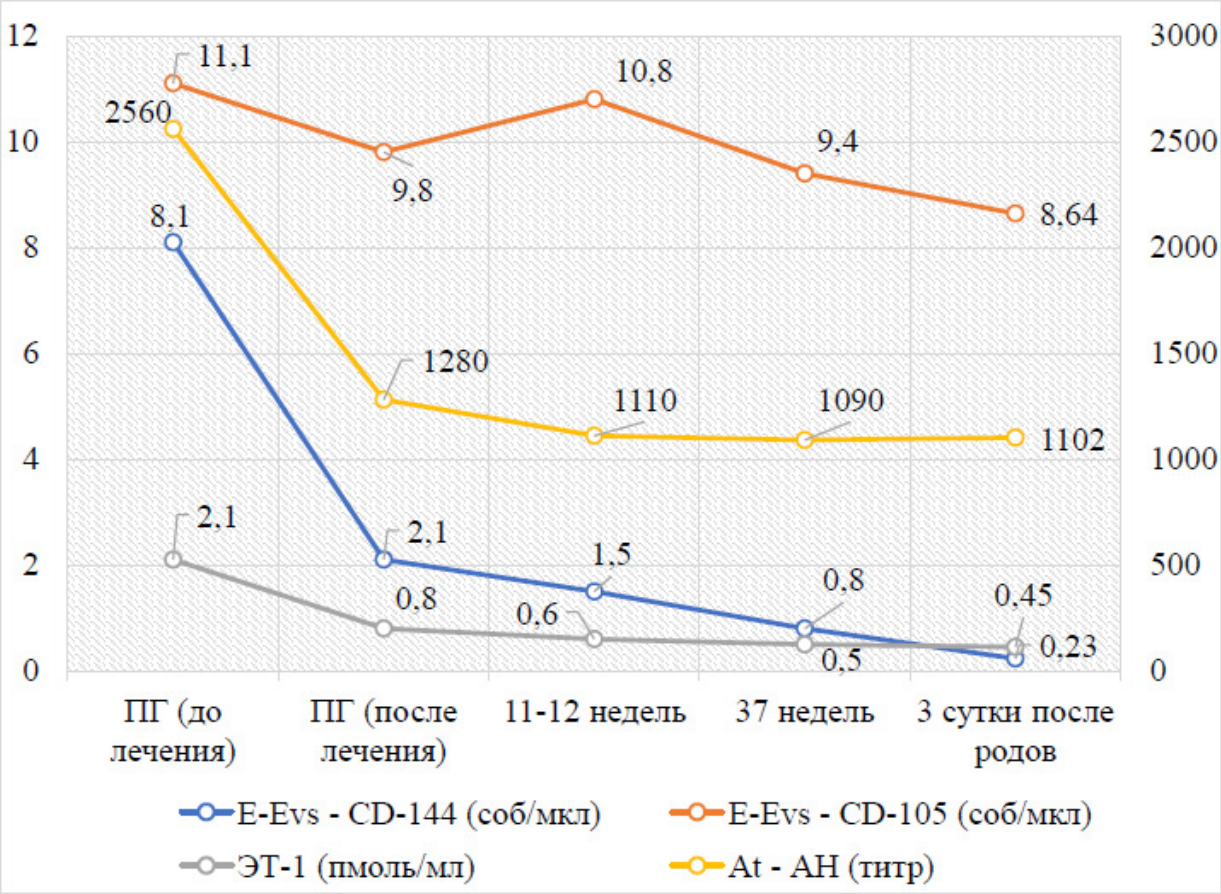


Рисунок 2. Динамика уровня эндотелиальных микровезикул (E-EVs: CD144 и CD105), эндотелина -1 (ЕТ-1) и антинуклеарных антител (At-АН) на прегравидарном этапе (ПГ), в 11-12 недель беременности, накануне родоразрешения (37 недель) и на 3 сутки послеродового периода (ПР) у пациентки с 2 эпизодами ранней ПЭ в анамнезе.

Обсуждение

Несмотря на то, что ПЭ в анамнезе рассматривается как специфический фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний в более позднем возрасте, лечебно-профилактических мероприятий для данной категории пациентов не разработано. Отдельные руководства предлагают мониторинг артериальной гипертензии, гиперлипидемии и гликемии, а также рекомендации по здоровому образу жизни для женщин с ПЭ в анамнезе [16], чего явно недостаточно в когорте пациенток, планирующих повторную беременность. При этом, имеются убедительные доказательства того, что центральное место в патофизиологии ПЭ занимает ангиогенный дисбаланс плацентарных факторов с последующим формированием генерализованной эндотелиальной дисфункции [30], то есть имеется биологическая мишень, терапевтическое воздействие на которую, возможно, позволит избежать повтора заболевания. Результаты представленного исследования согласуются с заявленным постулатом, так как у всех женщин основной группы биологические маркеры эндотелиальной дисфункции при обследовании не менее, чем через год после эпизо-

да ранней ПЭ определялись как значимо более высокие: Me уровня E-EVs (CD144) 2,52 против 0,46 соб/мкл (p=0,0046) и Me ET-1 0,55 против 0,39 пмоль/мл (p=0,0382) в группе сравнения.

Необходимо отметить, что поиск и апробация методов терапевтического воздействия для профилактики рецидива ПЭ ограничены, что объясняется недостаточной изученностью лекарственных средств, действующих на цепочку проангиогенных и провоспалительных факторов пути патогенеза ПЭ, с позиций тератогенного и эмбриотоксического действия. Практически все исследования по рассматриваемому вопросу носят экспериментальный характер. На наш взгляд, каждый случай эффективного воздействия и достижения живорождения в доношенном сроке должен быть проанализирован.

Учитывая коллегиальное решение междисциплинарной команды специалистов в представленном наблюдении, у пациентки на прегравидарном этапе использовались сулодексид и гидроксихлорохин, которые по результатам имеющихся исследований имеют высокий профиль безопасности относительно плода. Клиническая эффективность сулодексида показана в ряде экспериментальных и практических работ. Так, например, польским учеными в эксперименте (2019 г.) установлено, что сулодексид в клинически значимой концентрации (0,5 LRU/мл) вызывает быстрое начало антиоксидантной реакции, предотвращает апоптоз клеток в условиях ишемии и предотвращает протеасомозависимую деградацию эндотелия [15]. В 2019 и 2020 гг. Кузнецова И.В. и соавт. представили результаты исследований, свидетельствующих о высокой клинической эффективности сулодексида в коррекции эндотелиальной дисфункции и профилактике сосудистых осложнений гестации как у пациенток с гинекологическими заболеваниями [1], так и в качестве профилактики рецидива осложнений гестации [2], что согласуется с нашим опытом.

Как известно, гидроксихлорохин является обязательным компонентом базовой терапии у пациенток с системной красной волчанкой, как вне беременности, так и во время гестации [10]. При этом мета-анализ 2020 года использования гидроксихлорохина у 250 беременных с антифосфолипидным синдромом подтвердил его безопасность относительно перинатальных исходов [14]. Принимая во внимание данные литературы и полученные нами результаты, можно предположить, что гидроксихлорохин может быть рекомендован пациенткам, с ранней ПЭ в анамнезе, что требует проведения дальнейших исследований.

Учитывая, что ПЭ рассматривается как сосудистая дисфункция, индуцированная (разоблаченная) беременностью, логично предположить наличие доклинических предпосылок заболевания у молодых первобеременных женщин, что предполагает междисциплинарное взаимодействие, направленное на расширенный диагностический поиск и коррекцию выявленных нарушений.

Заключение

Для пациенток с рецидивом ранней ПЭ вне беременности характерно сохранение дисфункции / деструкции эндотелия, подтвержденное объективным исследованием и определением сверхпороговых показателей уровня эндотелина-1 и микровезикул эндотелиального происхождения (CD144). Диспансеризация, прегравидарная подготовка и ведение беременности у пациенток с эпизодом ранней ПЭ в анамнезе должно осуществляться междисциплинарной командой врачей.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Кузнецова И.В., Гаврилова Е.А. Клинический опыт коррекции эндотелиальной дисфункции на этапе подготовки к беременности больных синдромом поликистозных яичников. Эффективная фармакотерапия. 2020; 16(28): 36–40. [Kuznetsova I.V., Gavrilova E.A. Clinical experience in the correction of endothelial dysfunction in patients with polycystic ovary syndrome in preparation for pregnancy. Effective pharmacotherapy. 2020; 16(28): 36-40. (In Russ.)]

2. Кузнецова И.В. Роль преконцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений. Медицинский алфавит. 2019; 1(1): 53-58. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58 [Kuznetsova I.V. The role of preconceptional endothelial dysfunction in the development of obstetric complications. Medical Alphabet. 2019; 1(1): 53-58. https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58 (In Russ.)]

3. Прегравидарная подготовка: клинический протокол /авт.- разраб. В.Е. Радзинский и др. М.: Редакция журнала StatusPraesens. 2016; 80с. [Pregravidarial preparation: a clinical protocol/ author-developer. Radzinsky et al. Moscow: Editorial Board of StatusPraesens. 2016; 80p. (In Russ.)]

4. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Клинические рекомендации. 2021. [Preeclampsia. Eclampsia. Edema, proteinuria and hypertensive disorders during pregnancy, labor and the postpartum period. Clinical guidelines. 2021. (In Russ.)]

5. Akhter T., Wikström A.K., Larsson M., et al. Association between angiogenic factors and signs

of arterial aging in women with pre-eclampsia. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 50: 93–99. doi: 10.1002/uog.15981

6. Brewster LM, Garcia VP, Levy MV, et al. Endothelin-1-induced endothelial microvesicles impair endothelial cell function. J Appl Physiol (1985). 2020 Jun 1; 128(6): 1497-1505. doi: 10.1152/japplphysiol.00816.2019.

7. Cain MA, Salemi JL, Tanner JP, et al. Pregnancy as a window to future health: maternal placental syndromes and short-term cardiovascular outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2016 Oct; 215(4): 484-484. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.047.

8. Chang X, Yao J, He Q, et al. Exosomes from Women with Preeclampsia Induced Vascular Dysfunction by Delivering sFlt (Soluble Fms-Like Tyrosine Kinase)-1 and sEng (Soluble Endoglin) to Endothelial Cells. Hypertension. 2018 Dec; 72(6): 1381-1390. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11706.

9. Coban U, Takmaz T, Unyeli OD, Ozdemir S. Adverse Outcomes of Preeclampsia in Previous and Subsequent Pregnancies and the Risk of Recurrence. Sisli Etfal Hastan Tip Bul. 2021 Sep 24; 55(3): 426-431. doi: 10.14744/SEMB.2020.56650.

10. de Moreuil C, Alavi Z, Pasquier E. Hydroxychloroquine may be beneficial in preeclampsia and recurrent miscarriage. Br J Clin Pharmacol. 2020 Jan; 86(1): 39-49. doi: 10.1111/bcp.14131.

11. Drost JT, Maas AH, Holewijn S et al. Novel cardiovascular biomarkers in women with a history of early preeclampsia. Atherosclerosis. 2014; 237: 117–22. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.09.009.

12. Erez O, Romero R, Jung E, et al. Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. Am J Obstet Gynecol. 2022 Feb; 226(2S): 786-803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001.

13. Filipek A, Jurewicz E. Preeklampsja – choroba kobiet w ciąży [Preeclampsia - a disease of pregnant women]. Postepy Biochem. 2018 Dec 29; 64(4): 232-229. doi: 10.18388/pb.2018_146.

14. Frishman M, Radin M, Schreiber K. Hydroxychloroquine and antiphospholipid antibody-related pregnancy morbidity: a systematic review and meta-analysis. Curr Opin Obstet Gynecol. 2020 Oct; 32(5): 351-358. doi: 10.1097/GCO.0000000000000649.

15. Gabryel B, Bontor K, Jarząbek K, et al. Sulodexide up-regulates glutathione S-transferase P1 by enhancing Nrf2 expression and translocation in human umbilical vein endothelial cells injured by oxygen glucose deprivation. Arch Med Sci. 2019 Feb 11; 16(4): 957-963. doi: 10.5114/aoms.2019.82818.

16. Gamble D.T., Brikinns B., Myint P.K., et al. Hypertensive disorders of pregnancy and subsequent cardiovascular disease: Current national and international guidelines and the need for future research. Front. Cardiovasc. Med. 2019; 6: 55. doi: 10.3389/fcvm.2019.00055.

17. Garrido-Gimenez C, Mendoza M, Cruz-Lemini M et al. Angiogenic factors and long-term cardiovascular risk in women that developed preeclampsia during pregnancy. Hypertension. 2020; 76: 1808–16. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15830.

18. Gaugler-Senden IP, Tamsma JT, van der Bent C et al. Angiogenic factors in women ten years after severe very early onset preeclampsia. PLoS One. 2012; 7: 436-37. doi: 10.1371/journal.pone.0043637.

19. Gottardi E, Lecarpentier E, Villette C, et al. Preeclampsia before 26 weeks of gestation: Obstetrical prognosis for the subsequent pregnancy. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021 Mar; 50(3): 102000. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.102000.

20. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. Int Angiol. 2014 Jun; 33(3): 229-35.

21. Kvehaugen A.S., Dechend R., Ramstad H.B., et al. Endothelial function and circulating biomarkers are disturbed in women and children after preeclampsia. Hypertension. 2011; 58: 63–69. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.172387.

22. Marques BCAA, Klein MRST, da Cunha MR, et al. Effects of Oral Magnesium Supplementation on Vascular Function: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2020 Feb; 27(1): 19-28. doi: 10.1007/s40292-019-00355-z.

23. Masola V, Zaza G, Onisto M, et al. Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects. Int Angiol. 2014 Jun; 33(3): 243-54.

24. Nakahara A, Nair S, Ormazabal V, et al. Circulating Placental Extracellular Vesicles and Their Potential Roles During Pregnancy. Ochsner J. 2020 Winter; 20(4): 439-445. doi: 10.31486/toj.20.0049.

25. Orabona R., Sciatti E., Vizzardi E., et al. Endothelial dysfunction and vascular stiffness in women with previous pregnancy complicated by early or late pre-eclampsia. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 49: 116–123. doi: 10.1002/uog.15893.

26. Orabona R., Vizzardi E., Sciatti E., et al. Insights into cardiac alterations after pre-eclampsia: An echocardiographic study. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2017; 49: 124–133. doi: 10.1002/uog.15983.

27. Perera C, Zheng S, Kokkinos MI, et al. Decidual mesenchymal stem/stromal cells from preeclamptic patients secrete endoglin, which at high levels inhibits endothelial cell attachment invitro. Placenta. 2022 Aug; 126: 175-183. doi: 10.1016/j.placenta.2022.07.003.

28. Rana S, Lemoine E, Granger JP, et al. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. Circ Res. 2019 Mar 29; 124(7): 1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.

29. Saleh L., van den Meiracker A.H., Geensen R., et al. Soluble fms-like tyrosine kinase-1 and

placental growth factor kinetics during and after pregnancy in women with suspected or confirmed pre-eclampsia. Ultrasound Obstet. Gynecol. 2018; 51: 751–757. doi: 10.1002/uog.

30. Tomimatsu T, Mimura K, Matsuzaki S, et al. Preeclampsia: Maternal Systemic Vascular Disorder Caused by Generalized Endothelial Dysfunction Due to Placental Antiangiogenic Factors. Int J Mol Sci. 2019 Aug 30; 20(17): 42-46. doi: 10.3390/ijms20174246.

31. Tuzcu ZB, Asicioglu E, Sunbul M et al. Circulating endothelial cell number and markers of endothelial dysfunction in previously preeclamptic women. Am J Obstet Gynecol. 2015; 213: 533–e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.043.

32. Vahedian-Azimi A, Karimi L, Reiner Ž, et al. Effects of statins on preeclampsia: A systematic review. Pregnancy Hypertens. 2021 Mar; 23: 123-130. doi: 10.1016/j.preghy.2020.11.014.

33. Wu R, Wang T, Gu R, et al. Hypertensive Disorders of Pregnancy and Risk of Cardiovascular Disease-Related Morbidity and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardiology. 2020; 145(10): 633-647. doi: 10.1159/000508036.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку:
Терехина Василиса Юрьевна
ORCID - 0000-0003-0695-6145
WOS Research ID - ABC-8270-2021
Scopus Author ID – 57253007400
ID РИНЦ – 1052109
SPIN-код: 9359-1428
E-mail: vasutka_07@mail.ru

Информация об авторах

Николаева Мария Геннадьевна
ORCID: 0000-0001-9459-5698;
SPIN-код: 8295-9290
Scopus Author ID 57191960907
E-mail: nikolmg@yandex.ru

Момот Андрей Павлович
ORCID: 0000-0002-8413-5484
SPIN-код: 8464-9030
Scopus Author ID 6603848680
WOS Research ID M-7923-2015
ID РИНЦ 135048
E-mail: xyzan@yandex.ru

Кудинов Алексей Владимирович
ORCID: 0000-0002-0967-6117
SPIN-код: 6231-4604

Строганова Елена Васильевна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе КГБУЗ Родильный дом №2, г. Барнаул
E-mail: nikolmg@yandex.ru

Ясафова Наталья Николаевна
ORCID: 0000-0001-5568-9122
SPIN-код: 3881-3932

Хорева Лариса Александровна
ORCID: 0000-0002-0241-6312
Бубликов Дмитрий Сергеевич
SPIN-код: 9337-8651
ORCID: 0000-0002-0627-7620

Поступила в редакцию *13.08.2022*
Принята к публикации *09.09.2022*

Для цитирования: Терехина В.Ю., Николаева М.Г., Момот А.П., Кудинов А.В., Строганова Е.В., Хорева Л.А., Ясафова Н.Н., Бубликов Д.С. Сохраняющаяся дисфункция эндотелия у пациенток с ранней преэклампсией в анамнезе и особенности прегравидарной подготовки. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 65-73.

Citation: Terekhina V.Yu., Nikolaeva M.G., Momot A.P., Kudinov A.V., Stroganova E.V., Khoreva L.A., Yasafova N.N., Bublikov D.S. Delayed endothelial dysfunction in patients with a history of early pre-eclampsia and features of pregravidary preparation. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 65-73. (In Russ.)

УДК 616.127-004-089.81-056.52
DOI 10.31684/25418475_2022_3_74

ВЛИЯНИЕ ИЗБЫТОЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА НА ТЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ ИБС ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ В УСЛОВИЯХ ДЛИТЕЛЬНОГО НАБЛЮДЕНИЯ

Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ, г. Тюмень

Самойлова Е.П., Гапон Л.И.

Резюме: *В РФ заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) остаются на первом месте среди структуры заболеваемости. В последние годы, наряду с оптимизацией медикаментозной терапии, все более широко используются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ). Хорошо известно, что ожирение является значимым показателем развития сердечно–сосудистых заболеваний. Проведенная нами работа посвящена оценке влияния одного из важнейших факторов риска – избыточной массы тела на развитие стенокардии напряжения, СС событий после ЧКВ у больных ИБС (ишемическая болезнь сердца) в условиях длительного наблюдения. Нами были исследованы пациенты в течение 10 лет со стабильной ИБС, с нормальной и избыточной массой тела, а также получавших только МТ и перенесших ЧКВ. Проведение активной хирургической тактики лечения у пациентов с хронической ИБС приводит к лучшей выживаемости, меньшему количеству инфарктов миокарда, меньшему количеству СС событий среди лиц с избыточной массой тела.*

Ключевые слова: *ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, медикаментозная терапия*

EFFECT OF EXCESS BODY WEIGHT ON THE COURSE OF STABILE CHD AFTER TRANSCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS UNDER PROLONGED OBSERVATION

Tyumen Cardiology Research Center - Branch of Tomsk National Medical Research Center, Tyumen

Samoylova E.P., Gapon L.I.

Summary: *In the Russian Federation, diseases of the cardiovascular system (CVS) remain in the first place among the morbidity structure. Recently, along with optimization of drug therapy, percutaneous coronary interventions have been used more and more. Obesity is a significant indicator of the development of cardiovascular disease. Our work is devoted to assessing the impact of one of the most important risk factors, overweight, on the development of exertional angina, CV events after PCI in patients with coronary heart disease under long-term follow-up. We studied patients for 10 years with stable coronary artery disease with normal and overweight, as well as those who received only MT and underwent PCI. Conducting active surgical treatment in patients with chronic coronary artery disease leads to better survival, fewer myocardial infarctions, and fewer CV events among overweight people.*

Keywords: *coronary heart disease, PCI, medical therapy*

Заболевания сердечно-сосудистой системы (ССС) лидируют среди заболеваний и смертности в РФ и составляют половину (47%) всех летальных исходов. На фоне проводимых мероприятий, ИБС остается на первом месте в структуре смертности, доля этого заболевания приходится на 27% ежегодной смертности, а 42% умерших - трудоспособного возраста [1].

Большую значимость имеет исполнение основных пунктов рекомендаций по диагностике и лечению больных с ИБС.

В последнее время, совместно с оптимизацией медикаментозной терапии (МТ) более часто применяют чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), увеличивается количество пациентов, прооперированных по поводу ИБС, что связано с развитием эндоваскулярной хирургии. В настоящее время многие исследования подтверждают, что этот способ лечения является самым эффективным, с помощью этой методики не только устраняется сужение просвета сосуда, но и уменьшается число приступов стенокардии, и повышается толерантность к физическим нагрузкам и работоспособности пациентов [2,3]. Проведение ЧКВ у пациентов со стабильной ИБС способствует значительному уменьшению тяжести стенокардии по сравнению с МТ. В настоящее время нет данных, устанавливающих влияние этого метода лечения на снижение общей, сердечно–сосудистой смертности, нефатального инфаркта миокарда. Прения о прогностическом влиянии ЧКВ продолжаются. В этой связи представляет интерес роль отдельных факторов риска ИБС в опреде-

лении эффективности ЧКВ в условиях длительного наблюдения.

Известно, что ожирение – значимый показатель развития сердечно–сосудистых заболеваний, а наличие ожирения у больных ИБС способствует ее прогрессированию и повышению смертности [4,5]. Основываясь на этих данных, авторы клинических рекомендаций призывают бороться с ожирением. В последние годы получены противоречивые данные о влиянии ожирения на прогноз у больных ИБС [4,5,6,7].

Некоторые исследования показывают, что наличие ИБС и избыточного веса или ожирения связаны с лучшим течением заболевания [8,9], по другим данным, активное снижение веса при ожирении и ИБС не приводит к уменьшению смертности, а, иначе, может даже увеличивать ее. Это ставит вопрос о рациональности снижения веса у пациентов ИБС при наличии ожирения и о влиянии избытка массы тела на прогноз. Тем не менее, чаще в вышеперечисленных исследованиях принимало участие небольшое число пациентов. Исследование, проведенное в КНР более чем на 5000 больных ИБС, продемонстрировало, что ожирение не увеличивает риск осложнений у больных ИБС, а наличие избыточного веса связано с меньшим риском. Вместе с тем, был выявлен рост осложнений ИБС у тех пациентов, которые достигали уменьшения ИМТ во время наблюдения [9].

Проведенная нами работа посвящена оценке влияния одного из важнейших факторов риска – избыточной массы тела на развитие стенокардии напряжения, ССС после ЧКВ у больных ИБС в условиях длительного наблюдения.

Дизайн исследования включал разделение пациентов со стабильной ИБС на 2 подгруппы: 1 группа - пациенты после ЧКВ на фоне МТ и группу больных, находившихся только на МТ. Для изучения влияния массы тела на результаты лечения стабильной ИБС пациентов обеих групп разделили на две подгруппы выше и ниже значения индекса массы тела (ИМТ) 25 кг/м^2. У наблюдаемых пациентов оценивали частоту общей смертности, сердечно-сосудистой смертности, наличие инфарктов миокарда (ИМ), операций коронарного шунтирования (КШ), MACE, которая включала в себя (основные неблагоприятные кардиальные события), включающую в себя ИМ, КШ и смертность. Длительность наблюдения составила от 8 до 184 месяцев.

Исследуя характеристику клинических показателей в группах (табл. 1) было выявлено, что большинство пациентов составили мужчины.

Группы были сопоставимы по частоте сахарного диабета, артериальной гипертонии и инфаркта миокарда в анамнезе, выраженности стенокардии напряжения и сердечной недостаточности (рис. 1, 2).

У большинства пациентов ИБС характеризовалась II и III функциональным классом (ФК) стенокардии напряжения, а сердечная недостаточность – I и II ФК (NYHA).

Рассматривая поражения коронарных артерий (табл. 2, 3) выявлено, что подгруппы были сопоставимы по стенозированию крупных эпикардиальных артерий: левой коронарной артерии (ЛКА), передней межжелудочковой артерии (ПМЖВ), правой коронарной артерии (ПКА).

В подгруппе пациентов с ИМТ более 25 кг/м^2 не было выявлено различий по поражению артерий второго порядка.

У пациентов преобладал правый тип коронарного кровообращения. Также группы были сопоставимы по количеству пораженных коронарных артерий.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с ИМТ < 25 кг/м^2 и ИМТ > 25 кг/м^2 в группах МТ и ЧКВ

Показатели	ИМТ < 25 кг/м^2			ИМТ > 25 кг/м^2		
	МТ (n=62)	ЧКВ (n=52)	P	МТ (n=110)	ЧКВ (n=76)	p
Средний возраст, лет	54±9,3	52,27±6,2	p>0,05	51,83±7,7	53,3±7,9	p>0,05
Мужчины	60 (97,5%)	42 (80,8%)	p>0,05	98 (89,7%)	69 (90,7%)	p>0,05
Гипертоническая болезнь	47 (76,9%)	34 (65,4%)	p>0,05	83 (75,6%)	62 (81,5%)	p>0,05
Инфаркт миокарда	42 (67,5%)	34 (65,4%)	p>0,05	69 (62,4%)	45 (59,3%)	p>0,05
Сахарный диабет	6 (10,0%)	-	p>0,05	5 (4,8%)	10 (13,0%)	p>0,05
Приверженность к курению	34 (54,5%)	27 (52,2%)	p>0,05	47 (42,4%)	23 (30,6%)	p>0,05
Отягощенная наследственность по ИБС	20 (31,6%)	10 (19,0%)	p>0,05	32 (29,3%)	12 (16,3%)	p>0,05

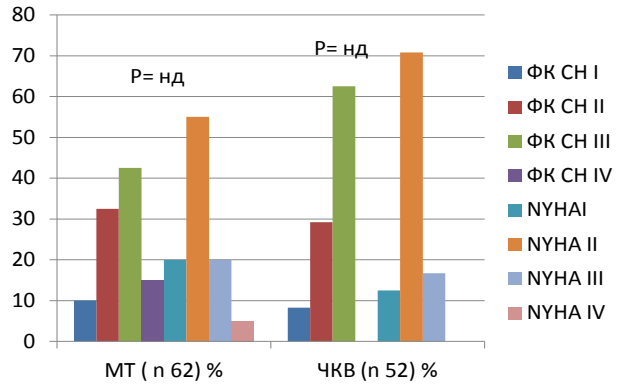


Рисунок 1. Характеристика функционального класса стенокардии напряжения и сердечной недостаточности пациентов с ИМТ < 25 кг/м²

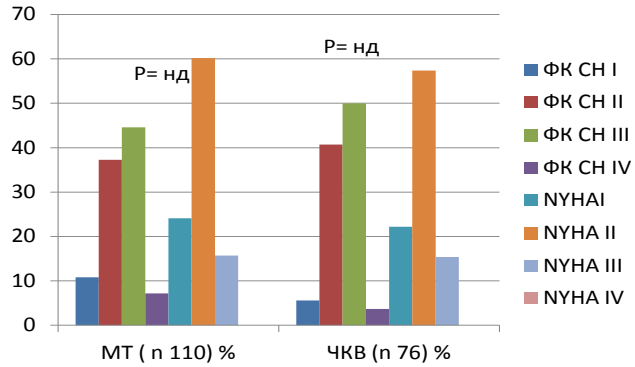


Рисунок 2. Характеристика функционального класса стенокардии напряжения и сердечной недостаточности пациентов с ИМТ > 25 кг/м²

Таблица 2

Поражение коронарных артерий у пациентов с ИМТ < 25 кг/м²
в группах МТ и ЧКВ

Артерии		**МТ (n=62)**	**ЧКВ (n=52)**	**p**
Магистральные артерии	ЛКА	2 (2,5%)	-	p>0,05
	ПМЖВ	36 (57,5%)	26 (42,%)	p>0,05
	ПКА	45 (72,5%)	24 (38,5%)	p>0,05
Артерии второго порядка		33 (52,5%)	22 (42,3%)	p>0,05
Количество пораженных артерий	однососудистое поражение	22 (35,0%)	28 (53,8%)	p>0,05
	двухсосудистое поражение	23 (37,5%)	18 (34,6%)	
	многососудистое поражение	17 (27,5%)	6 (11,5%)	
Тип кровообращения	сбалансированный	15 (24,2%)	13 (23,8%)	p>0,05
	левый	4 (6,1%)	10 (19,0%)	
	правый	43 (69,7%)	29 (57,1%)	

Таблица 3

Поражение коронарных артерий у пациентов с ИМТ > 25 кг/м² в группах МТ и ЧКВ

Артерии		МТ (n=110)	ЧКВ (n=76)	p
Магистральные артерии	ЛКА	5 (4,7%)	-	p>0,05
	ПМЖВ	59 (53,5%)	38 (51,%)	p>0,05
	ПКА	49 (44,2%)	38 (50,0%)	p>0,05
Артерии второго порядка		58 (52,3%)	20 (25,9%)	P=0,02
Количество пораженных артерий	однососудистое поражение	64 (58,1%)	53 (70,4%)	p>0,05
	двухсосудистое поражение	20 (18,6%)	10 (13,0%)	
	многососудистое поражение	26 (23,3%)	13 (16,7%)	
Тип кровообращения	сбалансированный	17 (15,5%)	15 (19,6%)	p>0,05
	левый	14 (12,7%)	7 (8,7%)	
	правый	79 (71,8%)	54 (71,7%)	

Изучение отдаленных результатов в группе с ИМТ более 25 кг/м² (табл. 3) продемонстрировало, что частота общей и СС смертности преобладала у пациентов, находившихся на МТ, в отличие от пациентов после ЧКВ.

Различий в подгруппах после ЧКВ и МТ по количеству ИМ получено не было. КШ чаще проводили пациентам без ЧКВ, находившихся на МТ с нормальной и избыточной массой тела, и реже больным после перенесенного ЧКВ, p>0,05.

В группе больных с избытком массы тела после перенесенного ЧКВ зарегистрировано меньшее количество событий MACE, относительно группы пациентов получавших изолированную МТ.

Оценивая результаты (рис. 3) полученных нами данных было выявлено, что в группе пациентов с ИМТ > 25 кг/м² общая и ССС достоверно чаще встречается у пациентов, на МТ, чем в подгруппе после ЧКВ.

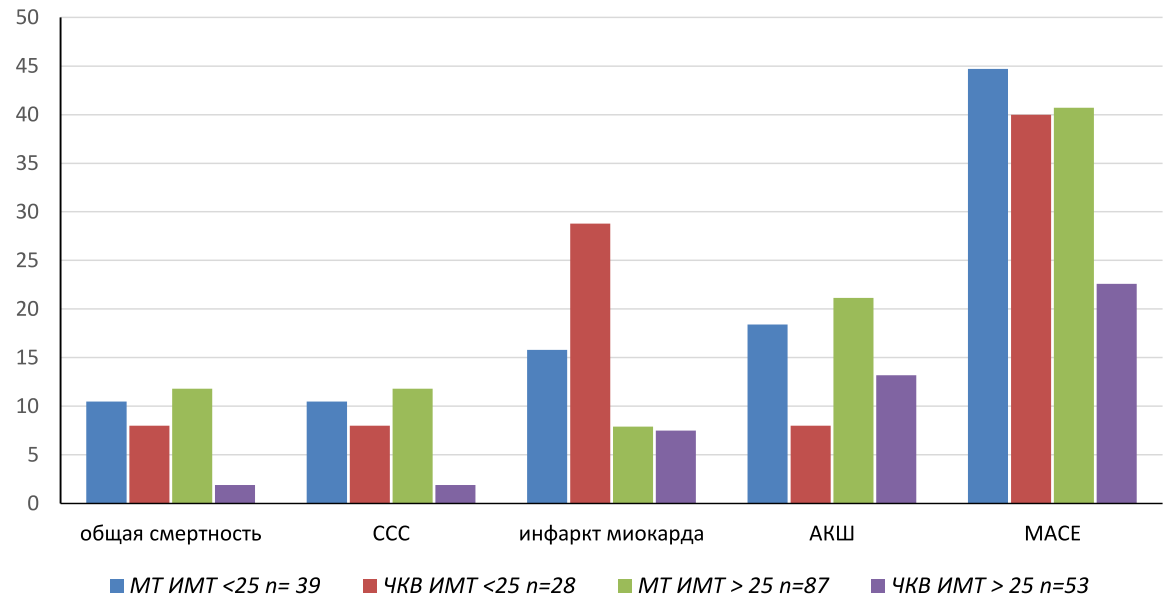


Рисунок 3. Отдаленные результаты лечения пациентов с ИМТ < 25 кг/м² и ИМТ > 25 кг/м² в группах МТ и ЧКВ

У больных с ИМТ < 25 кг/м² между группами ЧКВ и МТ достоверных различий по СС и общей смертности выявлено не было.

На количество ИМ в наших группах не оказывал влияния ни ИМТ, ни метод лечения хронической ИБС. КШ чаще было выполнено в подгруппах МТ, вне зависимости от ИМТ по сравнению с группами ЧКВ, p>0,05.

Анализируя выживаемость без MACE в группе пациентов с ИМТ < 25 кг/м² установлено, что вне зависимости от метода лечения пациентов зарегистрировано схожее количество событий.

В подгруппе пациентов с ИМТ > 25 кг/м² событий было больше среди пациентов, получавших МТ, чем пациентов после ЧКВ, не значимо.

При анализе данных о кумулятивной выживаемости больных (рис. 4) выявлено, что наименьшее число летальных исходов зарегистрировано в подгруппе с ИМТ > 25 кг/м², после перенесенного ЧКВ, что составило 95%. В подгруппе с ИМТ < 25 кг/м², после ЧКВ, выживаемость через 10 лет составила 90%. У пациентов с ИМТ < 25 кг/м², получавшим только МТ, выживаемость составила 85%, наименьшую выживаемость показали пациенты с ИМТ > 25 кг/м², оставленные на медикаментозной терапии, и составила 60%.

Анализируя полученные данные, обращает на себя внимание низкая смертность, меньшее количество инфарктов, сниженное количество сердечно-сосудистых событий у пациентов с повышенной массой тела (рис. 5). Полученные нами результаты соответствуют результатам исследования, проведенного в Китае на 5000 населения.

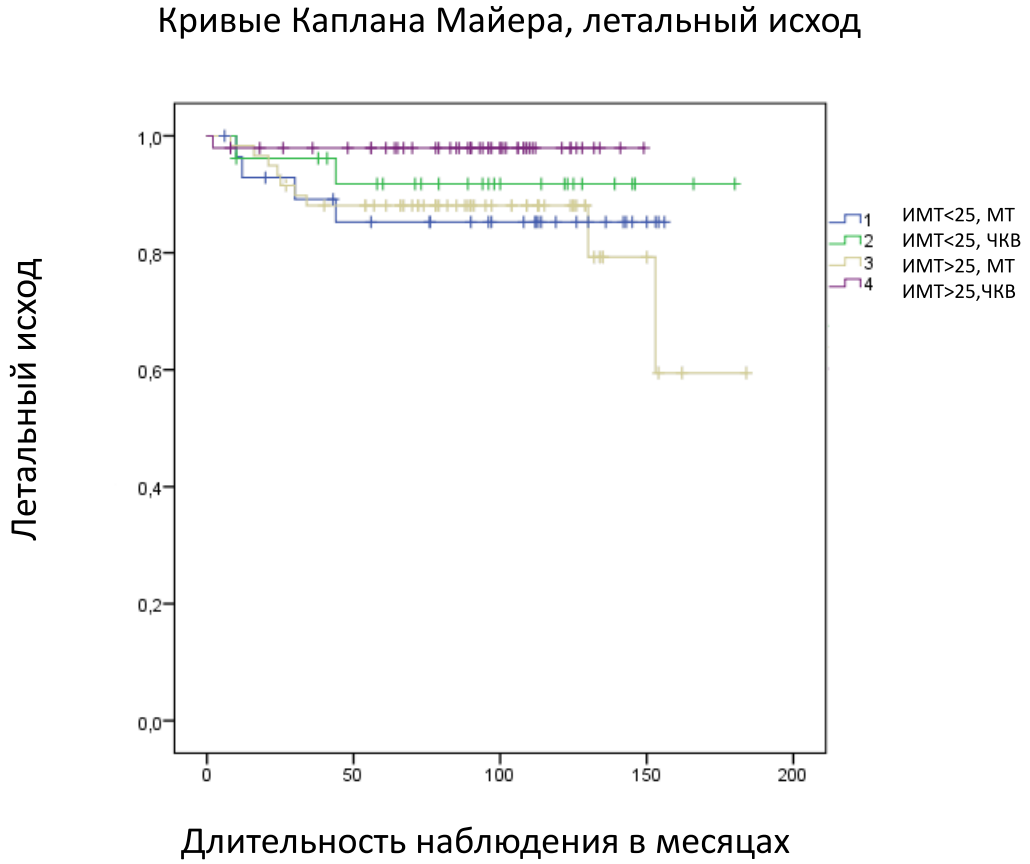


Рисунок 4. Выживаемость больных с ИМТ < 25 кг/м² и ИМТ > 25 кг/м² в группах МТ и ЧКВ

Заключение

Активная хирургическая тактика для пациентов с хронической ИБС приводит к лучшей выживаемости, меньшему количеству инфарктов миокарда, меньшему количеству сердечно-сосудистых событий среди лиц с ИМТ > 25 кг/м², напротив применение изолированной МТ у данных пациентов приводит к снижению выживаемости на 35%. По результатам нашего исследования стоит рассматривать избыточную массу тела в условиях применения активной хирургической тактики, как фактор стабилизации, благоприятно влияющий на прогноз пациента.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

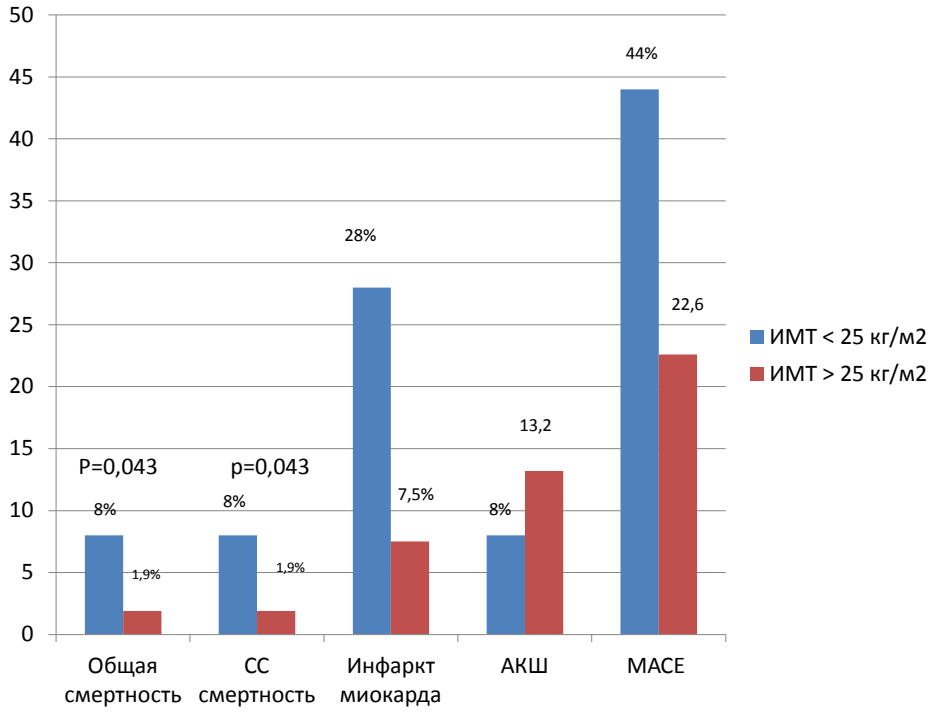


Рисунок 5. Выживаемость пациентов с ИМТ < 25 кг/м^2 и ИМТ > 25 кг/м^2 в группах после перенесенной ЧКВ.

Список литературы:

1. Барбараш О.Л. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 г. Барбараш О.Л., Карпов Ю.А., Кашталап В.В., Бощенко А.А., Руда М.М., Акчурин Р.С., Алекян Б.Г., Аронов Д.М., Беленков Ю.Н., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Бубнова М.Г., Васюк Ю.А., Габинский Я.Л., Галявич А.С., Глезер М.Г., Голубев Е.П., Голухова Е.З., Гринштейн Ю.И., Давидович И.М. и др. Российский кардиологический журнал. 2020; 25(11): 201-250.

2. Ус М.А. Сравнительная оценка качества жизни пациентов с ИБС и ХСН, подвергшихся проведению чрескожного коронарного вмешательства и пациентов, получающих исключительно медикаментозную терапию. Ус М.А., Добрынина И.С., Зуйкова А.А. Организация амбулаторно-поликлинической помощи в России: проблемы и перспективы их решения. Сборник III Всероссийской (VIII межвузовской) студенческой научно - практической конференции по результатам практики. г. Воронеж. 2021. 133-139.

3. Дзугкоев С.Г. Фармакологические подходы к повышению эффективности лечения сердечно-сосудистой патологии. Дзугкоев С.Г., Дзугкоева Ф.С., Маргиева О.И., Можаева И.В. Современные проблемы науки и образования. 2021; 3: 180.

4. Cari M Kitahara. Association between class III obesity (BMI of 40-59 kg/m2) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. Cari M Kitahara, Alan J Flint, Amy Berrington de Gonzalez, et al. Affiliations expand. PMID: 25003901 PMCID: PMC4087039 doi: 10.1371/journal.pmed.1001673

5. Фурсов Р.А. Парадокс ожирения: новые факты как пример обратной эпидемиологии. РМЖ. Медицинское обозрение. Фурсов Р.А., Оспанов О.Б. 2019; 1(I): 16-20.

6. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol. 2009. May 26; 53(21):1925-32. doi:1016/j.jacc.2008.12.068.

7. Eyuboglu M. Controversial points in the obesity paradox in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis. 2018- Aug; 275:453-454. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.034.

8. Sharma A., Relationship of Body Mass Index with Total Mortality, Cardiovascular Mortality, and Myocardial Infarction After Coronary Revascularization: Evidence from a Meta-analysis. Sharma A., Vallakati A., Einstein A.J. et al. Mayo Clin Proc. 2014; 89(8): 1080–1100. doi: 10.1016/j.mayocp. 2014.04.020.

9. Dong S.Y. Associationsofbody weight and weight change with cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease. Dong SY, Yan ST, Wang ML, Li ZB, Fang LQ, Zeng Q. Atherosclerosis. 274: 104-111. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.007. Epub 2018 May 5. PMID: 29763769. 2018 Jul

References

1. Barbarash O.L. Stable Coronary Heart Disease. Clinical guidelines 2020. Barbarash O.L., Karpov Yu.A., Kashtalap V.V., Boschenko A.A., Ruda M.M., Akchurin R.S., Alekian B.G., Aronov

D.M., Belenkov Y.N., Boitsov S.A., Boldueva S.A, Bubnova M.G., Vasyuk Yu.A., Gabinsky Y.L., Galyavich A.S., Glezer M.G., Golubev E.P., Golukhova E.Z., Grinstein Y.I., Davidovich I.M. et al. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25(11): 201-250.

2. Us M.A. Comparative assessment of quality of life in patients with CHF and coronary artery disease who underwent percutaneous coronary intervention and patients receiving exclusively drug therapy. Us M.A., Dobrynina I.S., Zuikova A.A. Organization of outpatient polyclinic care in Russia: problems and prospects for their solutions. Collection of the III All-Russian (VIII) interuniversity student scientific and practical conference on the results of practice. Voronezh. 2021; 133-139.

3. Dzugkoev S.G. Pharmacological approaches to increase the effectiveness of treatment of cardiovascular pathology. Dzugkoev S.G., Dzugkoeva F.S., Margieva O.I., Mozhaeva I.V. Modern problems of science and education. 2021; 3: 180.

4. Cari M Kitahara. Association between class III obesity (BMI of 40-59 kg/m^2) and mortality: a pooled analysis of 20 prospective studies. Cari M Kitahara, Alan J Flint, Amy Berrington de Gonzalez, et al. Affiliations expand. PMID: 25003901 PMCID: PMC4087039 doi: 10.1371/journal.pmed.1001673

5. Fursov R.A. Paradox of obesity: new facts as an example of reverse epidemiology. RMJ. Medical Review. Fursov R.A., Ospanov O.B. 2019; 1(I): 16-20.

6. Lavie C.J., Milani R.V., Ventura H. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. J Am Coll Cardiol. 2009. May 26; 53(21):1925-32. doi:1016/j.jacc.2008.12.068.

7. Eyuboglu M. Controversial points in the obesity paradox in patients with coronary artery disease. Atherosclerosis. 2018 Aug; 275: 453-454. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.034.

8. Sharma A., Relationship of Body Mass Index with Total Mortality, Cardiovascular Mortality, and Myocardial Infarction After Coronary Revascularization: Evidence from a Meta-analysis. Sharma A., Vallakati A., Einstein A.J. et al. Mayo Clin Proc. 2014; 89(8): 1080–1100. doi: 10.1016/j.mayocp. 2014.04.020.

9. Dong S.Y. Associationsofbody weight and weight change with cardiovascular events and mortality in patients with coronary heart disease. Dong SY, Yan ST, Wang ML, Li ZB, Fang LQ, Zeng Q. Atherosclerosis. 274: 104-111. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.05.007. Epub 2018 May 5. PMID: 29763769. 2018 Jul

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Самойлова Елена Петровна, к.м.н., научный сотрудник отделения Артериальной гипертонии и коронарной недостаточности, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ, г. Тюмень
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111
E-mail: Samoilova@infarkta.net
Тел.: (3452) 68-14-14.

Информация об авторах

Гапон Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель отделения Артериальной гипертонии и коронарной недостаточности, Тюменский кардиологический научный центр – филиал Томского НИМЦ, г. Тюмень
625026, г. Тюмень, ул. Мельникайте, 111
E-mail: Gapon@infarkta.net

Поступила в редакцию *17.06.2022*
Принята к публикации *21.07.2022*

Для цитирования: Самойлова Е.П., Гапон Л.И. Влияние избыточной массы тела на течение стабильной ИБС после чрескожных коронарных вмешательств в условиях длительного наблюдения. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 74-80.

Citation: Samoylova E.P., Gapon L.I. Effect of excess body weight on the course of stabile CHD after transcutaneous coronary interventions under prolonged observation. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 74-80. (In Russ.)

УДК 616.89: 616.988
DOI 10.31684/25418475_2022_3_81

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКОГО СТАТУСА ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ В АНАМНЕЗЕ COVID-19

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Шереметьева И.И., Плотников А.В., Докенова С.В., Курышкин В.И.

Резюме: *Обсуждается прямое действие коронавируса на нервную систему, вероятность его проникновения через обонятельный и тройничный нервы и гематогенным путем через эндотелиальные клетки гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Постинфекционные неврологические осложнения могут быть связаны с персистенцией коронавирусов в ЦНС, следующей за стадией острого инфицирования, с последующим искажением иммунных реакций организма, формированием аутоиммунного воспаления и демиелинизации у восприимчивых людей.*
Цель: *исследование психического статуса пациентов психиатрического дневного стационара и наркологических больных стационарного 2 отделения, перенесших в анамнезе COVID-19. Материал. Результаты анкетирования пациентов (n=69) мужского и женского пола в возрасте от 30 до 65 лет, проходивших лечение в условиях дневного стационара Алтайской краевой клинической психиатрической больницы им. Эрдмана Ю.К. (Барнаул) и в условиях стационарного 2 отделения КГБУЗ «Алтайского краевого наркологического диспансера» в сентябре 2021 г. – феврале 2022 г.*
Методы: *Клинический и патопсихологический. Заключение. Результаты исследования показывают, что COVID-19 является существенным фактором в развитии органических заболеваний головного мозга. Необходимо проводить дальнейшие исследования у разных групп населения, перенесших COVID-19, в том числе в динамике. На данном этапе никто из обследованных не указал на обратное развитие симптомов органической патологии, появившихся в связи с перенесенным COVID-19. Дальнейшее исследование может оказаться полезным для оптимизации лечебно-реабилитационных мероприятий в отношении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.*
Ключевые слова: *новая коронавирусная инфекция, экзогенно-органические заболевания головного мозга, психоорганический синдром.*

SOME FEATURES OF THE MENTAL STATUS OF PATIENTS WITH A HISTORY OF COVID-19

Altai State Medical University, Barnaul

Sheremetyeva I.I., Plotnikov A.V., Dokenova S.V., Kurishkin V.I.

Abstract: *The direct effect of coronavirus on the nervous system and the likelihood of its penetration through the olfactory and trigeminal nerves and through the hematogenous route through the endothelial cells of the blood-brain barrier (BBB) are discussed. Post-infection neurological complications may be associated with the persistence of coronaviruses in the CNS after the stage of acute infection, with subsequent distortion of the body's immune responses, the formation of autoimmune inflammation, and demyelination in susceptible people.*
Purpose: *To study the mental status of patients in a psychiatric day hospital with a history of COVID-19.*
Material: *The survey results of 69 male and female patients aged 30 to 65 years who were treated in a day hospital of the Altai Regional Clinical Psychiatric Hospital named after I.I. Erdman Yu.K. (Barnaul) and in the conditions of the inpatient department 2 of the Altai Regional Narcological Dispensary in September 2021 - February 2022.*
Methods: *Clinical and pathopsychological. Conclusion. The results of the study show that COVID-19 is a significant factor in the development of organic brain diseases. More research is needed in different populations that have had COVID-19, including those with time. At this stage, none of the surveyed indicated a regression of the symptoms of organic pathology that appeared in connection with COVID-19 transferred. Further research may be useful to optimize treatment and rehabilitation measures for patients who have had a new coronavirus infection.*
Keywords: *new coronavirus infection, exogenous organic diseases of the brain, psychoorganic syndrome.*

Новая коронавирусная инфекция (далее - COVID-19) – заболевание, которому присущ ряд особенностей: высокая скорость распространения, значительная контагиозность, существенные социальные и экономические последствия, влияющие на образ жизни и картину мира каждого человека [1,2,3,4,5,10].

Ряд авторов приходят к выводу, что вирус имеет прямое действие на нервную систему человека. По всей вероятности, он может проникать через гематоэнцефалический барьер

гематогенным путем, а также через обонятельный и тройничный нервы [1,3,12,13]. Патогенез симптомов со стороны нервной системы может быть связан с так называемым «цитокиновым штормом» и увеличением проницаемости гематоэнцефалического барьера. Вирус также может оказывать непрямое действие вследствие гипоксии, ацидоза, полиорганной недостаточности, димелиенизирующими, воспалительными процессами [1,3,5,14]. Таким образом, иммунные нарушения, персистенция вируса в центральной нервной системе приводят к неврологической и психической патологии.

Соответственно, неврологические нарушения можно разделить на 3 вида:

1) проявления со стороны центральной нервной системы (головокружение, головная боль, нарушение сознания, ОНМК, атаксия, судороги);

2) проявления со стороны периферической нервной системы (нарушение вкуса, обоняния, зрения, невралгии);

3) повреждения скелетно-мышечной системы.

Вышеуказанные данные говорят о том, что нарушения со стороны нервной системы при новой коронавирусной инфекции весьма распространены и могут наблюдаться на любом этапе заболевания. У больных могут отмечаться нарушения как центральной, так и периферической нервной системы, а также психические расстройства [2,4,5,7,8].

Целью работы является исследование психического статуса пациентов психиатрического дневного стационара и пациентов наркологического 2 отделения, перенесших в анамнезе COVID-19.

Материалы и методы

Было обследовано 69 пациентов, из них 39 исследуемых, находящихся на лечении в условиях психиатрического дневного стационара КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница им. Эрдмана Ю.К.» и 30 исследуемых наркологического стационарного 2 отделения КГБУЗ «Алтайский краевой наркологический диспансер», перенесших COVID-19 в анамнезе. Пациенты включались в исследование независимо от психиатрического и наркологического диагноза. Методы исследования: клинический и патопсихологический. Был сделан акцент на выявлении клинических признаков органических заболеваний головного мозга, их выраженности, связи с перенесенной новой коронавирусной инфекцией. Оценивались такие клинические признаки психоорганического синдрома, как частые головные боли, головокружения, метеочувствительность, плохая переносимость жары, душных помещений, повышенная утомляемость, снижение памяти, раздражительность.

Результаты и обсуждение

Среди обследованных психиатрического дневного стационара 15,4% мужчин и 84,6% женщин, 30 – 45 лет 15,4%, 46 – 65 лет 46,2%, старше 65 лет 38,4%. Менее полугода назад перенесли заболевание 30,8%, от полугода до года – 46,2%, более года назад – 23,0%. Проходили лечение по поводу органических, включая симптоматические, психических расстройств (F00 – F09) – 69,2%, по поводу расстройств шизофренического спектра (F20 – F29) – 7,7%, по поводу невротических расстройств (F40 – F48) – 23,1%. Среди обследованных наркологического отделения №2 мужчин - 76,7% и 23,3% женщин, 30 – 45 лет 73,4%, 46 – 65 лет 26,6%. Менее полугода назад перенесли заболевание 26,6%, от полугода до года – 50,1%, более года назад – 23,3%.

Среди обследованных пациентов наркологического отделения проходили лечение по поводу психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением алкоголя (F10.2) - 70,1%, по поводу психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением опиоидов (F11.2) – 13,3%, по поводу психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением других стимуляторов (F15.2) - 16,6%. После подписания информированного согласия пациенты обследовались клиническим и патопсихологическим методами на предмет наличия органической психической патологии, степени ее выраженности и связи с перенесенным COVID-19.

Результаты оценки клинических признаков психоорганического синдрома у обследованных дневного стационара Алтайской краевой клинической психиатрической больницы представлены в таблице 1. Обращает на себя внимание, что у пациентов с расстройствами шизофренического спектра утомляемость впервые появилась после перенесенного COVID-19 в 72% случаев, а у пациентов с невротическими расстройствами – в 100% случаев.

Среди всех обследованных 19% впервые обратились к психиатру после перенесенной новой коронавирусной инфекции, в том числе среди пациентов, страдающих органическими заболеваниями головного мозга – 18%, среди пациентов с расстройствами шизофренического спектра – 62%. Наблюдались у психиатра ранее 81% обследованных.

Результаты оценки клинических признаков психоорганического синдрома у обследованных наркологического отделения представлены в таблице 2. После перенесенной новой коронавирусной инфекции наблюдается усиление проявлений симптомов органического синдрома, в том числе головные боли - 43,3%, голово-

кружение - 36,6%, раздражительность - 36,6%, метеочувствительность - 43,3%, плохая переносимость душных помещений - 36,6%. Среди впервые появившихся клинических признаков психоорганического синдрома у обследованных наркологического отделения являются частые головокружения - 13,3%, плохая переносимость жары - 13,3%, снижение памяти - 10%.

Таблица 1

Частота встречаемости клинических признаков психоорганического синдрома у обследованных

Симптом	Был до COVID-19 (%)	Усилился после COVID-19 (%)	Впервые появился после COVID-19 (%)
Частые головные боли	9,5	17,9	10,3
Частые головокружения	14,3	23,1	7,7
Плохая переносимость жары	9,5	30,8	7,7
Плохая переносимость душных помещений	23,8	23,1	7,7
Метеочувствительность	14,8	30,8	7,7
Повышенная утомляемость	10,2	15,4	38,5
Снижение памяти	19,0	25,6	17,9
Раздражительность	10,2	20,5	12,8

Таблица 2

Частота встречаемости клинических признаков психоорганического синдрома у обследованных наркологического отделения

Симптом	Был до COVID-19 (%)	Усилился после COVID-19 (%)	Впервые появился после COVID-19 (%)
Частые головные боли	70	43,3	3,3
Частые головокружения	63,3	36,6	13,3
Плохая переносимость жары	63,3	33,3	13,3
Плохая переносимость душных помещений	63,3	36,6	3,33
Метеочувствительность	70	43,3	3,33
Повышенная утомляемость	63,3	33,3	3,33
Снижение памяти	43,3	13,3	10
Раздражительность	80	36,6	3,33

Среди всех обследованных, перенесших COVID-19, 23,3% впервые обратились к психиатру-наркологу. Наблюдались ранее у психиатра-нарколога 76,7% пациентов. У пациентов с употреблением психоактивных веществ наблюдается более выраженный психоорганический синдром при сравнении клинических признаков психоорганического синдрома, проявляющихся у пациентов психиатрического стационара. Такие клинические признаки, как частые головные боли, метеочувствительность, раздражительность проявляются у исследуемых наркологического отделения более выражено по сравнению с клиническими проявлениями у пациентов психиатрического стационара. В динамике усиления признаков психоорганического синдрома после перенесенного COVID-19 у всех исследуемых наиболее проявляются такие симптомы как головные боли, головокружение, метеочувствительность, раздражительность.

Нужно отметить, что не выявлено существенной корреляции между выраженностью психоорганического синдрома и степенью тяжести COVID-19.

Заключение

Результаты исследования показывают, что COVID-19 является существенным фактором в развитии органических заболеваний головного мозга. Необходимо проводить дальнейшие исследования у разных групп населения, перенесших COVID-19, в том числе в динамике. На данном этапе никто из обследованных не указал на обратное развитие симптомов органической патологии, появившихся в связи с перенесенным COVID-19. Дальнейшее исследование может оказаться полезным для опти-

мизации лечебно-реабилитационных мероприятий в отношении пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Новикова Л.Б., Акопян А.П., Шарапова К.М., Латыпова Р.Ф. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020; 26(3): 317–326.

2. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2020; 120(5): 7–15.

3. Пилипович А.А. Особенности ведения пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в условиях пандемии COVID-19. РМЖ. 2021; 5: 24-29.

4. Стоянова И.Я., Иванова А.А., Смирнова Н.С., Лебедева В.Ф., Руденко Л.С., Магденко О.В., Бохан Н.А. Психические нарушения, развивающиеся в кризисно-экстремальной ситуации пандемии коронавируса: актуальная проблематика и особенности психолого-психотерапевтического консультирования. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2021; 1 (110):71-77.

5. Шереметьева И.И., Плотников А.В., Доценова С.В. Психогенные расстройства у лиц с синдромом зависимости от психоактивных веществ, обусловленные неблагополучной эпидемиологической ситуацией в связи с распространением новой коронавирусной инфекции. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2021; 4(113): 71–78.

6. Пивень Б.Н., Шереметьева И.И., Лещенко Л.В., Плотников А.В., Примоченок А.А., Санашева И.Д., Сартакова О.В., Смирнова Н.П. Некоторые итоги изучения экзогенно-органических заболеваний головного мозга. Социальная и клиническая психиатрия. 2011; 1: 94–99.

7. Calvey T, Scheibein F, Saad NA, Shirasaka T, Dannatt L, Stowe MJ, Shah B, Narasimha VL, Bruschi A, Peyron E, Gumikiriza-Onoria JL, Ghosh A, Pant SB, Yee A, Ratta-Apha W, Vadivel R, Siste K, Maiti T, Boujraf S, Grandinetti P, Morgan N, Arya S. The Changing Landscape of Alcohol Use and Alcohol Use Disorder During the COVID-19 Pandemic – Perspectives of Early Career Professionals in 16 Countries. J Addict Med. 2020 Dec; 14(6): e284-e286. doi: 10.1097/ADM.0000000000000735. PMID: 32909983.

8. DeJong CAJ, DeJong Verhagen JG, Pols R, Verbrugge CAG, Baldacchino A. Psychological Impact of the Acute COVID-19 Period on Patients With Substance Use Disorders: We are all in this Together. Basic Clin Neurosci. 2020 Mar-Apr; 11(2): 207-216. doi: 10.32598/bcn.11.covid19.2543.1. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32855780; PMCID: PMC7368105.

9. Dunlop A, Lokuge B, Masters D, Sequeira M, Saul P, Dunlop G, Ryan J, Hall M, Ezard N, Haber P, Lintzeris N, Maher L. Challenges in maintaining treatment services for people who use drugs during the COVID-19 pandemic. Harm Reduct J. 2020 May 6; 17(1): 26. doi: 10.1186/s12954-020-00370-7. PMID: 32375887; PMCID: PMC7201394.

10. Кекелидзе З.И., Чехонин В.П. Критические состояния в психиатрии (клинические и иммуно-химические аспекты). М.: ГНЦ социальной и судебной психиатрии им. В.П. Сербского; 1997: 362 с.

11. Александровский Ю.А., Чехонин В.П. Клиническая иммунология пограничных психических расстройств. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2005: 249 с.

12. Shapiro E, Levine L, Kay A. Mental health stressors in Israel during the coronavirus pandemic. Psychol Trauma. 2020 Jul; 12(5): 499-501. doi: 10.1037/tra0000864. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32525391.

13. Бойко О.М., Медведева Т.И., Ениколопов С.Н., Воронцова О.Ю., Казьмина О.Ю. Психологическое состояние людей в период пандемии COVID-19 и мишени психологической работы. Психологические исследования: электронный научный журнал. 2020; 13(70): 1-10.

14. Ениколопов С.Н., Бойко О.М., Медведева Т.И., Воронцова О.Ю., Казьмина О.Ю. Динамика психологических реакций на начальном этапе пандемии COVID-19 Электронный ресурс. Психолого-педагогические исследования. 2020; 12(2): 108-126.

References

1. Novikova L.B., Akopyan A.P., Sharapova K.M., Latypova R.F. Neurological and psychiatric disorders associated with COVID 19. Arterial hypertension. 2020; 26(3): 317-326.

2. Mosolov S.N. Mental health problems in the COVID 19 pandemic. S.S. Korsakov. Journal of Neurology and Psychiatry. 2020; 120(5): 7-15.

3. Pilipovich A.A. Peculiarities of management of patients with neurodegenerative diseases in the COVID-19 pandemic. RMJ. 2021; 5: 24-29.

4. Stoyanova IYa, Ivanova AA, Smirnova NS, Lebedeva VF, Rudenko LS, Magdenko OV, Bokhan NA. Mental disorders developing in the crisis-extremal situation of the coronavirus pandemic: focal problems and features of psychological-psychotherapeutic counseling. Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry. 2021; 1 (110): 71–77.https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-1(110)-71-77 (in Russian).

5. Sheremetjeva I.I., Plotnikov A.V., Dokenova S.V. Psychogenic disorders in persons with psychoactive substance dependence syndrome caused by an unfavorable epidemiological situation

in connection with the spread of a new coronavirus infection. Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. 2021; 4(113): 71-78.

6. Piven B.N., Sheremet'eva I.I., Leshchenko L.V., Plotnikov A.V., Primochenok A.A., Sanasheva I.D., Sartakova O.V., Smirnova N.P. Some results of the study of exogenous organic diseases of the brain. Social and Clinical Psychiatry. 2011; 1: 94-99.

7. Calvey T, Scheibein F, Saad NA, Shirasaka T, Dannatt L, Stowe MJ, Shah B, Narasimha VL, Bruschi A, Peyron E, Gumikiriza-Onoria JL, Ghosh A, Pant SB, Yee A, Ratta-Apha W, Vadivel R, Siste K, Maiti T, Boujraf S, Grandinetti P, Morgan N, Arya S. The Changing Landscape of Alcohol Use and Alcohol Use Disorder During the COVID-19 Pandemic – Perspectives of Early Career Professionals in 16 Countries. J Addict Med. 2020 Dec; 14(6): e284-e286. doi: 10.1097/ADM.0000000000000735. PMID: 32909983.

8. DeJong CAJ, DeJong Verhagen JG, Pols R, Verbrugge CAG, Baldacchino A. Psychological Impact of the Acute COVID-19 Period on Patients With Substance Use Disorders: We are all in this Together. Basic Clin Neurosci. 2020 Mar-Apr; 11(2): 207-216. doi: 10.32598/bcn.11.covid19.2543.1. Epub 2020 Apr 28. PMID: 32855780; PMCID: PMC7368105.

9. Dunlop A, Lokuge B, Masters D, Sequeira M, Saul P, Dunlop G, Ryan J, Hall M, Ezard N, Haber P, Lintzeris N, Maher L. Challenges in maintaining treatment services for people who use drugs during the COVID-19 pandemic. Harm Reduct J. 2020 May 6; 17(1): 26. doi: 10.1186/s12954-020-00370-7. PMID: 32375887; PMCID: PMC7201394.

10. Kekelidze Z.I., Chekhonin V.P. Critical conditions in psychiatry (clinical and immune-chemical aspects). Moscow: V.P. Serbsky State Scientific Center for Social and Forensic Psychiatry; 1997: 362 (in Russian).

11. Aleksandrovsky Yu.A., Chekhonin V.P. Clinical immunology of borderline mental disorders. Moscow: Publishing House GEOTAR-Media, 2005: 249 p. (in Russian).

12. Shapiro E, Levine L, Kay A. Mental health stressors in Israel during the coronavirus pandemic. Psychol Trauma. 2020 Jul; 12(5): 499-501. doi: 10.1037/tra0000864. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32525391.

13. Boyko O.M., Medvedeva T.I., Enikolopov S.N., Vorontsova O.Yu., Kazmina O.Yu. The psychological state of people during the COVID-19 pandemic and the target of psychological work. Psychological Research: Electronic Scientific Journal. 2020; 13(70): 1-10. (in Russian).

14. Enikolopov S.N., Boyko O.M., Medvedeva T.I., Vorontsova O.Yu., Kazmina O.Yu. Dynamics of psychological reactions at the initial stage of the COVID-19 pandemic [Electronic resource]. Psychological and Pedagogical Research. 2020; 12(2): 108-126. doi:10.17759/psyedu.2020120207 (in Russian).

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Плотников Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета.
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
E-mail: dezinsector@yandex.ru

Информация об авторах

Шереметьева Ирина Игоревна, ректор Алтайского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО АГМУ.
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Author ID 579588. Scopus ID 57214358769. ORCID iD 0000-0001-8513-9869.
E-mail: sheremeteva-ira@mail.ru

Докенова Светлана Викторовна, аспирант кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета.
E-mail: svetlana_stella@mail.ru

Курышкин Владимир Иванович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета.
E-mail: kuryshkinv@mail.ru

Поступила в редакцию *08.08.2022*
Принята к публикации *11.09.2022*

Для цитирования: Шереметьева И.И., Плотников А.В., Докенова С.В., Курышкин В.И. Некоторые особенности психического статуса пациентов, перенесших в анамнезе COVID-19. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 3(27): 81-85.

Citation: Sheremetyeva I.I., Plotnikov A.V., Dokenova S.V., Kurishkin V.I. Some features of the mental status of patients with a history of COVID-19. *Bulletin of Medical Science*. 2022; 3(27): 81-85. (In Russ.)

УДК 615.382:616.988
DOI 10.31684/25418475_2022_3_86

ПОДХОДЫ К ЗАГОТОВКЕ АНТИКОВИДНОЙ ПЛАЗМЫ В ГБУЗ НСО «НКЦК»

ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови», г. Новосибирск

Моор Ю.В., Просвирина Н.В., Голышкова О.С.

Резюме: *Проанализированы 20 286 результатов исследований на наличие антител IgG к SARS-Cov2 у доноров крови и ее компонентов Новосибирского клинического центра крови. Доноры были разделены на две группы. Отбор доноров в первую группу осуществлялся без учета давности перенесенной новой коронавирусной инфекции, во второй группе доноров давность перенесенного заболевания учитывалась. Достоверно чаще клинически значимый титр антител IgG к SARS-Cov2 определялся у доноров с давностью перенесенной новой коронавирусной инфекции до 6 месяцев. При отборе доноров для заготовки плазмы, содержащей антитела к коронавирусной инфекции COVID-19, необходимо учитывать давность перенесенного заболевания.*

Ключевые слова: *новая коронавирусная инфекция, антитела IgG к SARS-Cov2, антиковидная плазма, доноры.*

APPROACHES TO THE PROCUREMENT OF ANTI-COVID PLASMA IN NOVOSIBIRSK CLINICAL BLOOD CENTER

Novosibirsk Clinical Blood Center, Novosibirsk

Moor Yu.V., Prosvirina N.V., Golyshkova O.S.

Summary: *20 286 test results for the presence of IgG antibodies against SARS-Cov2 in blood donors and their components were analyzed at the Novosibirsk Clinical Blood Center. The donors were divided into two groups. The selection of donors in the first group was carried out without considering the prescription of the new coronavirus infection, and in the second group of donors the prescription of the disease was considered. Significantly more often, the clinically significant titer of IgG antibodies against SARS-Cov2 was determined in donors with a prescription for a new coronavirus infection of up to 6 months. When selecting donors for the preparation of plasma-containing antibodies against coronavirus infection COVID-19, it is necessary to consider the prescription of the disease.*

Keywords: *new coronavirus infection, IgG antibodies against SARS-Cov2, anti-Covid plasma, donors.*

Вспышка заболеваемости вирусом новой коронавирусной инфекции впервые была зафиксирована в Ухане, Китай, в декабре 2019 года. 30 января 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила эту вспышку чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 11 марта — пандемией. Высокая контагиозность, стремительное распространение и большое количество летальных исходов делает пандемию COVID-19 одной из самых смертоносных в истории [5,6]. Всемирная организация здравоохранения оценила общее число смертей, прямо или косвенно связанных в 2020 и 2021 годах с пандемией COVID-19 (явление, описываемое как «глобальная избыточная смертность») около 14,9 миллионов человек. Новая коронавирусная инфекция, приведшая к возникновению множества случаев вирусного поражения легких с тяжелой дыхательной недостаточностью, небывалой ранее нагрузке на систему здравоохранения в большинстве регионов, поставила перед медицинским сообществом задачи по поиску эффективных и безопасных методов лечения новой коронавирусной инфекции [7,9,10]. Согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (ВМР) одним из способов лечения является использование антиковидной плазмы с вируснейтрализующей активностью плазмы в разведении 1:160, что поставило новые задачи перед учреждениями Службы крови по производству иммунной антикоронавирусной плазмы для клинического использования [1], а также по заготовке гипериммунной плазмы как фармацевтической субстанции с целью передачи производителям лекарственных средств для производства специфического иммуноглобулина [3,8].

Первый случай заболевания новой коронавирусной инфекцией в Новосибирской области был зафиксирован в марте 2020г. С 22 мая 2020 года Новосибирский клинический центр крови (НКЦК) включил в номенклатуру компонентов

крови для клинического использования заготовку антиковидной плазмы.

Цель работы: Определить подходы к отбору доноров для заготовки антиковидной плазмы с вируснейтрализующей активностью антител в клинически значимом титре 1:160 и выше среди донорского контингента Новосибирской области.

Материалы и методы

Ретроспективному анализу подвергнуто 20 286 результатов исследований образцов крови доноров на наличие антител IgG к SARS-Cov2. Период проведения исследований январь – ноябрь 2021г. Для отбора доноров использовалась Медицинская информационная система Новосибирской области (МИС НСО), Федеральный регистр лиц, больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (далее Федеральный регистр). Отбор доноров для заготовки антиковидной плазмы осуществлялся согласно требованиям приказа МЗ РФ №1166 от 28.10.2020 «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов» [2]. Исследование донорской крови на наличие антител к возбудителю коронавирусной инфекции осуществлялось иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе ARCHITECT i2000 SR, Abbott при помощи серологического теста «ARCHITECT SARS-CoV2 IgG II Quant», Abbott, предназначенного для качественного и количественного определения антител IgG SARS-CoV2- IgG в сыворотке и плазме крови человека [3,4]. Для подсчета и обработки результатов исследования использовали информационную систему «АИСТ», базу данных единого донорского центра (ЕДЦ), программный комплекс Microsoft Excel, применены стандартные формы для статистической обработки результатов. Результаты исследования оценили с использованием описательной статистики, подсчета частот, сравнительного анализа (для проведения сравнения в наполненных выборках применен параметрический t-критерий Стьюдента), результаты считались достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Наряду с патогенетической и симптоматической терапией, одним из способов лечения COVID-19 является применение плазмы от доноров - реконвалесцентов (лиц с подтвержденным случаем COVID-19 в стадии выздоровления) с целью лечения заболеваний, характеризующихся эпидемическими вспышками и отсутствием специфического лечения, основанное на концепции пассивной иммунизации. Согласно ВМР по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19), антиковидная плазма заготавливается от доноров-реконвалесцентов COVID-19 через 14 дней после выздоровления и отрицательного ПЦР – теста на наличие РНК вируса SARS-CoV-2 [1]. Допуск донора к донации в этот период противоречит приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации №1166 от 28.10.2020, в соответствии с которым, перенесенное заболевание новой коронавирусной инфекцией влечет за собой наложение временного медицинского отвода на 1 месяц при легкой форме заболевания (острая вирусная инфекция) и до 4 месяцев при заболевании, протекавшим с пневмонией [2]. НКЦК имеет большой опыт по заготовке гипериммунной плазмы с титром иммунных антител, в том числе противоклещевых, так как Новосибирская область является регионом эндемичным по заболеванию клещевым энцефалитом. Был применен аналогичный подход к отбору доноров антиковидной плазмы, а именно скрининг антител (IgG) к SARS-CoV-2 у донорского контингента.

В период с 11 января 2021 года по 30 ноября 2021 в НКЦК выполнено 49 393 донаций крови и ее компонентов, для 20 286 донаций проведен скрининг антител IgG к SARS-Cov2. Клинически значимый титр антител (1:160 и выше) обнаружен в 3 804 случаях (18,75% от общего числа проведенных исследований). Плазма, полученная от данных донаций, была маркирована как антиковидная плазма. Отбор доноров для заготовки антиковидной плазмы осуществлялся согласно требованиям приказа МЗ РФ №1166 от 28.10.2020 с учетом данных МИС НСО и Федерального регистра. Скрининг антител IgG к SARS-Cov2 осуществлялся только у доноров-мужчин. Плазма доноров женщин для клинического использования в медицинских организациях Новосибирской области не применяется.

Первая группа доноров была отобрана в период с января по март (включительно) 2021 года, отбор доноров осуществлялся без учета давности перенесенного заболевания новой коронавирусной инфекцией COVID-19. В этот период в НКЦК выполнено 13 749 донаций, скрининг антител IgG к SARS-Cov2 проведен в 10 536 случаях. Клинически значимый титр антител 1:160 и выше выявлен в 1076 случаев (10,21%), в 6812 случаев (64,65%) титр антител составил 1:80 и меньше, в 2648 (25,13%) – антитела не выявлены, иммунная плазма не заготавливалась. От донаций с установленным клинически значимым титром антител 1:160 и выше заготовлено 442 литра антиковидной плазмы для кли-

нического использования. Учитывая высокую потребность медицинских организаций г. Новосибирска в антиковидной плазме и возможность для клинических целей использование плазмы с титром антиковидных антител 1:80 (согласно ВМР), в изучаемом периоде было заготовлено дополнительно 202 литра иммунной плазмы с титром 1:80. Суммарно в период с января по март 2021 года заготовлено 644 литра антиковидной плазмы с разным титром.

Вторая группа доноров была отобрана в период с апреля по ноябрь (включительно) 2021 года, отбор доноров для проведения скрининга антител осуществлялся с учетом давности заболевания (не более 12 месяцев). В этот период в НКЦК выполнено 35 644 донации, проведено 9 750 исследований на выявление антител IgG к SARS-Cov2, из них титр 1:160 и выше выявлен в 2 728 случаях (27,98%), в 5 862 случаях (60,12%) титр антител составил 1:80 и меньше, в 1160 (11,89%) – антитела не выявлены, иммунная плазма не заготавливалась. От донаций доноров из второй группы заготовлено 682 литра антиковидной плазмы с установленным клинически значимым титром антител 1:160 и выше. Антиковидная плазма от доноров, у которых выявлен титр 1:80 не заготавливалась. Результаты скрининга на наличие антител IgG к SARS-Cov2 у доноров за период с января по ноябрь 2021 года представлены в таблице 1.

Таблица 1

Показатели результатов скрининга на наличие антител IgG к SARS-Cov2 у доноров НКЦК

	Всего обследовано (n = 20 286)			
Показатели	**Титр антител 1:160**	**Титр антител 1:80**	**Титр антител менее 1:80 или отсутствует**	**Заготовлено иммунной антиковидной плазмы с титром 1:160, л**
1 группа доноров (n=10536)	1076	6812	2648	442
2 группа доноров (n=9750)	2728	5862	1160	682
Достоверность	p<0,01			p<0,01

При проведении анализа во второй группе доноров (n=9 750) с учетом давности перенесенного заболевания статистически значимые различия получены по следующим позициям:

- среди доноров с клинически значимым титром 1:160 и выше (n=2 728) статистически достоверно больше (p<0,01) выявлено доноров с давностью перенесенного заболевания до 6 месяцев – 1 859 случаев (68,14%);

- у доноров с перенесенной коронавирусной инфекцией в анамнезе с давностью от 6 до 12 месяцев клинически значимый титр 1:160 и выше выявлялся достоверно реже в 869 случаях (31,85%).

В группе доноров с титром 1:80 и группе доноров с низким титром или отсутствием антител статистически достоверной разницы от сроков перенесенного заболевания выявлено не было. Данные по выявляемости титра антиковидных антител у доноров в зависимости от давности перенесенного заболевания новой коронавирусной инфекции представлены в таблице 2.

Таблица 2

Выявляемость титра иммунных антител IgG к SARS-Cov2 у доноров в зависимости от давности перенесенного заболевания новой коронавирусной инфекции

Показатели	**Всего обследовано (n=9750)**		
Давность заболевания	**Титр антител 1:160 (n=2 728)**	**Титр антител 1:80 (n=5 862)**	**Титр антител менее 1:80 или отсутствует (n=1 160)**
До 6 месяцев (n=5808)	1859	3328	621
6-12 месяцев (n=3942)	869	2534	539
Достоверность	p<0,01	н.д.	н.д.

Заключение

Проведенный анализ показал, что одним из критериев отбора доноров для заготовки плазмы, содержащей антитела к коронавирусной инфекции COVID-19, является давность заболевания, статистически достоверно чаще (68,14%) клинически значимый титр антител IgG к SARS-Cov2 определяется у доноров с давностью перенесенного заболевания до 6 месяцев. Таким образом, на основании полученных

данных можно сделать вывод о том, что для эффективной заготовки антиковидной плазмы необходимо проводить отбор лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией COVID-19 не более 6 месяцев назад. МИС и Федеральный регистр помогают провести достоверную выборку лиц, с перенесенной инфекцией, среди доноров крови или ее компонентов.

Несмотря на неоднозначные результаты исследований по эффективности клинического использования антиковидной плазмы, вопросы отбора донорского контингента с целью заготовки плазмы с титром антиковидных антител для производства специфического иммуноглобулина остаются актуальными. Активная кампания по вакцинации населения в Российской Федерации приведет к увеличению количества лиц, имеющих специфические антитела к новой коронавирусной инфекции, что, безусловно, отразится на результатах скрининга антител у донорского контингента. Следовательно, требуют дальнейшего изучения подходы к заготовке гипериммунной плазмы от вакцинированных доноров, длительность поствакцинального иммунитета и сохранения титра иммунных антител в зависимости от вида и частоты донаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19».

2. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации №1166 от 28.10.2020 «Об утверждении порядка прохождения донорами медицинского обследования и перечня медицинских противопоказаний (временных и постоянных) для сдачи крови и (или) ее компонентов и сроков отвода, которому подлежит лицо при наличии временных медицинских показаний, от донорства крови и (или) ее компонентов».

3. Постановление Правительства Российской Федерации от 22 июня 2019г. №797 «Об утверждении Правил заготовки, хранения, транспортировки и клинического использования донорской крови и ее компонентов и о признании утратившими силу некоторых актов Правительства Российской Федерации».

4. Инструкция для тест-систем Abbott «Sars-CoV-2 Ig II Количественный. Реагенты для Architect (Sars-CoV-2 Ig G II Quant Reagent Kit).

5. Малинникова Е.Ю. Новая коронавирусная инфекция. Сегодняшний взгляд на пандемию XXI века / Инфекционные болезни: Новости. Мнения. Обучение. 2020; 2(9): 18–32.

6. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine. 2020; 382(8): 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

7. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO; 2020. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.

8. WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Geneva: WHO; 2020. Available from: https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/.

9. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected. Available from: https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-andcontrol-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infec tionis-suspected-20200125.

10. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. China CDC Weekly. 2020,2(8):113–122. Available from: http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9bfea8db1a8f51.

References

1. Temporary Methodological Recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation «Prevention, Diagnosis and Treatment of New Coronavirus Infection COVID-19».

2. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation №1166 of 28.10.2020 «On approval of the procedure of medical examination of donors and the list of medical contraindications (temporary and permanent) for donation of blood and (or) its components and the terms of refusal to donate blood and (or) its components to which an individual with temporary medical indications is subjected».

3. Decree of the Government of the Russian Federation No. 797 of June 22, 2019 «On approval of the Rules of procurement, storage, transportation and clinical use of donor blood and its components and on invalidation of some acts of the Government of the Russian Federation».

4. Instructions for Abbott test systems «Sars-CoV-2 Ig II Quantitative. Sars-CoV-2 Ig G II Quantitative Reagent Kit».

5. Malinnikova E.Yu. New coronavirus infection. Today's view of the XXI century pandemic / Infectious Diseases: News. Opinions. Education. 2020; 2(9): 18-32.

6. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. Novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. New England Journal of Medicine. 2020; 382(8): 727–733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.

7. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Geneva: WHO; 2020. Available from: https://

www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019.

8. WHO. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Geneva: WHO; 2020. Available from: https://www.who.int/classifications/icd/covid19/en/.

9. World Health Organization. Infection prevention and control during health care when COVID-19 is suspected. Available from: https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-andcontrol-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infec tionis-suspected-20200125.

10. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020. China CDC Weekly. 2020,2(8):113–122. Available from: http://weekly.chinacdc.cn/en/article/id/e53946e2-c6c4-41e9-9a9bfea8db1a8f51.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Моор Юлия Владимировна, к.м.н., главный врач ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови».
630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича 2/1.
Тел.:(383) 354-58-83
E-mail: nbb@nso.ru

Информация об авторах

Просвирина Наталья Владимировна, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови».
630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича 2/1.
Тел.:(383) 354-58-83
E-mail: nbb@nso.ru

Голышкова Олеся Сергеевна, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе ГБУЗ НСО «Новосибирский клинический центр крови».
630054, г. Новосибирск, ул. Серафимовича 2/1.
Тел.:(383) 354-58-83
E-mail: nbb@nso.ru

Поступила в редакцию *05.07.2022*
Принята к публикации *19.08.2022*

Для цитирования: Моор Ю.В., Просвирина Н.В., Голышкова О.С. Подходы к заготовке антиковидной плазмы в ГБУЗ НСО «НКЦК». *Бюллетень медицинской науки*. 2022;3(27): 86-90.

Citation: Moor Yu.V., Prosvirina N.V., Golyshkova O.S. Approaches to the procurement of anti-COVID plasma in Novosibirsk Clinical Blood Center. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 86-90. (In Russ.)

УДК 616.5-001.4-089.443
DOI 10.31684/25418475_2022_3_91

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДЛИТЕЛЬНО НЕЗАЖИВАЮЩИХ РАН КОЖИ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ С ПОМОЩЬЮ РАНЕВОГО ПОКРЫТИЯ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Жариков А.Н., Алиев А.Р.

Резюме: *Длительно незаживающие раны кожи и мягких тканей встречаются довольно часто, требуют упорного и продолжительного лечения, вызывают психологическую и социальную дезадаптацию пациента, делая его восприимчивым к ежедневной боли. Ряд материалов (хлоргексидин, мазь Левомеколь), применяемых в виде повязок для лечения, наряду с положительными свойствами имеют ряд недостатков, другие повязки дороги и малодоступны. В исследовании проведена оценка эффективности лечения 28 больных с длительно незаживающими ранами кожи и мягких тканей на фоне сахарного диабета, артериальной и венозной недостаточности. Пациенты были разделены на 2 группы: основная (n=14), где проводились перевязки с помощью перфорированного раневого покрытия на основе бактериальной целлюлозы (БЦ) и группу сравнения (n=14), где в процессе лечения использовались повязки с водным раствором хлоргексидина. Длительность наблюдения за больными составила 60 дней. В обеих группах достоверно уменьшилась площадь ран (p<0,001), однако скорость заживления была выше в основной группе. Среднее число перевязок в основной группе составила 11,3±0,9, а в группе сравнения 54,4±1,6 (p<0,001). Экссудация раны, необходимость ежедневных манипуляций в ней и болевой синдром после перевязок были гораздо ниже в группе с использованием раневого покрытия на основе БЦ (p<0,05).*

Ключевые слова: *длительно незаживающие раны, бактериальная целлюлоза, раневое покрытие.*

SURGICAL TREATMENT OF LONG-TERM NON-HEALING WOUNDS OF THE SKIN AND SOFT TISSUES USING A WOUND DRESSING BASED ON BACTERIAL CELLULOSE

Altai State Medical University, Barnaul

Zharikov A.N., Aliev A.R.

Abstract: *Long-term non-healing wounds of the skin and soft tissues are quite common, require persistent and prolonged treatment, cause psychological and social disadaptation of the patient, making him susceptible to daily pain. Although several materials (Chlorhexidine, Levomekol ointment) used as dressings for treatment, along with positive properties, have some disadvantages, other dressings are expensive and inaccessible. The study evaluated the treatment effectiveness of 28 patients with long-term non-healing wounds of the skin and soft tissues on the background of diabetes mellitus, arterial and venous insufficiency. The patients were divided into 2 groups: the main group (n=14), where dressings were performed using a perforated wound dressing based on bacterial cellulose (BC) and a comparison group (n=14), where dressings with an aqueous solution of chlorhexidine were used during treatment. The duration of the observation of patients was 60 days. In both groups, the wound area decreased significantly decreased (p<0.001), however, the healing rate was higher in the main group. The average number of dressings in the main group was 11.3±0.9, and in the comparison group 54.4±1.6 (p<0.001). Wound exudation, the need for daily manipulations of it, and pain after dressings were much lower in the group using BC-based wound dressing (p<0.05).*

Keywords: *non-healing wounds, bacterial cellulose, wound dressing*

Актуальность. В настоящее время для лечения ран кожи и мягких тканей в различные фазы раневого процесса применяется очень большое количество перевязочных материалов и средств, которые отличаются по химическому составу, основе и добавляемых к ним лекарственным веществам. Однако, по-прежнему большие проблемы возникают при лечении плохо заживающих ран во 2-3 фазе раневого процесса, особенно на фоне сахарного диабета, артериальной недостаточности, а также ожогов и трофических язв. Для лечения таких раневых дефектов современное раневое покрытие должно создавать в ране оптимальную среду для заживления, обладать высокой абсорбционной способностью, предотвращать проникновение

микроорганизмов, иметь достаточную проницаемость для газов, быть эластичным с возможностью моделирования на сложном рельефе, не обладать пирогенным, антигенным и токсическим действием, иметь возможность стерилизации и легко удаляться с раневой поверхности. В этой связи важное значение придается поиску и использованию новых биоматериалов, одним из которых является бактериальная целлюлоза (БЦ). Ее свойства, такие, как пористость за счет наличия в структуре множества микрофибрилл, влажность, эластичность, биосовместимость, высокая прочность делают возможность их широкого применения в биомедицине в России и за рубежом, включая инженерию костной ткани [1], формирование малых кровеносных сосудов [2], разработку сосудистых стентов [3], материалов для регенерации периферических нервов [4], а также для лечения раневых дефектов различного генеза [5].

В последнее время уже проводились исследования применения композитных раневых покрытий на основе БЦ, нагруженных лекарственными препаратами, в частности, антисептическим препаратом диоксидином [6] или серебром [7] для лечения ран. Однако, существуют недостатки, прежде всего заключающиеся в сложности синтеза таких композитных раневых покрытий с необходимостью выделения индивидуального штамма для производства БЦ. Кроме того, последующая лиофильная сушка материала недостаточно обеспечивает влажную закрытую среду, необходимую для регенерации раны в 2-3 фазе раневого процесса. В этой связи имеется необходимость дальнейшего поиска оптимального применения влажных эластичных раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы для повышения эффективности лечения длительно незаживающих ран кожи и мягких тканей.

Цель работы – оценить эффективность лечения длительно незаживающих ран кожи мягких тканей нижних конечностей с использованием влажных перфорированных пленок бактериальной целлюлозы в сравнении с повязками с 1% водным раствором хлоргексидина.

Материалы и методы

В клинике госпитальной хирургии на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница» г. Барнаула проведена оценка эффективности лечения 28 больных с длительно незаживающими ранами кожи и мягких тканей с помощью влажного раневого покрытия на основе БЦ. Бактериальная целлюлоза – микробный полисахарид был получен в виде гель-пленки в результате симбиоза уксуснокислых бактерий и дрожжей родов Medusomyces gisevii J. Lindau в лаборатории биоконверсии ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск. Раневое покрытие применялось без нагрузки лекарственными препаратами. Исследование проводилось в сравнении с повязками на основе 1% водного раствора хлоргексидина (ХГ). Больные с раневыми дефектами кожи и мягких тканей, на фоне сахарного диабета, атеросклероза, трофических язв были разделены на две группы: основная (1), получавшая лечение с использованием раневого покрытия перфорированной пленкой БЦ и группа сравнения (2), где в качестве повязок использовался 1% раствор ХГ (таблица 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика групп исследования

Показатель		Основная группа (n=14)	Группа сравнения (n=14)	Итого
Пол	Женщины	11 (78,6%)	9 (64,3%)	20 (71,4%)
	Мужчины	3 (21,4%)	5 (35,7%)	8 (28,6%)
Возраст		62,3±3,4	59,8±4,2	60,4±3,9
Длительность заболевания (лет)		1,1±0,6	0,8±0,4	1,2±0,5
Причины раны	Артериальная	3 (21,4%)	2 (14,2%)	5 (17,9%)
Венозная	3 (21,4%)	5 (35,7%)	8 (28,6%)	
Сахарный диабет	8 (57,1%)	7 (50%)	15 (53,6%)	

Наибольшее количество пациентов, получавших лечение, составили женщины – 20 (71,4%), мужчины соответственно – 8 человек (28,6%). Возраст варьировал от 55 до 65 лет. Длительность течения раны составила в среднем около 1 года. Среди больных с длительно незаживающими ранами кожи и мягких тканей преобладали пациенты с ранами на фоне сахарного диабета – 15 (53,5%). Сосудистые причины (артериальная и венозная недостаточность) в возникновении ран были отмечены у 13 (46,4%) больных. В процессе работы у больных измерялись площадь раны кожи и мягких тканей для оценки скорости заживления и подбора оптимального размера раневого покрытия, время заживления раны (в сутках), болевой синдром

после наложения повязок (1 балл – нет боли, 2 балла – умеренный болевой синдром, 3 балла – значительный болевой синдром), количество перевязок за период лечения, экссудация раневой поверхности (1 балл – нет экссудации, 2 балла – умеренная, 3 балла – значительная), адаптация пациента (в палате, в домашних условиях).

С целью оттока раневого экссудата влажную стерильную прозрачную пластину бактериальной целлюлозы, толщиной 2-3 мм, предварительно перфорировали в 4-5 разных местах, формируя отверстия до 5 мм в диаметре. После обработки раны растворами антисептиков и осушивания, на ее поверхность (рис. 1а) укладывалась влажная пластина бактериальной целлюлозы, пластичность которой позволяет соблюсти конгруэнтность раны и зафиксировать края материала к неизмененной коже (рис. 1б).

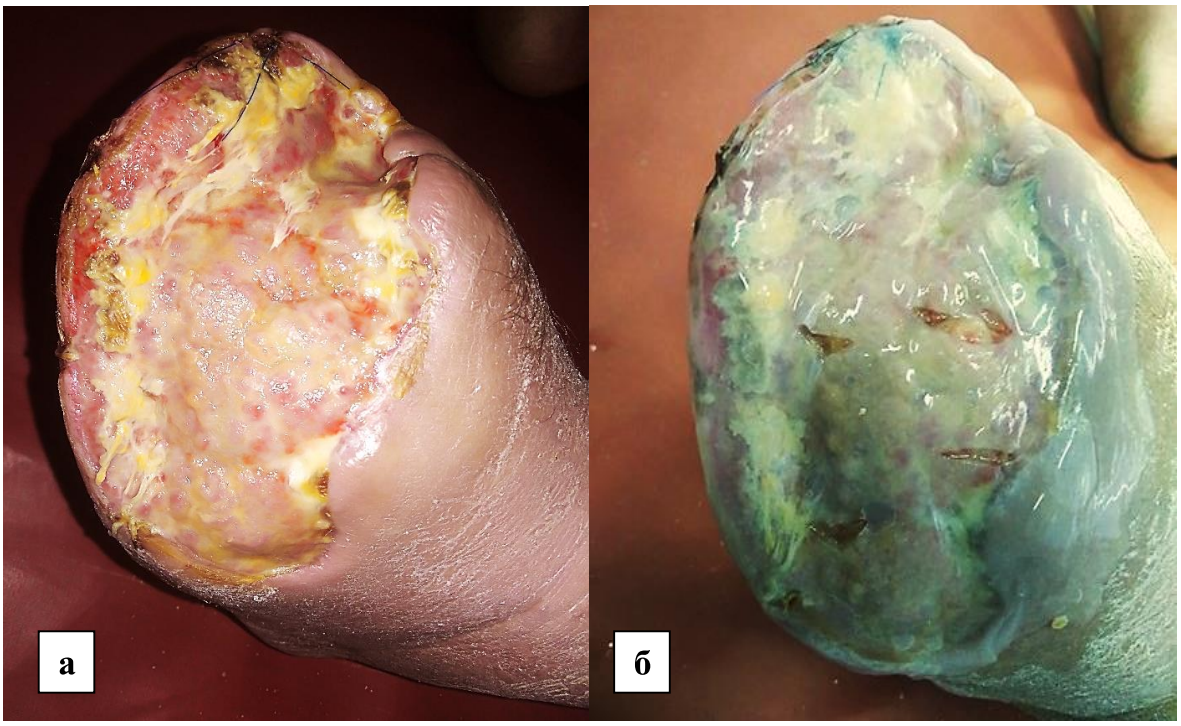


Рисунок 1. Наложение повязки на основе бактериальной целлюлозы на длительно незаживающую рану культи стопы после ампутации пальцев на фоне сахарного диабета: а – внешний вид раны (вялые грануляции, налет фибрина), б – на рану наложена перфорированная пленка БЦ с фиксацией краев материала к кожным краям

После фиксации пластины БЦ на нее сверху накладывалась простая сухая марлевая повязка. Ежедневных перевязок в дальнейшем не требовалось. Через 3-5 суток, по мере высыхания раневого покрытия и изменения цвета на желто-коричневый за счет абсорбции экссудата (рис. 2а) пластина удалялась и на рану накладывалась новая. Данные манипуляции выполнялись вплоть до закрытия раны вторичным натяжением и окончания лечения (рис. 2б).

Результаты и обсуждение

Проведенные ранее в лаборатории биоконверсии ИПХЭТ СО РАН (г. Бийск) исследования физико-химических свойств полученной гель-пленки БЦ свидетельствовали о ее высоких значениях набухания, влажности, смачиваемости и удовлетворительно низкой адгезии к раневой поверхности, что было важно при рассмотрении ее в качестве раневого покрытия, не способного травмировать «свежий» эпителий раны после удаления [8]. Микрофибриллы в виде сетки БЦ нерегулярного строения с их минимальной толщиной в единичном волокне и равномерность по плотности распространения волокон каркаса позволили сделать вывод о паро-газопроницаемости и прочности пленки (рис. 3а).

Гистологические исследования удаленной на 5 сутки из раны пластины бактериальной целлюлозы подтвердили отсутствие врастания пленки в раневую поверхность, сохранение однородности структуры материала, отсутствие признаков его инфицирования (рис. 3б). Гистологическое исследование же самой раны показало наличие повышенной колонизации фибробластов под пленкой с формированием новых сосудов капиллярного типа. На фоне лечения в обеих исследуемых группах значительно уменьшилась площадь ран ($p<0,01$), однако скорость заживления в первой группе на 10,2 суток была быстрее ($p<0,05$) за счет более быстрой эпителизации краев раны, пролиферации грануляционной ткани, снижения бактериальной обсемененности. Среднее количество смен повязок в 1 группе составило 11,3±0,9, а во 2 группе - 54,4±1,6, что было меньше в 4,8 раза ($p<0,001$) (табл.2).

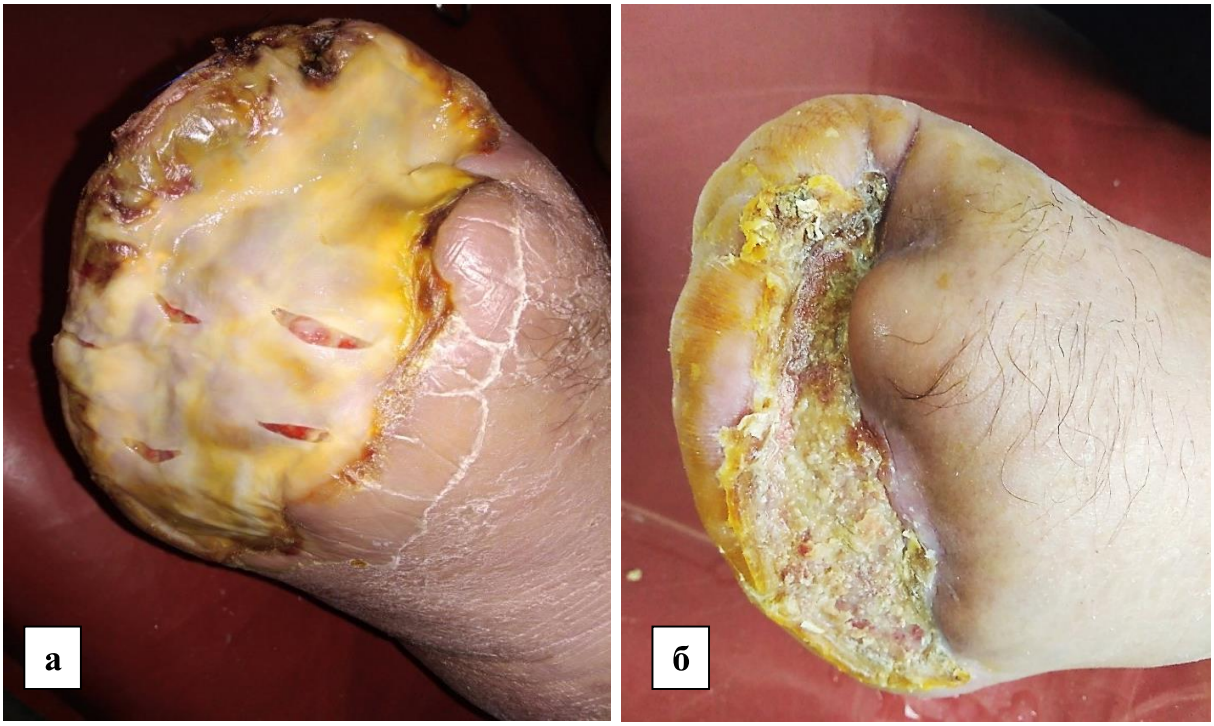


Рисунок 2. Динамика течения раневого процесса на культе стопы с использованием раневого покрытия на основе БЦ: а – изменение цвета раневого покрытия на основе БЦ до серо-желтого через 3 суток за счет адсорбции экссудата, б – внешний вид раны через 45 суток лечения с использованием БЦ

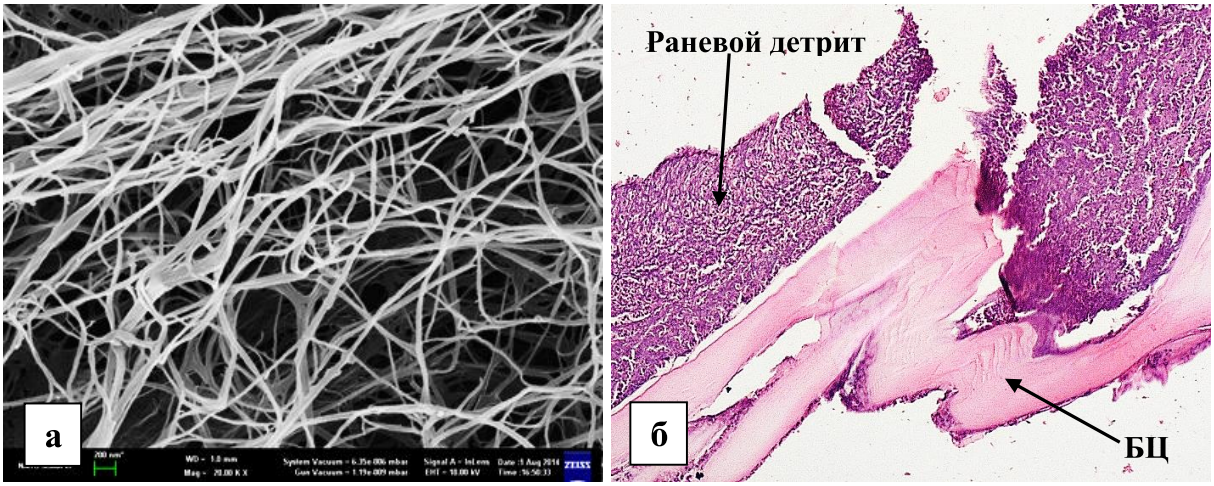


Рисунок 3. Микрофото: а – переплетения микрофибрилл в матрице БЦ (электронная микроскопия), б – результаты контакта БЦ с раневой поверхностью через 5 суток: отсутствует врастание пленки, незначительная нейтрофильная инфильтрация краев пленки, однородность структуры пластины БЦ (окраска гематоксилин-эозин, ув.4х10)

В нескольких случаях длительность нахождения пленки с БЦ в ране до следующей перевязки достигало 7 суток. Благодаря своей влажности и тонкой структуре БЦ была хорошо конгруэнтна к площади раны, а по мере высыхания ее края плотно фиксировались к коже вокруг. Кроме того, все пациенты в 1 группе отметили значительное уменьшение болевого синдрома ($p<0,05$) и экссудацию из раны ($p<0,05$), по сравнению со второй группой, особенно в первые 3 суток после наложения раневого покрытия на основе БЦ. Для больных это было удобно, не было того психологического дискомфорта, связанного с ежедневными перевязками, болевым синдромом при манипуляциях в ране, медленным заживлением, социальной дезадаптацией. Это позволяло им расширять двигательную активность, лучше себя обслуживать на стационарном и амбулаторном этапах лечения, проводить гигиену конечности во время душа. Почти полное заживление отмечено при ранах с хорошим артериальным кровообращением на фоне малоинвазивных реваскуляризирующих операций (баллонная ангиопластика и стентирование).

Таблица 2

Показатели эффективности лечения ран в исследуемых группах

Показатель		Основная группа (БЦ, n=14)	Группа сравнения (ХГ, n=14)	p
Площадь раны (см^3)	До лечения	18,5±1,6	16,3±1,8	p >0,05
	После лечения	6,4±0,7	11,6±1,1	p<0,01
Длительность заживления раны (сутки)		45,6±2,4	56,2±2,1	p<0,05
Количество перевязок (n)		11,3±0,9	54,4±1,6	p<0,001
Болевой синдром (баллы)		1,1±0,4	2,8±0,5	p<0,05
Экссудация раны (баллы)		0,8±0,2	2,5±0,8	p<0,05

Примечание: p – значимость различий между группами

Таким образом, современная биоинженерия продолжает совершенствовать свое направление в медицине путем разработки новых биоматериалов, других клеточных биокультур, направленных на лечение ран кожи [9]. Бактериальная целлюлоза, полученная в результате биотехнологического синтеза, получила известность за счет достижения многообещающих результатов при использовании ее в качестве перевязочного материала и биологического трансплантата [10, 11]. БЦ, являясь влажным, гибким материалом, по сути временной «кожей», хорошо адаптируется к области раны, формирует защитный механический барьер, способствует неоваскуляризации в ране, образует каркас для миграции, колонизации и взаимодействия клеток в закрытой среде, что активно способствует процессу заживления раневого дефекта [12].

Заключение

Применение раневого покрытия на основе бактериальной целлюлозы позволяет эффективно проводить лечение длительно незаживающих ран кожи и мягких тканей в закрытой влажной среде. Пластичные свойства используемого материала способствуют его хорошему моделированию на раневой поверхности. Создаваемые закрытые условия лечения препятствуют проникновению микробов, стимулируют процессы регенерации, достоверно снижают болевой синдром, необходимость ежедневных манипуляций в ране и перевязок, а также уменьшают экссудацию раны за счет напитки его раневым покрытием и дозированным дренированием через сформированные перфорированные отверстия. При сравнении с повязками с 1% хлоргексидина скорость заживления ран при использовании раневых покрытий на основе БЦ происходит достоверно быстрее.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Saska S., Barud HS., Gaspar AMM., Marchetto R. et al. Bacterial cellulose-hydroxyapatite nanocomposites for bone regeneration // International Journal of Biomaterials. 2011; 175362: 1-8. URL: http://dx.doi.org/10.1155/2011/175362.

2. Wippermann J., Schumann D., Klemm D., Kosmehl H. et al. Preliminary results of small arterial substitute performed with a new cylindrical biomaterial composed of bacterial cellulose // Eur J Vasc Endovasc. 2009; 37(5): 592-96. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.01.007.

3. Zahedmanesh H., Mackle J.H., Sellborn A. et al. Bacterial cellulose as a potential vascular graft: Mechanical characterization and constitutive model development. Comparative Study J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2011; 97(1): 105-13.

4. Kowalska-Ludwicka K., Cala J., Grobelski B., Sygut D. et al. Modified bacterial cellulose tubes for regeneration of damaged peripheral nerves // Arch. Med. Sci. 2013; 9: 527-534. URL:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701969.

5. Fu L., Zhang J., Yang G. Present status and applications of bacterial cellulose-based materials for skin tissue repair // Carbohydr. Polym. 2013; 92: 1432-1442. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399174.

6. Винник Ю.С., Маркелова Н.М., Шишацкая Е.И., Кузнецов М.Н., Прудникова С.В., Соловьева Н.С. Применение раневого покрытия на основе целлюлозы у больных с гнойными заболеваниями мягких тканей // Журнал Сибирского Федерального Университета. Серия Биология. 2016; 9: 121-128. DOI: 10.17516/1997-1389-2015-9-1-121-129.

7. Тюхтева Н.М., Винник Ю.С., Соловьева Н.С., Зуев А.П., Полежаев Л.А. Результаты применения раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы, нагруженной наночастицами серебра, у больных с длительно незаживающими трофическими язвами на фоне хронической венозной недостаточности. Журнал Сибирского Федерального Университе-

та. Серия Биология. 2021; 14(4): 526-532. DOI: 10.17516/1997-1389-0369

8. Митрофанов Р.Ю., Будаева В.В., Сакович Г.В. Получение и свойства гель-пленки бактериальной целлюлозы // Химия в интересах устойчивого развития. 2010; 18: 587-592.

9. Sobral C.S., Gragnani A., Xudong C., Morgan J.R., Ferreira L.M. Human keratinocytes cultured on collagen matrix used as an experimental burn model. J Burns Wounds. 2007; 7: 53-59.

10. Albuquerque P.C.V.C., Aguiar J.LA., Santos S.M., Pontes Filho.N., Mello R.JV., Costa MLCR, et al. Comparative macroscopic study of osteochondral defects produced in femors of rabbits reoaired with biopolymer gel cane sugar. Acta Cir Bras. 2011; 26: 383-6. DOI: 10.1016/S2255-4971(15)30415-8.

11. Fragoso A.S., Silva M.B., Melo C.P., Aguiar J.L.A., Rodrigues C.G., Medeiros P.L., et al. Dielectric study of the adhesion of mesenchymal stem cemis from human umbilical cord on a sugarcane biopolymer. J Mater Sci: Mater Med. 2014; 25: 229-237. DOI: 10.1007/s10856-013-5056-5.

12. Cavalcanti L.M., Pinto F.C.M., Oliveira G.M., Lima S.V.C., Aguiar J.L.A., Lins E.M. Efficacy of bacterial cemiulose membrane for the treatment of lower limbs chronic varicose ulcers: a randomized and contromied trial. Rev Col Bras Cir 2017; 44: 072-080. DOI: 10.1590/0100-69912017001011.

References

1. Saska S., Barud HS., Gaspar A.M.M., Marchetto R. et al. Bacterial cellulose-hydroxyapatite nanocomposites for bone regeneration // International Journal of Biomaterials. 2011; 175362: 1-8. URL: http://dx.doi.org/10.1155/2011/175362.

2. Wippermann J., Schumann D., Klemm D., Kosmehl H. et al. Preliminary results of small arterial substitute performed with a new cylindrical biomaterial composed of bacterial cellulose // Eur J Vasc Endovasc. 2009; 37(5): 592-96. https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2009.01.007.

3. Zahedmanesh H., Mackle J.H., Sellborn A. et al. Bacterial cellulose as a potential vascular graft: Mechanical characterization and constitutive model development. Comparative Study J Biomed Mater Res B Appl Biomater. 2011; 97(1): 105-13.

4. Kowalska-Ludwicka K., Cala J., Grobelski B., Sygut D. et al. Modified bacterial cellulose tubes for regeneration of damaged peripheral nerves // Arch. Med. Sci. 2013; 9: 527-534. URL:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701969.

5. Fu L., Zhang J., Yang G. Present status and applications of bacterial cellulose-based materials for skin tissue repair // Carbohydr. Polym. 2013; 92: 1432-1442. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23399174.

6. Vinnik Yu.S., Markelova N.M., Shishatskaya E.I., Kuznetsov M.N., Prudnikova S.V., Solovieva N.S. The use of wound dressing based on cellulose in patients with purulent diseases of soft tissues // Journal of the Siberian Federal University. Series Biology. 2016; 9: 121-128. DOI: 10.17516/1997-1389-2015-9-1-121-129.

7. Tyukhteva N.M., Vinnik Yu.S., Solovieva N.S., Zuev A.P., Polezhaev L.A. Results of application of wound dressings based on bacterial cellulose loaded with silver nanoparticles in patients with long-term non-healing trophic ulcers against the background of chronic venous insufficiency // Journal of the Siberian Federal University. Series Biology. 2021; 14(4): 526-532. DOI: 10.17516/1997-1389-0369.

8. Mitrofanov R.Yu., Budaeva V.V., Sakovich G.V. Obtaining and properties of the gel film of bacterial cellulose // Chemistry for sustainable development. 2010; 18: 587-592.

9. Sobral C.S., Gragnani A., Xudong C., Morgan J.R., Ferreira L.M. Human keratinocytes cultured on collagen matrix used as an experimental burn model. J Burns Wounds. 2007; 7: 53-59.

10. Albuquerque P.C.V.C., Aguiar J.LA., Santos S.M., Pontes Filho.N., Mello R.JV., Costa MLCR, et al. Comparative macroscopic study of osteochondral defects produced in femors of rabbits reoaired with biopolymer gel cane sugar. Acta Cir Bras. 2011; 26: 383-6. DOI: 10.1016/S2255-4971(15)30415-8.

11. Fragoso A.S., Silva M.B., Melo C.P., Aguiar J.L.A., Rodrigues C.G., Medeiros P.L., et al. Dielectric study of the adhesion of mesenchymal stem cemis from human umbilical cord on a sugarcane biopolymer. J Mater Sci: Mater Med. 2014; 25: 229-237. DOI: 10.1007/s10856-013-5056-5.

12. Cavalcanti L.M., Pinto F.C.M., Oliveira G.M., Lima S.V.C., Aguiar J.L.A., Lins E.M. Efficacy of bacterial cemiulose membrane for the treatment of lower limbs chronic varicose ulcers: a randomized and contromied trial. Rev Col Bras Cir 2017; 44: 072-080. DOI: 10.1590/0100-69912017001011.

Контактные данные

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

Информация об авторах

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

Поступила в редакцию *04.07.2022*
Принята к публикации *15.08.2022*
Для цитирования: Жариков А.Н., Алиев А.Р. Хирургическое лечение длительно незаживающих ран кожи и мягких тканей с помощью раневого покрытия на основе бактериальной целлюлозы. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;3(27): 91-97.

Citation: Zharikov A.N., Aliev A.R. Surgical treatment of long-term non-healing wounds of the skin and soft tissues using a wound dressing based on bacterial cellulose. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 91-97. (In Russ.)

УДК 618.3:616.988
DOI 10.31684/25418475_2022_3_98

ИСХОД КРАЙНЕ ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННОЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

[1]Кемеровская городская клиническая больница № 4, г. Кемерово
[2]Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово
[3]Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева, г. Кемерово
[4]Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово
[5]Кемеровский государственный университет, г. Кемерово
[6]Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецкая Народная Республика

Золоторевская О.С.[1], Васютинская Ю.В.[2], Зуева С.А.[3], Елгина С.И.[4], Мозес В.Г.[5], Рудаева Е.В.[4], Мозес К.Б.[4], Золото Е.В.[6]

Резюме: *Сложившаяся в мире эпидемиологическая ситуация ставит перед современным здравоохранением непростые задачи, решением которых приходится заниматься медицинскому персоналу всех уровней и специальностей. Врачи акушеры-гинекологи практически ежедневно сталкиваются с особенностями течения беременности и родов у женщин, зараженных различными штаммами нового коронавируса. Не вызывает сомнений, что инфицирование беременных COVID-19 увеличивает риск развития акушерских и перинатальных осложнений, что требует повышенного внимания медицинского персонала к данной категории пациентов, соблюдения актуальных методических рекомендаций, своевременного анализа имеющихся данных и разработки правильной тактики ведения беременности и родов у каждой конкретной женщины.*
Крайне тяжелые случаи, сопряженные с высоким риском материнской смертности, всегда уникальны и предполагают проведение более глубокого анализа медицинским сообществом.
Ключевые слова: *COVID-19, беременность, новая коронавирусная инфекция.*

EXTREMELY SEVERE COURSE OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION IN A PREGNANT WOMAN (CLINICAL CASE)

[1]Kemerovo City Clinical Hospital № 4, Kemerovo
[2]Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunskiy, Kemerovo
[3]Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo
[4]Kemerovo State Medical University, Kemerovo
[5]Kemerovo State University, Kemerovo
[6]Gorky National Medical University, Donetsk People's Republic

Zolotorevskaya O.S.[1], Vasyutinskaya Yu.V.[2], Zueva S.A.[3], Elgina S.I.[4], Mozes V.G.[5], Rudaeva E.V.[4], Mozes K.B.[4], Zoloto E.V.[6]

The current epidemiological situation in the world poses difficult tasks for modern healthcare, which medical personnel of all levels and specialties must deal with. Obstetricians and gynecologists around the world almost daily face the peculiarities of the course of pregnancy and childbirth in women infected with various strains of the new coronavirus. There is no doubt that the course of the new COVID-19 coronavirus infection in pregnant women increases the risk of complications of pregnancy and childbirth. This requires increased attention of medical personnel to this category of patients, compliance with current methodological recommendations, timely analysis of available data and the development of the correct tactics of pregnancy and childbirth for each particular woman.
A clinical case of an extremely severe course of a new coronavirus infection in a pregnant woman is presented.
Keywords: *COVID-19, pregnancy, new coronavirus infection.*

Изучение особенностей течения беременности и родов у пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (SARS-CoV-2) является крайне актуальным и вызывает повышенный научный и практический интерес у всего медицинского сообщества [1, 2].

SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный одноцепочный РНК-вирус, относящийся к подроду Sarbecovirus рода Betacoronavirus,

очень схожий по своему генетическому строению с SARS-CoV [2]. Основные клинические проявления заболевания характеризуются респираторными нарушениями и лихорадкой, часто с астенией, аналогичны таковым, которые возникают при инфекциях SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome – тяжелый острый респираторный синдром) и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome – ближневосточный респираторный синдром) [3, 4]. Для новой коронавирусной инфекции характерно достаточно быстрое распространение воздушно-капельным и фекально-оральным путями, стремительное развитие респираторных нарушений, вплоть до дыхательной недостаточности, и реализация отдаленных осложнений со стороны различных органов и систем [5, 6]. Необходимо отметить, что почти у половины беременных женщин отмечается бессимптомное и легкое течение коронавирусной инфекции [7, 8], в связи с чем, пациентки несвоевременно обращаются за медицинской помощью, поздно диагностируются тяжелые осложнения, отсрочено назначается адекватная терапия [9, 10].

Изменения со стороны иммунной, дыхательной, сердечно-сосудистой и системы гемостаза, характерные для гестационного процесса, являются определяющими факторами потенциально тяжелого и мало предсказуемого течения SARS-CoV-2 во время беременности [11, 12, 13]. Кроме того, характер интенсивной терапии в ряде случаев определяет необходимость решения вопроса о досрочном родоразрешении пациентки с тяжелым и крайне-тяжелым течением заболевания [14, 15].

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) чаще используется в клинической практике при лечении пациентов с тяжелой сердечной и/или легочной недостаточностью [16, 17]. Более широкому распространению данной технологии способствовала разработка безопасных и долгосрочных устройств для поддержки кровообращения, достаточный позитивный опыт применения ЭКМО во время пандемии гриппа А (H_1N_1) в 2009 году и результаты исследования CESAR [17-20]. Несмотря на расширение показаний для применения ЭКМО, данных о конкретных группах пациентов, пролеченных с помощью заявленной технологии, недостаточно, а опыт использования ВВ ЭКМО во время беременности и после родов ограничивается единичными публикациями.

Целью исследования стала оценка эффективности применения ВВ ЭКМО при лечении пациентки акушерско-гинекологического профиля с тяжелой сердечно-легочной и неврологической патологией, обусловленной новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Информированное согласие на публикацию данных клинического случая от пациента получено (в редакции).

Описание клинического случая

В период пандемии COVID-19 специализированная медицинская помощь беременным, роженицам и родильницам с новой коронавирусной инфекцией оказывается в родильном доме ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» (Приказ № 585 МЗ Кузбасса от 20 февраля 2021 г.).

1 этап – беременность, родоразрешение.

Пациентка Е. доставлена в родовспомогательное учреждение бригадой скорой медицинской помощи с кислородной поддержкой (скорость потока кислорода (O_2) 8 литров в минуту) и диагнозом: беременность 28 недель. COVID-19, вирус идентифицированная. Внебольничная пневмония?

При поступлении: жалобы на заложенность носа, сухой малопродуктивный кашель, охриплость голоса, першение в горле, слабость, затруднённое дыхание на вдохе, одышку, усиливающуюся в положении лёжа, гипертермию до 38.6°С. Аносмии не отмечала. Сон был нарушен - спала с перерывами, в положении полулёжа на подушках с приподнятым головным концом ввиду усугубления одышки в положении лёжа. Вышеописанные жалобы беспокоили в течение восьми суток. На фоне проводимой амбулаторно противовирусной терапии отмечала ухудшение состояния, усугубление симптомов дыхательной недостаточности. Результат анализа мазка из носоглотки методом ПЦР на COVID-19 - положительный. В связи с присоединением одышки и её усугублением вызвала бригаду скорой медицинской помощи.

При поступлении по данным УЗИ органов грудной клетки: в плевральной полости справа сканируется свободная жидкость, толщина полоски до 12 мм, там же по подмышечной линии определяется зона субплевральной консолидации 38*20 мм, слева жидкости нет. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: Р-картина 2-сторонних нижнедолевых инфильтративных изменений.

Кислородная поддержка:

- первые сутки (поступление) – кислородная поддержка посредством лицевой (ороназальной) маски;

- третьи сутки госпитализации - перевод на неинвазивную искусственную вентиляцию легких (НИВЛ) в режиме БИПАП (bi-level positive airway pressure);

- восьмые сутки госпитализации - перевод на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ).

Родоразрешение.

На восьмые сутки госпитализации проведено экстренное родоразрешение путем операции кесарево сечение по поводу развившейся острой гипоксии плода в сроке 29 недель гестации. Родилась девочка, масса - 1260 г, рост - 38 см, оценка по Апгар 3/6 баллов.

2 этап – послеродовый (послеоперационный) период.

Третьи сутки после родоразрешения. Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) в динамике: КТ картина соответствует двусторонней субтотальной вирусной пневмонии, вероятность COVID 19 высокая. Объём поражения - 85% (КТ-4). Малый двусторонний пневмоторакс, малый пневмомедиастинум. Выраженная эмфизема мягких тканей шеи и верхних отделов грудной клетки с обеих сторон, подключичных и надключичных областей. Дилатация правых и левых отделов сердца, гидроперикард. Рентгенография органов грудной клетки: подкожная эмфизема шеи с обеих сторон перешла на плечевой пояс с обеих сторон, на грудную клетку справа. Инфильтрация прежней интенсивности и протяженности.

На четвертые сутки послеродового послеоперационного периода, на фоне прогрессирования дыхательной недостаточности, развития респираторного ацидоза, пациентка была переведена в многопрофильный стационар третьего уровня (КККД им. Л.С. Барбараша) для проведения ВВ ЭКМО (вено-венозной экстракорпоральной мембранной оксигенации). Ребенок временно оставлен в родильном доме.

При переводе объективно: состояние крайне тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена клиникой полиорганной недостаточности, эндотоксикозом, водно-электролитным дисбалансом, дисгидрией, оперативным вмешательством, тяжестью течения COVID 19. Неврологический статус не оценивался. Седация, плегия, оценка по шкале возбуждения-седации Ричмонда (-5). Прон-позиция. Кожные покровы бледные, чистые, обычной влажности. Гипертермия до 38.1°С. Подкожная эмфизема шеи, грудной клетки, верхних конечностей не нарастает, в динамике уменьшилась. Место пункции яремной вены без признаков воспаления, повязка сухая. ИВЛ аппаратом Авента-М в режиме PC-VG с параметрами: V-400мл, f-27, I:E 1:1.6, peep-13 мм.водн.ст., Ppeak - 35-36 см.вод.ст., FiO2-100%, SpO2-94-97%. В положении на спине FiO2 100%, SpO2 92-97%. Аускультативно: дыхание проводится с двух сторон, проводные хрипы над всей поверхностью, ослаблено с обеих сторон, больше слева. Гемодинамика стабильная тахикардиальный синдром. Сердечные тоны ясные, ритмичные. Живот мягкий, повязка сухая. Перистальтика вялая, стимуляция. Лохии кровянистые, умеренные. Диурез снижен на фоне стимуляции.

На фоне проведения ВВ ЭКМО в динамике нормализация газового состава крови. Инвазивная ИВЛ, ВВ ЭКМО проводилось в течении 59 дней. Перевод на самостоятельное дыхание атмосферным воздухом через естественные дыхательные пути в связи с полным регрессом дыхательной недостаточности.

При стабилизации состояния проведен консилиум посредством телемедицинских коммуникаций с НМИЦ «Лечебно-реабилитационный центр» МЗ РФ. Рекомендован перевод пациентки в неврологическое отделение многопрофильного стационара для первого этапа реабилитации и подготовки ко второму этапу.

3 этап – реабилитация.

Клинический диагноз:

Основной: полинейропатия верхних и нижних конечностей с сохранением глубокой чувствительности. Вялый тетрапарез: в руках проксимально до глубокого, в ногах плегия. Частичная контрактура левого локтевого, лучезапястного суставов. Энцефалопатия (постгипоксическая, дисметаболическая). Ранний восстановительный период венозного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) с формированием небольших участков геморрагического пропитывания в проекции лобных долей с обеих сторон, в теменно-височной области справа, в проекции базальных ядер слева, в колене мозолистого тела. С обратным неврологическим дефицитом. Реканализация верхнего сагитального, прямого, левого поперечного синусов. Мультифокальное поражение головного мозга.

Сопутствующий: коронавирусная инфекция (вирус идентифицирован), крайне тяжелое течение, осложненное двусторонним полисегментарным вирусным поражением легких, пиопневмоторакс справа. КТ-4. Дыхательная недостаточность III. Преждевременные оперативные роды. Пансинусит околоносовых пазух, симптоматическое носовое кровотечение. Эрозивный гастрит в стадии умеренного обострения. Пролежень крестцовой области.

Операции: Лапаротомия по Пфанненштилю. Кесарево сечение по Гусакову. ИВЛ. ВВ ЭКМО.

Этап начальной реабилитации включал: медикаментозную терапию, массаж верхних и нижних конечностей, работу с психологом, занятия лечебной физкультурой. Динамика по окончанию первого этапа положительная: появились движения в дистальных отделах рук, больше слева, частично сгибает 2,3 пальцы левой кисти и 1,2 пальцы правой кисти, подтягивает левую руку до уровня лица в положении лежа на спине, в правой руке движения возможны только в предплечье в направлении проксимально-дистально при опоре на локоть. В ногах движения в стопах отсутствуют, прок-

симально: помогает при пассивном вращении голени в коленном суставе справа и слева, при согнутых в коленном суставе ногах в положении лежа на спине может осуществлять движения колена в медиальном направлении с двух сторон, лучше в правой ноге. Может частично приподнять таз над поверхностью постели. Пациентка выписана домой с рекомендациями.

В настоящее время в соответствии с порядком оказания реабилитационной помощи МЗ РФ № 788н пациентка переведена на 2 этап реабилитации с целью проведения восстановительного лечения, с последующим формулированием диагноза по МКФ, формированием реабилитационного прогноза и потенциала после курса реабилитационно-восстановительного лечения.

Обсуждение

До настоящего времени указаний по особенностям использования ЭКМО во время беременности и после родов от ведущих мировых сообществ (Организация экстракорпоральной поддержки жизни, Американская коллегия акушеров и гинекологов, Общество материнско-фетальной медицины, медицинские сообщества Российской системы здравоохранения) не представлено [21-25]. Объем опубликованного опыта использования ЭКМО во время беременности и после родов ограничивается сообщениями об единичных случаях. Несмотря на существующие опасения, связанные с тромбозами и кровотечениями во время ЭКМО в перипартальном периоде, знаний об этих рисках недостаточно. Кроме того, не в полном объеме описаны способы и сроки наблюдения за состоянием плода и предпочтительный метод его родоразрешения.

Заключение

Подводя итоги, необходимо отметить, что представленный клинический случай является крайне редким в виду тяжести течения новой коронавирусной инфекции у беременной женщины и выбранного метода лечения, такого как, ВВ ЭКМО. Учитывая оптимально выбранную тактику ведения пациентки, несмотря на потенциальные риски, связанные с проведением данной технологии, был получен относительно благоприятный исход для женщины. Расширенное использование ВВ ЭКМО в акушерских группах высокого риска может приводить к улучшению результатов лечения матери и плода и требует дальнейшего изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирующие организации: ГАУЗ КБ №4, женская консультация, ГАУЗ ККБ СМП, родильный дом, ГАУЗ Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева, Кемерово, Россия; за счет средств обязательного медицинского страхования.

Список литературы / References:

1. Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав *России*. *Версия* 13.1 (09.11.2021). 235 *с*. [Provisional guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Ministry of Health of Russia. Version 13.1 (09.11.2021). 235 p.]

2. Методические рекомендации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 4 (16.06.2021). [Guidelines. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, new mothers and newborns with new coronavirus infection COVID-19. Version 4 (16.06.2021)].

3. Dashraath P., Wong J.L.J., Lim M.X.K., Lim L.M., Li S., Biswas A., Choolani M., Mattar C., Su L.L. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2020 Jun; 222(6):521-531. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021. Epub 2020 Mar 23.

4. Wang P.H., Lee W.L., Yang S.T., Tsui K.H., Chang C.C., Lee F.K. The impact of COVID-19 in pregnancy: Part I. Clinical presentations and untoward outcomes of pregnant women with COVID-19. J Chin Med Assoc. 2021 Sep 1; 84(9):813-820. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000595.

5. Wastnedge E.A.N., Reynolds R.M., van Boeckel S.R., Stock S.J., Denison F.C., Maybin J.A., Critchley H.O.D. Pregnancy and COVID-19. Physiol Rev. 2021 Jan 1; 101(1):303-318. doi: 10.1152/physrev.00024.2020. Epub 2020 Sep 24.

6. Wang C.L., Liu Y.Y., Wu C.H., Wang C.Y., Wang C.H., Long C.Y.Impact of COVID-19 on Pregnancy. Int J Med Sci. 2021 Jan 1; 18(3):763-767. doi: 10.7150/ijms.49923. eCollection 2021.

7. Di Toro F., Gjoka M., Di Lorenzo G., De Santo D., De Seta F., Maso G., Risso F.M., Romano F., Wiesenfeld U., Levi-D'Ancona R., Ronfani L., Ricci G. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2021 Jan; 27(1):36-46. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.007. Epub 2020 Nov 2.

8. Di Mascio D., Khalil A., Saccone G., Rizzo G., Buca D., Liberati M., Vecchiet J., Nappi L., Scambia G., Berghella V., D'Antonio F. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol MFM. 2020 May; 2(2):100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107. Epub 2020 Mar 25.

9. Juan J., Gil M.M., Rong Z., Zhang Y., Yang H., Poon L.C. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. Ultrasound Obstet

Gynecol. 2020 Jul; 56(1):15-27. doi: 10.1002/uog.22088.

10. Bellos I., Pandita A., Panza R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Jan; 256: 194-204. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.038. Epub 2020 Nov 13.

11. Moore K.M., Suthar M.S. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. Biochem Biophys Res Commun. 2021 Jan 29; 538:180-186. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.12.064. Epub 2020 Dec 24.

12. Mullins E., Evans D., Viner R.M., O'Brien P., Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020 May; 55(5):586-592. doi: 10.1002/uog.22014.

13. Neymark M.I., Epp D.P., Nikolaeva M.G., Momot A.P., Proskurin S.N., Karkavina A.N., Kontseba V.V., Mekshun C.V. The role of vascular-platelet hemostasis disturbances in the genesis of respiratory failure in patients with COVID-19. Messenger of Anesthesiology and Resuscitation, 2022, Vol. 19, no. 3, P. 15-24. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-3-15-24

14. Thompson J.L., Nguyen L.M., Noble K.N., Aronoff D.M. COVID-19-related disease severity in pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2020 Nov; 84(5):e13339. doi: 10.1111/aji.13339. Epub 2020 Sep 20.

15. Jafari M., Pormohammad A., Sheikh Neshin S.A., Ghorbani S., Bose D., Alimohammadi S., Basirjafari S., Mohammadi M., Rasmussen-Ivey C., Razizadeh M.H., Nouri-Vaskeh M., Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2021 Sep; 31(5):1-16. doi: 10.1002/rmv.2208. Epub 2021 Jan 2.

16. Abrams D., Combes A., Brodie D. Extracorporeal membrane oxygenation in cardiopulmonary disease in adults. J Am Coll Cardiol. 2014; 63: 2769-78.

17. Paden M.L., Conrad S.A., Rycus P.T., Thiagarajan R.R. ELSO RegistryE. Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. ASAIO J. 2013; 59(3):202–10.

18. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A., Jones D. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. JAMA. 2009; 302:1888-95.

19. Peek G.J., Mugford M., Tiruvoipati R. et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2009; 374:1351-63.

20. Patroniti N., Zangrillo A., Pappalardo F. et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks. Intensive Care Med. 2011; 37:1447-57.

21. Leeper W.R., Valdis M., Arntfield R., Ray Guo L. Extracorporeal membrane oxygenation in the acute treatment of cardiovascular collapse immediately post-partum. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2013; 17:898-9.

22. Sharma N.S., Wille K.M., Bellot S.C., Diaz-Guzman E. Modern use of extracorporeal life support in pregnancy and postpartum. ASAIO J. 2015;61:110-4.

23. Ho Y.K., Wang C.P., Wu Y.L., Lee T.H., Ying T.H., Lee M.S. Pulmonary embolism after cesarean section and successful treatment with early application of extracorporeal membrane oxygenation system and anticoagulant agents. Taiwan J Obstet Gynecol. 2014; 53:273-5.

24. Ecker J.L., Solt K., Fitzsimons M.G., MacGillivray T.E. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 40-2012. A 43-year-old woman with cardiorespiratory arrest after a cesarean section. N Engl J Med. 2012; 367:2528-36.

25. Nair P., Davies A.R., Beca J. et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS in pregnant and postpartum women during the 2009 H1N1 pandemic. Intensive Care Med. 2011; 37:648-54.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Золоторевская Ольга Сергеевна, врач акушер-гинеколог, ГАУЗ КО «Кемеровская городская клиническая больница № 4», Россия, г. Кемерово.
650024, Россия, Кемеровская область, г. Кемерово, ул. Базовая, 12А
Email: halepa-o@yandex.ru

Информация об авторах

Васютинская Юлия Валерьевна, заместитель главного врача по акушерской службе ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского», г. Кемерово, Россия
E-mail: zavrod@mail.ru

Зуева Светлана Алексеевна, заведующая отделением неврологии, ГАУЗ Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева, Россия, г. Кемерово
E-mail: svezu2573@mail.ru

Елгина Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия
E-mail: elginas.i@mail.ru

Мозес Вадим Гельевич, доктор медицинских наук, профессор, директор Медицинского ин-

ститута федерального государственного бюджетного образовательного учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», заместитель главного врача по научной деятельности ГАУЗ «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева» г. Кемерово, Россия
E-mail: vadimmoses@mail.ru

Рудаева Елена Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия
E-mail: rudaevae@mail.ru

Мозес Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия
E-mail: rudaeva@mail.ru

Золото Елена Владимировна, доктор медицинских наук, директор НИИ репродуктивного здоровья детей, подростков и молодежи, доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии, ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк, Донецкая Народная Республика.
E-mail: elginas.i@mail.ru

Поступила в редакцию *09.07.2022*
Принята к публикации *14.08.2022*

Для цитирования: Золоторевская О.С., Васютинская Ю.В., Зуева С.А., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Золото Е.В. Исход крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у беременной (клинический случай). *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 98-103.

Citation: Zolotorevskaya O.S., Vasyutinskaya Yu.V., Zueva S.A., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Mozes K.B., Zoloto E.V. Extremely severe course of a new coronavirus infection in a pregnant woman (clinical case). *Bulletin of Medical Science.* 2022;3(27): 98-103. (In Russ.)

УДК 616.12-001.4-089.819
DOI 10.31684/25418475_2022_3_104

ПРИМЕНЕНИЕ ВИДЕОТОРАКОСКОПИИ ПРИ РАНЕНИЯХ СЕРДЦА

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
[2]Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Барнаул

Цеймах Е.А.[1,2], Булдаков П.Н.[1,2], Дорохина С.А.[2], Ручейкин Н.Ю.[1], Парамонов М.В.[2]

Резюме: *У больных с глубокими ранами грудной клетки в области анатомического расположения сердца без признаков кровотечения для дифференциальной диагностики целесообразно производить видеоторакоскопию. Представлены клинические случаи успешного лечения больных с ранениями сердца, которым с диагностической целью выполнялась видеоторакоскопия. Использование эндовидеохирургических технологий для дифференциальной диагностики позволило уточнить диагноз и выявить ранение сердца с последующим успешным и ранним закрытием раневого дефекта. Данные клинические наблюдения демонстрируют, что использование малоинвазивных технологий является альтернативой открытых операций и позволяет в ранние сроки диагностировать ранение сердца, что способствует улучшению результатов лечения этих больных.*
Ключевые слова: *ранение сердца, торакоскопия, видеоторакоскопия, диагностика травмы сердца.*

THE USE OF VIDEOTHORACOSCOPY FOR HEART INJURIES

[1]Altai State Medical University, Barnaul
[2]Regional Clinical Emergency Hospital, Barnaul

Tseimakh E.A.[1,2], Buldakov P.N.[1,2], Dorokhina S.A.[2], Rucheykin N.Yu.[1], Paramonov M.V.[2]

Resume. *In patients with deep chest wounds at the anatomical location of the heart without signs of bleeding for differential diagnosis, in our opinion, it is necessary to perform a video thoracoscopy. Clinical cases of successful treatment of patients with heart injuries who underwent video thoracoscopy for diagnostic purposes are presented. The use of endovideosurgical technologies for differential diagnosis made it possible to clarify the diagnosis and identify the heart wound, followed by successful and early closure of the wound defect. These clinical observations demonstrate that the use of minimally invasive technologies is an alternative to open surgeries and allows for early diagnosis of heart injuries, which contributes to improving the results of treatment of these patients.*
Keywords: *heart injury, thoracoscopy, videothoracoscopy, diagnosis of cardiac injury.*

Ранения сердца по-прежнему не теряют своей актуальности, являясь крайне серьезной проблемой хирургии. Наиболее трудной задачей при травматических повреждениях является диагностика ранений сердца [1,2]. Крайне быстро при травматическом повреждении сердца развиваются терминальные состояния. Совокупность факторов (тампонада сердца, повреждение коронарных артерий и интракоронарных структур, кровотечение, сочетанные повреждения) увеличивают вероятность летального исхода у больных с травматическим повреждением сердца, наряду с этим прогрессирование терминальных состояний и явлений шока зачастую способствуют ошибкам в лечебно-диагностической тактике [3,4,5,6]. Субъективные признаки повреждений сердца ограничены, к тому же вследствие поступления большинства больных в стационар в бессознательном состоянии, показательность их недостаточная. Наряду с этим решение проблемы ранней и точной диагностики травматических ранений сердца, могло бы способствовать своевременному выполнению экстренных и срочных оперативных вмешательств, и, как следствие, улучшению исходов лечения у данной категории больных. В США торакоскопия не получила широкого распространения, так как по мнению некоторых авторов она не относится к срочным методам диагностики проникающих ранений сердца [7]. При этом ряд критериев (ранения сердца, крупных сосудов, пищевода, трахеи, легкого с большим гемотораксом), делают невозможным выполнение торакоскопии, на что ссылается С.А. Плаксин и соавторы [8].

С одной стороны, имеется опасность потерять крайне ценное время при оказании помощи пациентам с предполагаемым травматическим повреждением сердца, ввиду явной бессмысленности торакоскопии, хотя с другой стороны, в литературе описано большое количество случаев применения торакоскопических методов лечения с положительными исходами у подобных больных [9, 10].

Основываясь на опыте, полученном в нашей клинике, у больных с наличием ран в анатомической области сердца, но без явных клиниче-

ских симптомов ранения сердца, целесообразно выполнять видеоторакоскопию.

Клинические случаи

Пациент 25 лет, доставлен в клинику с диагнозом ножевое ранение грудной клетки. Давность получения травмы составляла 5 часов. Состояние при поступлении среднетяжелое. Сознание не нарушено, активен. Число дыхательных движений (ЧДД) 17 в минуту. SpO2 методом пульсоксиметрии 97%. Локально: в области грудной клетки в проекции 5-го межреберья по срединной линии рана 1,0 х 0,5 см, колото-резаного характера, наружное кровотечение отсутствует. Пульс 100 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения. Сердечный ритм не нарушен. АД=105/70 мм. рт. ст. Аускультация органов грудной клетки показала некоторое приглушение тонов сердца, в легких же отмечалось везикулярное дыхание по всем полям. Выполнена ЭКГ, заключение: синусовая тахикардия 110 в минуту, умеренные метаболические изменения в миокарде. Рентгенография (РГ) органов грудной клетки (ОГК), заключение: в легких очаговые и инфильтративные изменения отсутствуют. Легкие расправлены. Корень правого легкого структурный, корень левого легкого прикрыт средостением. Тень сердца несколько расширена в поперечнике. Жидкости и газа в плевральных полостях не выявлено. Смещения средостения не определяется (рис. 1).

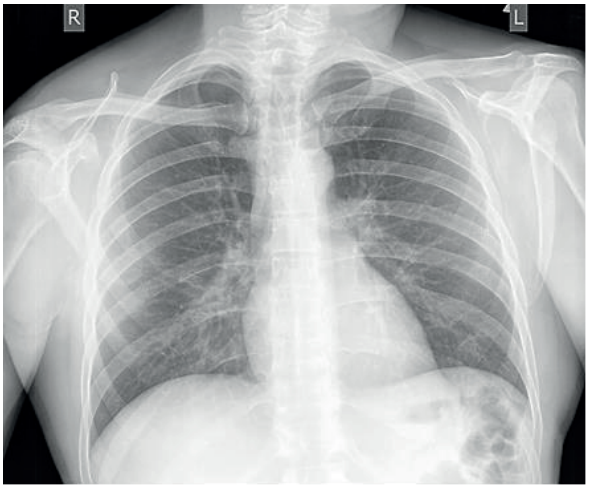


Рисунок 1. Рентгенограмма органов грудной клетки больного 25 лет при поступлении в клинику (прямая проекция)

Выполнена первичная хирургическая обработка раны передней грудной стенки. При ревизии направление раневого канала сверху вниз, слева направо, снаружи кнутри. Раневой канал проникает в плевральную полость слева в области 5-го межреберья по окологрудинной линии. Решено для дифференциальной диагностики применить видеоторакоскопию. Спустя час от поступления в стационар под наркозом выполнена видеоторакоскопия. В ходе ее проведения в плевральной полости слева выявлена темного цвета кровь в жидком состоянии со сгустками (рис. 2).

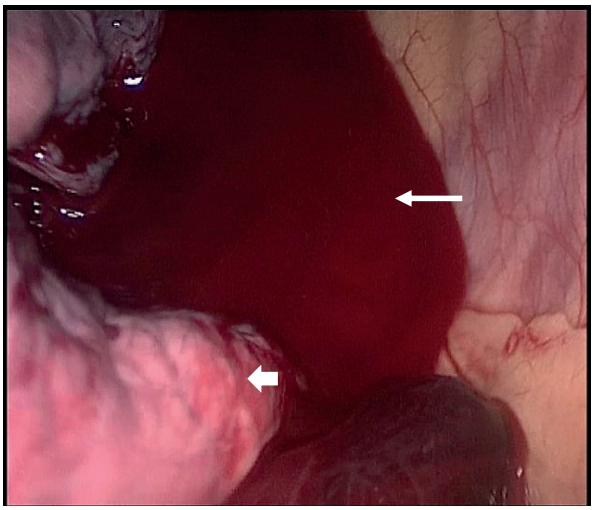


Рисунок 2. Интраоперационная фотография при видеоторакоскопии больного 25 лет: кровь в левой плевральной полости (тонкая стрелка); ткань легкого (толстая стрелка)

В полости перикарда кровь, снизу в проекции левого желудочка на перикарде рана до 1,0 см с ровными краями, кровотечением (рис. 3).

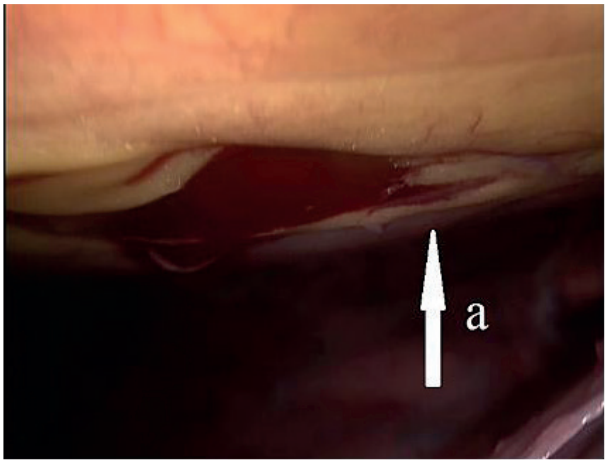


Рисунок 3. Интраоперационная фотография при видеоторакоскопии больного 25 лет:
а – рана на перикарде

По переднебоковой поверхности грудной клетки слева в проекции 5-го межреберья выполнена торакотомия. Плевральная полость и полость перикарда содержат кровь в жидком состоянии со сгустками в объеме 200 мл и 50 мл соответственно. В области стенки желудочка сердца слева рана 1,0 х 0,2 см, проникающая в полость, с изливающейся кровью пульсирующей струей. С помощью атравматической иглы рана ушита двумя П-образными швами проленом, при этом эндокард не захвачен в шов, сформировано окончатое отверстие 1,5

см в длину на задней поверхности перикарда, наложены редкие швы на перикард. Дренирование плевральной полости выполнено двумя дренажами. В дальнейшем после оперативного лечения у больного развилась пневмония левого легкого в нижней доле с экссудативным плевритом, устранения которого добились после двух пункций плевральной полости. Через 17 дней после поступления больной переведен в терапевтическое отделение в удовлетворительном состоянии для долечивания пневмонии.

Пациент 19 лет, доставлен в клинику с диагнозом ножевое ранение грудной клетки слева. Давность полученной травмы составляла 1,5 часа. Состояние при поступлении среднетяжелое. ЧДД 18 в минуту. При осмотре: в пятом межреберье слева по парастернальной линии на уровне средней трети тела грудины имеется глубокая рана 1,5 х 1,0 см, колото-резаного характера, наружное кровотечение отсутствует. Пульс 86 ударов в минуту, удовлетворительного наполнения и напряжения, сердечный ритм не нарушен. АД=110/70 мм. рт. ст. Аускультация органов грудной клетки показала приглушение тонов сердца, в легких отмечалось везикулярное дыхание справа, а слева ослабленное дыхание по нижним полям от лопаточной до средней подмышечной линии. Выполнено ЭКГ, заключение: ритм синусовый 85 в минуту, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. РГ ОГК, заключение: в легких очаговые и инфильтративные изменения отсутствуют. Легкие расправлены. Корни легких с обеих сторон структурные. Тень сердца не расширена. Средостение не смещено. При ревизии раны направление раневого канала сверху вниз, справа налево, снаружи кнутри. Раневой канал сообщается с плевральной полостью. Для дифференциальной диагностики решено применить видеоторакоскопию. Сорок пять минут спустя от поступления в стационар больному выполнена видеоторакоскопия слева под наркозом. При этом в левой плевральной полости содержалась темная кровь (жидкая со сгустками). В полости перикарда кровь, на поверхности рана до 1,0 см с ровными краями. В области переднебоковой поверхности грудной клетки слева в проекции 5-го межреберья выполнена торакотомия. Получено в плевральной полости – 100 мл, полости перикарда 20 мл крови (жидкая со сгустками). В области правого желудочка сердца по передней поверхности рана 0,5 х 0,2 см, непроникающая в полость сердца, без кровотечения. С помощью атравматической иглы нитью capron рана ушита П-образным швом, сформировано «окончатое» отверстие по задней поверхности перикарда, наложение редких швов на перикард. Дренирование плевральной полости выполнено двумя дренажами. В дальнейшем после оперативного лечения у больного осложнений не отмечалось. Одиннадцать дней спустя от госпитализации пациент выписан под наблюдение хирурга и кардиолога по месту жительства.

Итак, у больных с глубокими ранениями грудной клетки в области анатомического расположения сердца без признаков кровотечения для дифференциальной диагностики, по нашему мнению, необходимо производить видеоторакоскопию, на что указывают данные клинические случаи.

При распознавании непроникающего ранения сердца рядом автором описана возможность использования пункционного метода исследования перикардиальной полости с целью дифференцировки наличия гемоперикарда [11]. Данный метод исследования нами не применялся, так как удлиняются сроки до выполнения торакотомии, а также создается опасность для жизни больного вследствие усиления кровотечения, за счет случайного отрыва тромба, закрывающего рану миокарда, при удалении крови из перикарда и возникновения тампонады сердца.

Заключение

Ранения сердца остаются крайне серьезной проблемой хирургии. Очень быстро развиваются терминальные состояния, что увеличивает вероятность летального исхода. При этом своевременная диагностика ранений сердца в ряде случаев затруднена.

Видеоторакоскопия позволяет обнаружить наличие повреждения сердца и определить его характер в самые быстрые сроки, даже в случаях затруднения диагностики.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Дэвид В. Феличано, Кеннэт Л. Маттокс, Эрнест Е. Мур. Травма. Том 2. М. Издательство Панфилова. БИНОМ. Лаборатория знаний. 2013.

2. Бенян А.С. Торакоскопия при травме груди. А.С. Бенян, С.Ю. Пушкин, Е.А. Корымасов, А.П. Решетов, В.Н. Хурнин, М.П. Айрапетова, М.А. Медведчиков-Ардия, И.Р. Камеев. Практическая медицина. 2015; 6(91): 7-12.

3. Бойко В.В., Скибо Ю.Н., Бучнева О.В., Аветян А.М., Гафт К.Л., Поливенок И.В. Клинический случай применения видеоторакоскопии в диагностике повреждений коронарных сосудов сердца при колото-резаном ранении органов грудной клетки. Kharkiv Surgical School. 2015; 4 (73): 182-185.

4. Волков В.Е., Волков С.В. Ранения сердца: состояние, проблемы и перспективы. Acta Medica Eurasica. 2017; (1): 17-21.

5. Самохвалов И.М., Смирнов С.А., Недомолкин С.В., Гаврилин С.В., Мешаков Д.П., Ивановский Г.Э., Суворов В.В., Богомолов Б.Н., Бадалов В.И., Маркевич В.Ю., Васильев М.А., Казначеев М.В. Особенности лечебной тактики при тяжелом сочетанном колото-резаном ранении с повреждением сердца (клиническое наблюдение). Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2017; 6 (14): 79-83.

6. Масляков В.В., Крюков Е.В., Барсуков В.Г., Куркин К.Г., Доржиев П.А., Горбелик В.Р. Основные клинические симптомы при ранениях сердца. Вестник РГМУ. 2019; 1: 58-62.

7. Morales C.H. Salinas C.M., Henao C.A. et al. Thoracoscopic pericardial window and penetrating cardiac trauma. J. Trauma. 1997; 42 (2): 273-275.

8. Плаксин С.А. Оптимизация хирургической тактики при травме груди: соотношение торакоскопии и торакотомии. С.А. Плаксин, В.А. Черкасов. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. 2011; 170 (4): 52- 54.

9. Pons F. The role of videothoracoscopy in management of precordial thoracic penetrating injuries. F. Pons, L. Lang-Lazdunski, X. de Keranga, O. Chapuis, P.M. Bonnet, R. Jancovici. Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 22:7–12.

10. Бисенков Л.Н. Торакальная хирургия. Л.Н. Бисенков. СПб. Гиппократ. 2004; 1918с.

11. Demetriades D. Cardiac penetrating injuries: Personal experience of 45 cases. Brit. J. Surg. 1984; 71(9):95-97.

References

1. David W. Feliciano, Kenneth L. Mattox, Ernest E. Moore. Trauma. Volume 2. M. Panfilov Publishers. BINOM. Laboratory of knowledge. 2013.

2. Benyan A.S. Thoracoscopy in chest trauma. Benyan A.S., Pushkin S.Y., Korymasov E.A., Reshetov A.P., Khurnin V.N., Ayrapetova M.P., Medvedchikov-Ardia M.A., Kameev I.R. Practical Medicine. 2015; 6(91): 7-12.

3. Boiko V.V., Skibo Y.N., Buchneva O.V., Avetian A.M., Gaft K.L., Polivenok I.V. Clinical case of videothoracoscopy in the diagnosis of coronary lesions in stab-cut wounds of thoracic organs. Kharkiv Surgical School. 2015; 4 (73): 182-185.

4. Volkov V.E., Volkov S.V. Wounds of the heart: state, problems and prospects. Acta Medica Eurasica. 2017; (1): 17-21.

5. Samokhvalov I.M., Smirnov S.A., Nedomolkin S.V., Gavrilin S.V., Meshakov D.P., Ivanovsky G.E., Suvorov V.V., Bogomolov B.N., Badalov V.I., Markevich V.Y., Vasiliev M.A., Kaznacheev M.V. Features of treatment tactics in severe combined stab-cut wound with heart damage (clinical observation). Vestnik anesthesiologii i reanimatologii. 2017; 6 (14): 79-83.

6. Maslyakov V.V., Kryukov E.V., Barsukov V.G., Kurkin K.G., Dorzhiev P.A., Gorbelik V.R. Basic clinical symptoms in heart wounds. Vestnik RGMU. 2019; 1: 58-62.

7. Morales C.H. Salinas C.M., Henao C.A. et al. Thoracoscopic pericardial window and penetrating cardiac trauma. J. Trauma. 1997; 42 (2): 273-275.

8. Plaksin SA Optimization of surgical tactics in chest trauma: the ratio of thoracoscopy and thoracotomy. Plaksin S.A., Cherkasov V.A. Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov. 2011; 170 (4): 52- 54.

9. Pons F. The role of videothoracoscopy in management of precordial thoracic penetrating injuries. F. Pons, L. Lang-Lazdunski, X. de Keranga, O. Chapuis, P.M. Bonnet, R. Jancovici. Eur J Cardiothorac Surg. 2002; 22:7–12.

10. Bisenkov L.N. Thoracic Surgery. L.N. Bisenkov. SPb. Hippocrates. 2004; 1918c.

11. Demetriades D. Cardiac penetrating injuries: Personal experience of 45 cases. Brit. J. Surg. 1984; 71(9):95-97.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Цеймах Евгений Александрович, д.м.н., профессор, зав. каф. общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. 656038, Алтайский край, Барнаул, пр. Ленина 40; врач хирург второго хирургического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи». 656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский пр-кт, д. 73
Тел.: +7(3852)244-873; +7(3852)566-942
E-mail: yea220257@mail.ru
ORCID: 0000-0002-0628-8688

Информация об авторах

Булдаков Павел Николаевич, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета. 656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40; врач-хирург, старший ординатор хирургического отделения №2, Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Комсомольский, д. 73
E-mail: zifer@yandex.ru
Тел.: +7-905-987-12-68
ORCID: 0000-0003-2798-4444

Дорохина Светлана Алексеевна, врач-хирург хирургического отделения №2, Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Комсомольский, д. 73
E-mail: doroxina.svetlana@yandex.ru
Тел.: +7-960-965-41-27

Ручейкин Николай Юрьевич, ассистент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии, Алтайский государственный медицинский университет, 656038, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40,
Тел. 8-913-272-86-08
E-mail: leo920721@mail.ru
ORCID: 0000-0002-7775-1481

Парамонов Максим Владимирович, врач-хирург хирургического отделения №1, Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, 656038 Алтайский край, г. Барнаул, пр. Комсомольский, д. 73
Тел.: +7(3852)242-983

Поступила в редакцию *09.08.2022*
Принята к публикации *04.09.2022*

Для цитирования: Цеймах Е.А., Булдаков П.Н., Дорохина С.А., Ручейкин Н.Ю., Парамонов М.В. Применение видеоторакоскопии при ранениях сердца. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;3(27): 104-108.

Citation: Tseimakh E.A., Buldakov P.N., Dorokhina S.A., Rucheykin N.Yu., Paramonov M.V. The use of videothoracoscopy for heart injuries. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 104-108. (In Russ.)

УДК 618.2-06: 616.441
DOI 10.31684/25418475_2022_3_109

ВЛИЯНИЕ ТИРЕОИДНОЙ ДИСФУНКЦИИ НА ПАТОЛОГИЧЕСКУЮ ГЕСТАЦИОННУЮ ПРИБАВКУ ВЕСА

Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск

Покусаева В.Н., Гибадуллина Я.Э., Петрова В.Н.

Имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о наличии связи между продукцией тиреоидных гормонов в период беременности и гестационным увеличением массы тела. Более высокий уровень тиреотропного гормона (ТТГ) и гипотиреоз у матери связаны как с более высоким индексом массы тела (ИМТ) до беременности, так и с увеличением риска чрезмерной гестационной прибавки веса. При повышении уровня свободного тироксина (Т4св) и гипертиреозе у беременных женщин наблюдается противоположный эффект. Уровень трийодтиронина (Т3), в свою очередь, значительно выше у беременных женщин с избыточной массой тела и с ожирением. Что касается перинатальных исходов, по результатам многих исследований было выявлено, что изменение материнских концентраций ТТГ, Т4св и Т3 влияет на массу тела плода, а гестационная прибавка веса матери способна модифицировать данный эффект. Однако имеются научные публикации, свидетельствующие, что несмотря на связь гипо- и гипертиреоза с гестационным приростом веса, дисфункция щитовидной железы матери в период беременности не оказывает влияния на массу тела новорожденного. Итак, понимание роли эндокринных факторов в патогенезе нарушений липидного обмена, в том числе патологической прибавки веса при беременности, создает реальную возможность повлиять на массу тела женщины и ассоциированные с ее девиациями акушерские и перинатальные исходы.

Ключевые слова: *гестационное увеличение массы тела, ожирение, гормоны щитовидной железы, тиреоидная функция, беременность.*

EFFECTS OF THYROID DYSFUNCTION ON ABNORMAL GESTATIONAL WEIGHT GAIN DURING PREGNANCY

Smolensk State Medical University, Smolensk

Pokusaeva V.N., Gibadullina Ya.E., Petrova V.N.

Based on the data available to date, it can be concluded that there is an association between the thyroid hormone profile of a pregnant woman and gestational weight gain. A higher level of maternal thyroid stimulating hormone (TSH) level and hypothyroidism during pregnancy are associated with a higher body mass index (BMI) during prepregnancy and the increased risk of excessive gestational weight gain. There is an opposite effect with an increasing level of free thyroxine (FT4) and hyperthyroidism in pregnant women. The level of triiodothyronine (T3), in turn, is significantly higher in overweight and obese pregnant women. Regarding perinatal outcomes, many studies have found that changes in maternal concentrations of TSH, FT4, and T3 affect neonatal birth weight, and maternal gestational weight gain can modify this effect. However, several scientific publications have found that maternal thyroid dysfunction detected during pregnancy does not change neonatal birth weight, despite the existing association between hypothyroidism, hyperthyroidism, and gestational weight gain. Therefore, understanding the role of endocrine factors in lipid metabolism disorders, including abnormal weight gain during pregnancy, creates a real opportunity to modify the weight of a woman and perinatal outcomes associated with its deviations.

Keywords: *gestational weight gain, obesity, thyroid hormones, thyroid function, pregnancy.*

Состояния и заболевания, ассоциированные с патологией липидного обмена, на протяжении последних десятилетий приобретают все большую актуальность. Особую значимость метаболические нарушения имеют для женщин детородного возраста, стремящихся реализовать свою репродуктивную функцию. Эпидемиологические исследования показывают, что 30% из них вступают в беременность с ожирением и 40% набирают в период гестации более рекомендованного веса [1]. При этом не только ожирение, но даже избыточная масса тела матери могут быть связаны с повышенным риском возникновения гестационной артериальной гипертензии (ГАГ), преэклампсии, гестационного сахарного диабета (ГСД), преждевременных родов и макросомии плода. Патологические девиации гестационной прибавки веса также

увеличивают вероятность осложненного течения беременности и родов [2]. Так, чрезмерный прирост веса в период беременности способствует повышению систолического и диастолического артериального давления, развитию сердечно-сосудистых заболеваний, приводит к инсулинорезистентности у матери и макросомии плода, увеличивается частота преждевременных родов и операций кесарева сечения, а также перинатальная смертность [3].

В связи с этим прегравидарная нормализация массы тела женщины и профилактика ее чрезмерного гравидарного прироста представляются крайне важными управляемыми факторами в аспекте улучшения акушерских и перинатальных исходов. Очевидно, что любые превентивные меры будут эффективны только при достаточном знании этиологических факторов неадекватного гестационного увеличения веса. В частности, в последние годы появились работы, изучающие влияние функции щитовидной железы на липидный обмен беременной женщины [4]. Как известно, гормоны щитовидной железы играют важную роль в сохранении беременности и правильном протекании целого ряда физиологических процессов. Заболевания щитовидной железы у беременных связаны с многочисленными осложнениями, включая самопроизвольное прерывание беременности, гестационный сахарный диабет, гипертензивные нарушения, низкую массу тела новорожденного. Тиреоидные гормоны незаменимы, особенно для роста, созревания мозга и нейропсихического развития ребенка [5]. В то же время, при обилии информации многие вопросы по данной теме остаются не до конца исследованными. Представляется актуальным дальнейшее изучение действия гормонов щитовидной железы в период беременности, в частности, их влияние на гестационную прибавку веса.

Влияние индекса массы тела женщины и гестационной прибавки веса на течение беременности и перинатальные исходы

Гестационное увеличение массы тела является сложным физиологическим процессом, включающим множество компонентов. На ранних сроках беременности гестационный прирост веса в значительной степени обусловлен отложением жира в организме будущей матери, тогда как во втором и в третьем триместрах – увеличением количества околоплодных вод, ростом плода, плаценты и матки [6].

На сегодняшний день опубликовано большое количество исследований, посвященных изучению влияния веса беременной женщины на течение беременности и родов. S. Santos в своем метаанализе оценивал наличие взаимосвязи между ИМТ матери до беременности, гестационной прибавкой в весе и риском возникновения различных осложнений [2]. Результаты работы демонстрируют, что по сравнению с матерями, имеющими нормальный вес, женщины с недостаточной, избыточной массой тела и ожирением имели более высокий риск развития любых осложнений беременности ($p<0,05$). Матери с ожирением 3 степени имели самый высокий риск возникновения гестационной артериальной гипертензии (ОШ 5,4, доверительный интервал 95%: 4,47,-6,51, $p<0,05$), преэклампсии (ОШ 6,5, ДИ 95%: 5,48-7,73, $p<0,05$), гестационного сахарного диабета (ОШ 7,59, ДИ 95%: 6,14-9,38, $p<0,05$), преждевременных родов (ОШ 1,52, ДИ 95%: 1,24-1,87, $p<0,05$) и макросомии плода (ОШ 3,06, ДИ 95%: 2,69-3,49, $p<0,05$). Важно отметить, что матери с избыточным весом и ожирением подвержены риску этих осложнений независимо от того, сколько килограммов они набирают в период беременности.

Схожие результаты получили L. Wang и соавторы в своем исследовании [7]. Оказалось, что женщины с нормальным ИМТ до беременности и чрезмерной гестационной прибавкой веса имели более высокий риск возникновения тех же осложнений беременности и родов, что и в вышеописанном метаанализе. Причем, увеличение ИМТ женщин до беременности даже в пределах нормального диапазона значений было связано с более высоким риском развития любых осложнений.

X. Chen с группой соавторов при помощи многофакторного логистического регрессионного анализа данных 964 беременных женщин также пришли к выводу, что ожирение связано с повышенным риском ГСД и гипертензивных расстройств. Чрезмерная гестационная прибавка веса, в свою очередь, ассоциировалась с повышенным риском ГСД, макросомии плода и оперативного родоразрешения [4].

Результаты ретроспективного исследования, проведенного в Турции с 2011 по 2015 годы и включившего 986 беременных женщин, тоже свидетельствуют, что частота возникновения осложнений беременности положительно связана с повышенным ИМТ матери до беременности, а чрезмерное увеличение веса во время беременности значимо повышает риск рождения крупных детей [8].

Исследователи из Японии выявили схожую взаимосвязь между массой тела матери и массой новорожденного [9]. У женщин с чрезмерным увеличением массы тела в период беременности достоверно чаще рождались крупные дети. И, напротив, в подгруппах матерей с недостаточной массой тела с большей вероятностью рождались недоношенные дети.

Важное значение имеет скорость, с которой женщина набирает вес в период беременности. В подтверждение данного заключения следует рассмотреть результаты исследования китай-

ских ученых [10]. По итогам множественного регрессионного анализа данных более 400 беременных женщин была выявлена положительная корреляция между скоростью набора массы тела матери во 2 триместре беременности и рождением крупного ребенка. Логистический регрессионный анализ также выявил положительную связь между скоростью набора веса во 2 триместре и частотой оперативного родоразрешения (ОШ 3,59, ДИ 95%: 1,08-11,90, p<0,05), тогда как скорость увеличения веса в 3 триместре положительно коррелировала с частотой многоводия (ОШ 13,04, ДИ 95%: 1,70-100,10, p<0,05).

При изучении гестационного сахарного диабета интересные результаты были получены в ретроспективном когортном исследовании Q. Xu, в котором приняли участие 1138 женщин с нормальной толерантностью к глюкозе и 1200 женщин с ГСД [11]. Доля женщин с чрезмерной прибавкой веса в период беременности составила 26,3% в группе с нормальной толерантностью к глюкозе и 31,2% в группе с ГСД (p=0,036). Риск рождения крупных детей был значительно выше в обеих группах у женщин с чрезмерной прибавкой веса в период беременности (ОШ 2,7, ДИ 95%: 1,92-3,7, p<0,05). Важно отметить, что беременные с ГСД, которые соблюдали диету и составили группу с нормальным гестационным увеличением массы тела, имели более низкую вероятность рождения крупных детей. Такие результаты говорят о возможности снижения риска осложнений беременности и родов путем воздействия на вес беременной женщины. Более 40% гестационных гипертензивных и диабетических расстройств могут быть связаны с нарушением липидного обмена матери. В целом, 23,9% любых осложнений беременности были связаны с избыточным весом или ожирением у матери до беременности, что подчеркивает возможность значительного уменьшения осложнений беременности за счет уменьшения значений ИМТ женщин до беременности.

Крупное когортное исследование в Циндао, включившее 17145 беременных женщин, представило обновленную информацию по взаимосвязи ожирения и ГСД [12]. Итак, распространенность ГСД, по подсчетам ученых, составила 17,42%. Исследователи пришли к выводу, что избыточный вес и ожирение матери до беременности, чрезмерная гестационная прибавка в весе, а также возраст матери ≥ 30 лет повышали риск развития ГСД. Причем ИМТ до беременности ≥ 30 кг/м2 оказывал наиболее сильное влияние на риск развития ГСД в возрастной группе от 30 до 34 лет (ОШ 3,21, ДИ 95%: 2,28-4,52, p<0,0001). Еще одним важным открытием данного исследования стало то, что с повышенным риском ГСД связана дисфункция щитовидной железы. Оказалось, что гипотиреоз и гипертиреоз у беременной женщины повышали риск возникновения инсулинорезистентности. Таким образом, можно сделать вывод, что на риск развития ГСД влияет не только масса тела матери до беременности, ее возраст и гестационная прибавка веса, но и другие факторы, в частности, концентрация гормонов щитовидной железы. Данные этого исследования могут дополнить знания о генезе ГСД, ожирении, чрезмерной прибавке в весе у беременных женщин.

Итак, результаты ряда научных исследований продемонстрировали, что чрезмерная гестационная прибавка веса связана с повышенным риском возникновения разных гестационных осложнений: артериальной гипертензии, преэклампсии, гестационного сахарного диабета, макросомии и задержки роста плода, перенашивания, преждевременных и оперативных родов. При обилии информации точные механизмы, лежащие в основе осложнений беременности и родов, ассоциированных с патологической гестационной прибавкой массы, пока полностью не исследованы. Возможно, их связь является опосредованной и реализуется через другие эндокринно-метаболические нарушения, например, гормоны щитовидной железы. Дисфункция щитовидной железы у беременных приводит к многочисленным осложнениям, аналогичным тем, которые могут быть связаны и с неадекватным гестационным увеличением веса: самопроизвольное прерывание беременности, преждевременные роды, гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, низкая масса тела новорожденного.

Функция щитовидной железы и гестационная прибавка массы тела

В организме женщины в период беременности возникает ряд адаптивных процессов, в том числе изменение функции щитовидной железы. Тиреоидные гормоны матери оказывают влияние на развитие центральной нервной системы плода, процессы роста, оссификации и дифференцировки тканей ребенка. У детей, матери которых не получали лечения при гипотиреозе во время беременности, отмечено нарушение нейропсихического развития и способности к обучению в школе [13]. В связи с тем, что в ходе эмбриогенеза щитовидная железа как отдельный орган плода начинает функционировать лишь на 12-й неделе гестации, синтез тиреоидных гормонов у беременных увеличивается на 50% уже с первых недель беременности [14, 15]. Уровни тиреотропного гормона и свободного тироксина статистически значимо изменяются в процессе беременности, причем минимальный уровень ТТГ характерен для начала беременности, а минимальный уровень Т4св — для поздних сроков [16]. Уровни Т3 и Т4

в организме беременных женщин значительно ниже, чем до беременности и после родов. Концентрация ТТГ, напротив, увеличивается по мере прогрессирования беременности.

Доказано, что тиреоидная дисфункция может приводить к увеличению веса женщин репродуктивного возраста, что способствует в дальнейшем возникновению у них различных осложнений беременности. Исследования продемонстрировали, что у небеременных женщин более высокие уровни ТТГ и более низкие уровни Т4св связаны с возрастанием ИМТ. Даже в пределах нормального диапазона значений более низкие уровни Т4св ассоциированы с большей окружностью талии, бедер, показателем общей жировой массы и массы абдоминального жира. О связи функции щитовидной железы матери с патологической прибавкой веса во время беременности пока известно немного. На сегодняшний день существует мнение о возможном влиянии тиреоидных гормонов на гестационную прибавку веса. Так, в проспективном когортном исследовании F.M. Collares на основе данных наблюдения 5726 беременных женщин было показано, что более высокий уровень ТТГ и гипотиреоз у матери на ранних сроках беременности повышают риск чрезмерной гестационной прибавки веса и связаны с более высоким ИМТ до беременности [6]. При повышении уровня свободного тироксина и гипертиреозе у матери наблюдался прямо противоположный эффект. Связь функции щитовидной железы матери с прибавкой веса во время беременности была наиболее сильной на ранних сроках беременности, когда преимущественно идет увеличение жирового компонента массы тела. Полученные результаты не зависели от социально-демографических характеристик, образа жизни пациенток. Так, у женщин без нарушения функции щитовидной железы более высокие уровни ТТГ (в пределах нормального диапазона значений) оказались связаны с более высоким ИМТ до беременности (разница: 0,18 кг/м2 [ДИ 95%: 0,01-0,36] на стандартное отклонение уровня ТТГ у матери) и большим гестационным увеличением массы тела (разница: 0,02 кг/нед [ДИ 95%: 0,01-0,03] на стандартное отклонение увеличения материнского уровня ТТГ). Увеличение Т4св у матери, напротив, сопровождались более низким ИМТ до беременности (разница: -0,44 кг/м2 [ДИ 95%: -0,63 - -0,26] на стандартное отклонение увеличения уровня Т4св у матери) и его меньшим гестационным увеличением (разница: -0,01 кг/нед [ДИ 95%: -0,02 - -0,01] на стандартное отклонение увеличения материнского уровня Т4св). При более высоком уровне ТТГ в первом триместре повышался риск чрезмерного увеличения массы тела во время беременности (ОШ 1,28, ДИ 95%: 1,13-1,45, p<0,05) и, напротив, высокий уровень Т4св у матери на ранних сроках беременности снижал вероятность чрезмерного и повышал риск недостаточного гравидарного прироста веса (ОШ 0,83, ДИ 95%: 0,73-0,94, p<0,05 и 1,30, ДИ 95%: 1,15-1,46, p<0,05, соответственно). Также важно отметить, что взаимосвязь между изучаемыми параметрами была сильнее на ранних сроках беременности, а корреляция между уровнем ТТГ и весом матери более слабая, чем корреляция между уровнем Т4св и весом матери, что частично можно объяснить опосредованным стимулирующим влиянием хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) на щитовидную железу. При коррекции результатов с учетом социально-демографических характеристик и образа жизни исследуемых пациенток, а также по уровню ХГЧ, значительных изменений в полученных данных выявлено не было. В свою очередь, гипотиреоз у беременных был ассоциирован с более высоким ИМТ до беременности, тогда как при гипертиреозе матери наблюдался противоположный эффект (p<0,05). Гипотиреоз у пациенток в исследуемой группе был связан с более высокой прибавкой массы тела на ранних сроках беременности, в то время как гипертиреоз был связан с более низкой прибавкой массы тела в первом триместре (различия: 0,06 кг/нед [ДИ 95%: 0,02-0,10] и -0,23 кг/нед [ДИ 95%: -0,31 – -0,15] по сравнению с женщинами с нормальной функцией щитовидной железы в полностью скорректированных моделях, соответственно). Нарушение функции щитовидной железы матери не было связано с увеличением массы тела во время беременности во втором или третьем триместрах.

При изучении влияния тиреоидных гормонов на прибавку веса у 1035 беременных женщин в Голландии Victor J. Pop с соавторами выявили несколько отличные закономерности. ИМТ матери коррелировал со значением Т4св (r = -0,14, p<0,001), но не с ТТГ (r = 0,04, p=0,89) [17]. В группе женщин с чрезмерной гестационной прибавкой веса во всех триместрах беременности был зафиксирован самый высокий средний показатель ТТГ и самый низкий средний показатель Т4св по сравнению с женщинами с нормальным набором веса.

В рамках данной темы в основном оцениваются уровни ТТГ и Т4св в крови беременных женщин, в то время как изучению трийодтиронина посвящено очень мало статей. Одна из публикаций содержит информацию о данных 178 беременных женщин из Судана с одноплодной беременностью [18]. При анализе было обнаружено, что уровень Т3 значительно выше у женщин с избыточной массой тела (p=0,004) и ожирением (p=0,015) в сравнении с пациентками с нормальным ИМТ. По итогам линейного регрессионного анализа, значение ИМТ матери показало положительную корреляционную

связь с уровнем Т3 (r=4,7 пмоль/л, p<0,001) и отрицательную – с уровнем Т4 (r=-8,26 пмоль/л, p=0,001). То есть, ИМТ коррелирует с Т3 иначе, чем с Т4св, что, вероятно, объясняется повышенной активностью ферментов йодтиронин-дейодиназ, опосредующих превращение тироксина в трийодтиронин.

Китайские исследователи в своей работе выявили, что ИМТ ≥23 кг/м2, паритет ≥3 и возраст матери ≥30 лет могут быть маркерами дисфункции щитовидной железы [19]. Было обнаружено, что на ранних сроках беременности уровень Т4св имел обратную связь с ИМТ, и не был связан с концентрацией ТТГ или Т3. Кроме того, дефицит веса (ИМТ ≤18,5 кг/м2) уменьшал влияние ХГЧ на синтез Т4св. Концентрации ТТГ, Т3 и ХГЧ в группах с разными значениями ИМТ не имели корреляций.

В рамках обсуждения взаимосвязи тиреоидной функции и гестационной прибавки веса стоит упомянуть и научную работу W. Waksmańska с соавторами, посвященную изучению рационов беременных женщин с артериальной гипертензией, а также с сопутствующим гипотиреозом [1]. Всего в исследовании приняли участие 179 беременных пациенток в возрасте от 20 до 39 лет с исходно нормальным весом. По результатам анализа, женщины с нормально протекающей беременностью имели самый низкий прирост массы во время беременности. Наиболее высокие показатели гестационной прибавки веса были зафиксированы в группе женщин с артериальной гипертензией. Относительно меньший прирост значения ИМТ наблюдался в группе беременных, у которых, помимо гипертензии, был также выявлен гипотиреоз. При этом среднесуточное потребление калорий, белков, жиров и углеводов у пациенток с артериальной гипертензией было статистически значимо выше, чем у здоровых женщин. Из полученных данных авторы сделали вывод о том, что нарушение функции щитовидной железы во время беременности и патологический прирост массы тела связаны между собой. Однако направление этой связи установить не удалось. Осталось неясным, увеличение массы тела может приводить к изменениям функций щитовидной железы или наоборот.

Еще одним важным аспектом связи гестационного увеличения массы тела и тиреоидной функции является их возможное модифицирующее друг друга влияние на перинатальные исходы. Интересные результаты по данной теме получены в проспективном анализе данных 8107 беременных женщин в Ухане (Китай). Цель исследования состояла в том, чтобы изучить связь между гормонами щитовидной железы матери в пределах нормальных диапазонов значений на ранних сроках беременности и исходами родов при различной гестационной прибавке веса [20]. По результатам работы, материнские концентрации ТТГ и Т4св были отрицательно связаны с весом новорожденных, причем данная закономерность прослеживалась только у женщин с нормальным весом до беременности и недостаточной или чрезмерной прибавкой веса в период беременности, а также у женщин с низким уровнем ИМТ или с ожирением и чрезмерной общей прибавкой веса (ОПВ) (β = -359,33 г, ДИ 95%: -700,95, -17,72 у женщин с недостаточным весом и чрезмерной ОПВ для увеличения концентрации Т4св на единицу). Более того, высокие материнские концентрации Т4св и Т3 повышали риск рождения недоношенных детей в группе пациенток с нормальным ИМТ до беременности и с недостаточным гестационным набором веса (ОШ 2,52, ДИ 95%: 1-6,36 для увеличения концентрации Т3 на единицу). То есть, изменение материнских концентраций ТТГ, Т4св и Т3 даже в пределах нормальных значений на ранних сроках беременности влияет на массу тела плода, а гестационная прибавка веса матери модифицирует данный эффект. Механизмы, лежащие в основе этого явления, до конца не изучены. Возможно, высокий уровень нормального Т4св у матери увеличивает деградацию белков и липидов, что отрицательно влияет на массу тела плода. Патологическая гестационная прибавка веса также может вносить изменения в процесс роста плода опосредованно через лептин.

В противовес выявленной в китайском исследовании закономерности следует упомянуть результаты научной работы S. Andersen, в которой производилась оценка воздействия различных отклонений в работе щитовидной железы на вес беременной женщины и ее ребенка после рождения [21]. По результатам не было обнаружено связи между наличием заболеваний щитовидной железы матери во время беременности и избыточной массой тела (гипертиреоз: ОШ 1,02, ДИ 95%: 0,58–1,82, p<0,05); гипотиреоз: ОШ 1,31 (0,86–1,97), p<0,05) или ожирением новорожденного (гипертиреоз: ОШ 0,96 (0,53–1,75), p<0,05; гипотиреоз: ОШ 1,25 (0,76–2,05), p<0,05. В то же время, женщины с гипотиреозом на ранних сроках беременности имели более высокий риск избыточного прироста веса (ОШ 1,20, ДИ 95%: 1,03-1,41, p<0,05) и ожирения (ОШ 1,45 (1,07-1,96), p<0,05), тогда как женщины с гипертиреозом – более низкий риск избыточного прироста веса (ОШ 0,79 (0,64-0,98), p<0,05). Как видно из результатов, исследование не подтверждает, что заболевания щитовидной железы матери во время беременности приводят к ожирению у ребенка, но подтверждают наличие связи между заболеваниями щитовидной железы матери и гестационной прибавкой веса.

Недавно появилась публикация еще одного китайского ретроспективного исследования по изучаемой теме. L. Han с соавторами проанализировали данные 165 беременных женщин с одноплодной беременностью, получавших левотироксин по поводу субклинического гипотиреоза [22]. Среди отобранных пациенток женщин с недостаточной гестационной прибавкой веса было больше, чем в группе контроля (ОШ 25,77% против 18,59%, p=0,041; 0,599, ДИ 95%: 0,402-0,892). Кроме того, уровни липопротеинов высокой (p=0,014) и низкой плотности (p=0,005) во втором и третьем триместрах беременности в группе с гипотиреозом были достоверно ниже. Интересно и то, что после лечения левотироксином уровни общего холестерина и липопротеинов низкой плотности у пациенток с гипотиреозом значительно снижались. Уровни глюкозы крови натощак (p=0,008) и гликозилированного альбумина (p=0,012) в третьем триместре, гликозилированного гемоглобина во втором триместре (p=0,007) также были ниже в группе пациенток с гипотиреозом.

И хотя у пациенток с субклиническим гипотиреозом, получавших левотироксин, были высокие показатели недостаточной гестационной прибавки веса, по результатам анализа лечение левотироксином все же уменьшало частоту возникновения этого осложнения.

В рамках рассмотрения темы нарушений липидного обмена у беременных также невозможно не упомянуть гестационный сахарный диабет. О связи уровня тиреоидных гормонов и развития сахарного диабета (СД) в 2016 году L. Chaker с соавторами опубликовали данные в своем проспективном когортном исследовании, включившем 8452 человека [23]. Ученые обнаружили, что более высокие уровни ТТГ даже в пределах референсного диапазона значений были связаны увеличенным риском возникновения сахарного диабета (ОШ 1,13; ДИ 95%: 1,08-1,18, p<0,05). При более высоких уровнях Т4св риск СД, напротив, снижался (ОШ 0,96, ДИ 95%: 0,93-0,99, p<0,05).

В другом крупном китайском исследовании, проанализировавшем данные 7258 беременных женщин, показано, что среди женщин с уровнем ТТГ ≤3,2 мМЕ/л была обнаружена положительная связь между уровнем данного гормона и риском возникновения ГСД (ОШ 1,13, ДИ 95%: 1-1,27, p<0,05). Скорректированное отношение шансов для гестационного диабета в зависимости от уровней тиреотропного гормона было увеличено до 1,25 (ДИ 95%: 1,02-1,53, p<0,05) в подгруппе женщин с тиреотропным гормоном ≤3,2 мМЕ/л и ИМТ ≥25 кг/м2 [24].

В целом, механизмы, лежащие в основе связи функции щитовидной железы с увеличением веса женщины во время беременности, остаются неясными. С одной стороны, изменение функции щитовидной железы влияет на скорость обменных процессов, что приводит к изменениям расхода энергии и массы тела. Однако увеличение веса, в свою очередь, может привести к изменению тиреоидной функции, например, посредством лептина. Уровень данного гормона прочно связан с увеличением веса и может воздействовать на ось гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа. Существует предположение, что при недостаточной секреции лептина петля обратной связи между Т4 или Т3 и системой гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа будет подавлена [19]. Кроме того, после поправки на ИМТ дополнительное лечение L-тироксином может снизить уровень лептина у женщин с гипотиреозом, что еще раз подтверждает связь между лептином и гормонами щитовидной железы. Также стоит учитывать, что ХГЧ, воздействуя на рецепторы ТТГ, стимулирует щитовидную железу, что приводит к увеличению Т4св и снижению уровня ТТГ. В то же время, ХГЧ может влиять и на вес матери во время беременности.

Заключение

Таким образом, по-видимому, существует зависимость между концентрациями ТТГ, Т3, Т4св и уровнем ИМТ и гестационной прибавкой веса. Анализ современных данных по рассматриваемой теме демонстрирует дефицит информации о влиянии тиреоидной функции на вес женщины при беременности, многие вопросы по данной теме все еще не изучены или имеют противоречивые трактовки. Несмотря на появление отдельных зарубежных статей, все еще ощутим недостаток научных работ, оценивающих связь между изменением веса женщины при беременности и уровнями тиреоидных гормонов, акушерскими и перинатальными исходами. Также отсутствуют рекомендации по ведению пациенток с различными значениями изучаемых параметров. В то же время, опубликованные данные позволяют предположить, что функция щитовидной железы у беременной женщины играет немаловажную роль в гестационном увеличении массы тела. Однако вероятная связь на сегодняшний день достаточно сложна в понимании, а опубликованные данные по этой теме часто противоречивы. Понимание роли эндокринных факторов в патогенезе патологической прибавки массы тела при беременности создает реальную возможность повлиять на вес женщины и ассоциированные с ним перинатальные исходы. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования для лучшего понимания причин наблюдаемых связей и предикции рисков возникновения различных осложнений беременности и родов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы/ References:

1. Waksmańska W., Bobiński R., Ulman-Włodarz I., Pielesz A. The differences in the consumption of proteins, fats and carbohydrates in the diet of pregnant women diagnosed with arterial hypertension or arterial hypertension and hypothyroidism. BMC Pregnancy Childbirth. 2020; 20: 29.

URL:https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2711-y.

2. Santos S., Voerman E., Amiano P. et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2019; 126(8): 984-995.

3. Шалкина Л.А., Алимова И.Л., Покусаева В.Н. и др. Патологическая гестационная прибавка массы тела, антропометрические показатели новорожденных и течение раннего периода адаптации. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2017; 16(1): 111-114. [Shalkina L.A., Alimova I.L., Pokusaeva V.N. et al. Pathological gestational weight gain, anthropometric parameters of newborns and the course of the early period of adaptation. Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. 2017; 16(1): 111-114.]

4. Chen X.L., Peng Y.Y., Xu X.Q. Study on weight gain in different stages of pregnancy and pregnancy outcomes. Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2018; 98(19): 1493-1497.

5. Wang G., Zhang G. The diverse upper reference limits of serum thyroid-stimulating hormone on the same platform for pregnant women in China. Lab Med. 2020; 51(4): 416-422.

6. Collares F.M., Korevaar T.I., Hofman A. et al. Maternal thyroid function, prepregnancy obesity and gestational weight gain-The Generation R Study: A prospective cohort study. Clin Endocrinol (Oxf). 2017; 87(6): 799-806.

7. Wang L., Wen L., Zheng Y. et al. Association between gestational weight gain and pregnancy complications or adverse delivery outcomes in chinese han dichorionic twin pregnancies: validation of the Institute of Medicine (IOM) 2009 Guidelines. Med Sci Monit. 2018; 24: 8342-8347.

8. Akgun N., Keskin H.L., Ustuner I. et al. Factors affecting pregnancy weight gain and relationships with maternal/fetal outcomes in Turkey. Saudi Med J. 2017; 38(5): 503-508.

9. Hirooka-Nakama J., Enomoto K., Sakamaki K. et al. Optimal weight gain in obese and overweight pregnant Japanese women. Endocr J. 2018; 65(5): 557-567.

10. Li Y., Luo H., Li Y., Mao L. Association between the rates of maternal weight gain in different pregnancy periods and the pregnancy outcomes of 421 pregnant women in Shenzhen City, 2013. Wei Sheng Yan Jiu. 2019; 48(3): 423-434.

11. Xu Q., Ge Z., Hu J. et al. The association of gestational weight gain and adverse pregnancy outcomes in women with gestational diabetes mellitus. Endocr Pract. 2019; 25(11): 1137-1150.

12. Li G., Wei T., Ni W. et al. Incidence and risk factors of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study in Qingdao, China. Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 11: 636.

13. Carney L.A., Quinlan J.D., West J.M. Thyroid disease in pregnancy. Am Fam Physician. 2014; 89(4): 273-278.

14. Eng L., Lam L. Thyroid function during fetal and neonatal periods. NeoReviews. 2020; 21(1): e30-e36.

15. Gaberščček S., Zaletel K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. Expert Rev Clin Immunol. 2011; 7(5): 697-706.

16. Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз и беременность. Мать и дитя. 2018; 5(1): 56-60. [Shestakova T.P. Subclinical hypothyroidism and pregnancy. Mother and Child. 2018; 5(1): 56-60.]

17. Pop V.J., Biondi B., Wijnen H.A. et al. Maternal thyroid parameters, body mass index and subsequent weight gain during pregnancy in healthy euthyroid women. Clin Endocrinol (Oxf). 2013; 79(4): 577-583.

18. Abbas W., Adam I., Rayis D.A. et al. Thyroid hormones profile among obese pregnant Sudanese women. J Clin Trans Res. 2020; 6(1): 14-19.

19. Lin H., Ye M., Zhou Zh. et al. Reference values and the effect of clinical parameters on thyroid hormone levels during early pregnancy. Biosci Rep. 2021; 41(1): BSR20202296. doi: 10.1042/BSR20202296.

20. Zhou B., Chen Y., Cai W.Q. et al. Effect of gestational weight gain on associations between maternal thyroid hormones and birth outcomes. Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 11: 610.

21. Andersen S.L., Andersen S., Liew Z. et al. Maternal thyroid disease and adiposity in mother and child. Clin Endocrinol (Oxf). 2021; 94(3): 484-493.

22. Han L., Ma Y., Liang Z., Chen D. Laboratory characteristics analysis of the efficacy of levothyroxine on subclinical hypothyroidism during pregnancy: a single-center retrospective study. Bioengineered. 2021; 12(1): 4183-4190.

23. Chaker L., Ligthart S., Korevaar T.I. et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. BMC Med. 2016; 14(1): 150.

URL:https://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-016-0693-4.

24. Leng J., Li W., Wang L. et al. Higher thyroid-stimulating hormone levels in the first trimester are associated with gestational diabetes in a Chinese population. Diabet Med. 2019; 36(12): 1679–1685.

Контактные данные
Автор, ответственный за переписку: Покусаева Вита Николаевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28
ORCID: 0000-0003-4326-7007
Тел.: +7 (910) 769-23-10
E-mail: vita.pokusaeva@yandex.ru

Информация об авторах
Гибадуллина Яна Эркиновна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28
ORCID: 0000-0003-2289-241X
Тел.: +7 (929) 593-53-19
E-mail: yanagib@mail.ru

Петрова Вера Николаевна, д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом пренатальной диагностики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России
214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28
ORCID: 0000-0003-4664-4453
Тел.: +7 (910) 785-02-76
E-mail: vera55pet@yandex.ru

Поступила в редакцию *22.06.2022*
Принята к публикации *18.07.2022*

Для цитирования: Покусаева В.Н., Гибадуллина Я.Э., Петрова В.Н. Влияние тиреоидной дисфункции на патологическую гестационную прибавку веса. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 109-116.

Citation: Pokusaeva V.N., Gibadullina Ya.E., Petrova V.N. Effects of thyroid dysfunction on abnormal gestational weight gain during pregnancy. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 109-116. (In Russ.)

УДК 616.89.19: 616.89-008.45: 616.988
DOI 10.31684/25418475_2022_3_117

АФФЕКТИВНЫЕ И КОГНИТИВНЫЕ СИМПТОМЫ У ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 ПАЦИЕНТОВ: ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ВЫВОДЫ ОБ ОКАЗАНИИ ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ В ПЕРИОДЫ ПАНДЕМИИ И ПО ЕЁ ОКОНЧАНИИ

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, г. Санкт-Петербург

Сорокин М.Ю.

С целью оценки возможных изменений объёмов оказания психиатрической помощи в связи с появлением новой категории пациентов - перенесших COVID-19, проведён систематический поиск существующей литературы. В июле 2022 года в базе данных SCOPUS были отобраны систематические обзоры, изучавшие аффективные (тревога, депрессия) и/или когнитивные нарушения (концентрация, память, исполнительские функции) в структуре синдрома long-COVID. Извлечены данные об общей распространённости, распространённости на разных этапах заболевания и тяжести нейропсихиатрических нарушений в суммарной выборке более 700 тысяч пациентов. В субпопуляции преимущественно зрелого возраста (Me = 55-57 лет) распространённость аффективных нарушений в постинфекционный период составила 23%, IQR=17.8 (для депрессивных - 18.3%, IQR=15.5; тревожных 28.5%, IQR=10.9), а различных когнитивных нарушений - 22%, IQR=12 (памяти 32%, IQR=8.3; внимания 23% IQR=12.8). Развитие нейропсихиатрических нарушений превалировало в первые 3 месяца после выздоровления от COVID-19, а снижение их распространённости в следующие 3-6 месяцев проходило неравномерно для разных симптомов. Учитывая существовавший до пандемии дефицит психиатрической помощи, для пациентов с постковидным синдромом её доступность может дополнительно снизиться в ближайшие годы.
Ключевые слова: *ментальное благополучие общества, коронавирус, нейропсихиатрия, депрессия, тревога, постковид.*

AFFECTIVE AND COGNITIVE SYMPTOMS IN COVID-19 SURVIVORS: IMPLICATIONS FOR ORGANIZATION OF PSYCHIATRIC SERVICES IN THE POST PANDEMIC AND WITHIN PANDEMIC PERIOD

V.M. Bekhterev National Medical Research Centre of Psychiatry and Neurology, St. Petersburg, Russia

Sorokin M.Yu.

To assess probable changes in the volume of psychiatric care in the context of the emergence of a new category of patients a systematic search of the existing literature was performed. In July 2022, the SCOPUS database was searched for systematic reviews conducted to identify affective (anxiety, depression) and/or cognitive (concentration, memory, executive functioning) impairments in the structure of post-COVID syndrome. Data on the overall prevalence, prevalence at different stages of the disease, and severity of neuropsychiatric disorders were extracted in a pooled sample of more than 700,000 people. In the subpopulation of predominantly mature age patients (Me = 55-57 years), the prevalence of affective disorders in the post-COVID period was 23%, IQR=17.8 (frequency of depression - 18.3%, IQR=15.5; anxiety disorders 28.5%, IQR=10.9), and various cognitive disorders - 22%, IQR=12 (including memory impairment in 32%, IQR=8.3; attention in 23% IQR=12.8). The manifestation of neuropsychiatric symptoms prevails during the first three months after recovery from COVID-19, and the decrease in the prevalence of individual symptoms over the next 3-6 months occurs unevenly. Taking into account the gap in usage and demand for mental health care before the COVID-19 pandemic, the availability of psychiatric care for patients with post-COVID syndrome is likely to worsen in the next few years.
Keywords: *public mental health, coronavirus, neuropsychiatry, depression, anxiety, post-COVID*

Нейротропность вируса SARS-CoV-2, о которой было известно уже на ранних этапах пандемии, предопределяет риск развития инфекционно спровоцированных психических расстройств у части пациентов с COVID-19 [1,2]. При этом первоначально в разных странах мира большее распространение получили исследования популяционных реакций стресса на фоне локдауна и неопределённости начальных этапов пандемии [3,4], различных аспектов защитного поведения как на уровне государств [5], так и отдельных индивидов [6], в том числе

- готовность вакцинироваться [7,8]. В меньшем числе публикаций подчёркивалась повышенная нагрузка, с которой столкнулись медицинские учреждения различных профилей [9].

Кризис здравоохранения, связанный с небывалым количеством пациентов, нуждающихся в оказании помощи, послужил основой для распространения практики оказания телемедицинских сервисов [10], переквалификации врачей разных специальностей [11] и эмоционального выгорания медицинских работников [12,13], а в части случаев привёл к драматическому снижению доступности специализированной медицинской помощи [14]. В России, однако, для пациентов с заболеваниями шизофренического спектра зафиксированы стабильные показатели обращаемости за помощью в период пандемии [15]. Это, вероятно, объясняется известными данными, что нейропсихиатрические нарушения, возникающие на фоне COVID-19, зачастую, носят полиморфный характер с существенным преобладанием аффективных и/или когнитивных нарушений [16,17].

Большое количество исследований, посвящённых изучению алгоритмов оказания помощи больным COVID-19, имеют в условиях пандемии значительные недостатки в методологии [18]. Так врачи общей практики, терапевты, инфекционисты, зачастую, остаются в недостаточной степени обеспечены знаниями и навыками оказания помощи пациентам, столкнувшимся с нейропсихиатрическими осложнениями long-COVID [19]. Доказательные сведения о психическом состоянии пациентов, которые ранее перенесли острую инфекцию SARS-CoV-2, стали доступны лишь на поздних этапах пандемии, поскольку требовали накопления большого объёма клинических данных [20,21,22].

Несмотря на элиминацию вируса SARS-CoV-2 из организма, сохранение резидуальных симптомов в рамках постковидного синдрома может быть длительным. Среди них - аффективные и когнитивные нарушения, существенно влияющие на исходы заболевания [23,24]. Современным консенсусом о постковидном синдроме является его определение как совокупности симптомов, развившихся во время или после заражения COVID-19, которые могут присутствовать на временном отрезке трёх и более месяцев после выздоровления, при условии отсутствия возможности объяснить их наличие коморбидными состояниями [25,26]. Систематизация данных, полученных на основании большого числа исследований, о достоверном количестве пациентов, перенесших COVID-19, которые продолжают нуждаться в оказании специализированной медицинской помощи психиатра и клинических психологов, представляют высокую актуальность. Они позволят планировать эффективное распределение ограниченных ресурсов здравоохранения [27] и предотвращать негативные для общества последствия ментальных расстройств через их оперативное и квалифицированное лечение [28]. Изучение постинфекционных когнитивных и аффективных симптомов, связанных с COVID-19, из-за их вероятной обратимости имеет также особое научное и клиническое значение.

Цель исследования. С опорой на систематический поиск существующей литературы об аффективных и когнитивных нарушениях в структуре пост-ковидного синдрома провести оценку возможных изменений объёмов оказания психиатрической помощи в связи с появлением новой категории пациентов - перенесших COVID-19.

Материал и методы

Поиск литературных данных был проведён в соответствии с принципами систематического обзора. Исследовательский вопрос состоял в определении частоты когнитивных и аффективных нарушений, поскольку они 1) часто ассоциированы с COVID-19, 2) имеют эффективные стратегии коррекции в случаях своевременного диагностирования и адекватной терапии. Дополнительными оцениваемыми параметрами были динамика когнитивных и аффективных нарушений в течение наблюдения за пациентами в постковидном периоде, а также интенсивность симптомов. Оба этих параметра определяют необходимость привлечения узких специалистов и их количество в зависимости от клинической нагрузки.

Поиск соответствующих исследований в базе данных Scopus был проведён на период с 2019 г. – с момента начала пандемии, по 23.06.2022. Поисковый запрос, используемый для отбора исследований с ограничением выдачи только систематическими обзорами, выглядел следующим образом ((((((attention) OR (memory)) OR (depression)) OR (neurocognitive deficit)) OR (anxiety)) OR (affective disorder)) OR (cognitive disorder) OR (Covid) OR (coronavirus).

В исследование были включены обзоры, содержавшие сведения о пациентах с подтверждённым диагнозом COVD-19; количественно регистрировавшие распространенность симптомов депрессии и тревоги, нарушений внимания, памяти, исполнительских функций; аккумулировавшие результаты нескольких интервенционных или обсервационных исследований с оценкой исследуемых параметров после выписки пациента из стационара или после получения отрицательного результата ПЦР-теста. Критериями невключения стали: несистематические (нарративные) обзоры и иные типы публикаций (редакционные статьи, комментарии, кейс-репорты). Исключались обзоры,

в которых количественные данные указаны без прямых ссылок на оригинальные исследования, из которых получены данные; имевшие значительную недостаточность представленных данных (например, о распространенности нарушений, характеристиках выборки).

Оценка критериев включения, невключения и исключения проводилась последовательно: на основании названия публикаций и содержания резюме, далее при полнотекстовом просмотре. Экстракция данных из исследований, отобранных для качественного и количественного анализа проводилась в соответствии с задачами данного исследования по формуле: 1) первый автор, использованная в обзоре стратегия поиска, 2) исследовательская выборка (если применимо - дифференцированно выделяли из исследований нейропсихиатрических последствий COVID-19 подгруппы пациентов, у которых были оценены аффективные/когнитивные симптомы), 3) возраст респондентов (для исследований, оценивавших аффективные/когнитивные симптомы), 5) половое соотношение в выборке (для исследований, оценивавших аффективные/когнитивные симптомы) 6) страны проживания респондентов, 7) методы клинической оценки симптомов, 8) результат клинической оценки (распространённость, частота на разных этапах заболевания (при наличии - с количеством наблюдаемых случаев/исследований), интенсивность симптомов (при наличии - с количеством наблюдаемых случаев/исследований)). Поиск необходимых для извлечения данных был проведён в текстах систематических обзоров. При отсутствии ссылок на оригинальные исследования, количественных или качественных показателей в тексте, данные извлекались также из представленных в систематических обзорах таблиц и диаграмм, в том числе в приложениях. Повторная проверка корректности представления и анализа данных в обзорах, а также восполнение недостающих для применённой формулы данных из пристатейных списков литературы не проводились.

С учётом того, что распределение измеряемых частот в исследуемых выборках ожидалось отличным от нормального, а также из-за различного количества наблюдаемых случаев по каждому их изучаемых параметров, в целях единообразия и наглядности представления данных были высчитаны медианные значения распространённости и выраженности симптомов. Там, где при извлечении оригинальных данных были доступны меры дисперсии, указывали значения верхнего и нижнего квартиля, а при сравнении исследований указана объединённая дисперсия (Me [Q1; Q3]). В случаях недоступности данных, рассчитаны показатели дисперсии на основании распределения медиан оцениваемых параметров с указанием межквартильного интервала (Me (IQR)).

Результаты

При первичном анализе заголовков и резюме были изучены индексируемые Scopus 144 статьи, соответствовавшие поисковому запросу. После полнотекстового анализа в дальнейшее исследование были включены 6 систематических обзоров, где 2 статьи сообщали данные о распространённости аффективных и когнитивных нарушений, 2 – только аффективных нарушений, 2 – только когнитивных; опубликованные в 2021 году – 3, в 2022 – 3.

Систематические обзоры, включенные в исследование, охватили данные жителей 29 стран: 13 европейских (Австрия, Бельгия, Великобритания, Германия, Дания, Испания, Италия, Нидерланды, Норвегия, Россия, Франция, Швеция, Швейцария), 9 азиатских (Бангладеш, Индия, Иордания, Иран, Китай, ОАЭ, Турция, Южная Корея, Япония), 3 южноамериканских (Аргентина, Бразилия, Эквадор), 2 африканских (Египет, Нигерия), а также Австралии и США. При этом наибольшее число оригинальных исследований, учтённых при анализе, пришлось на Китай (23), Италию (22), США (18) и Испанию (15).

Аффективные нарушения. Распространённость аффективных нарушений была рассмотрена в 4 исследованиях (табл. 1): дифференцированно в периоды наблюдения не более 3 месяцев от момента выздоровления и после 3 месяцев - в 2 обзорах, только в период наблюдения после 3 месяцев - в 1 обзоре, без указания длительности наблюдения - в 1 обзоре. Тяжесть аффективных нарушений была зафиксирована в 3 обзорах. Медианный возраст обследованных пациентов составил 53.5 [50; 58] лет, а доля мужчин в выборках – 56% [50; 62]. Медианный размер выборок пациентов во включённых обзорах составила 5625 [3994; 185348] человек, обследованных в период до сентября 2021 года. Стратегии поиска статей в обзорах для аффективных нарушений чаще всего включала базу данных PubMed (Medline) – в 4-х обзорах, Embase – в 2-х, Web of Science, PsycINFO Google Scholar, Cochrane Library – по одному обзору.

По данным включённых в исследование систематических обзоров медианная распространённость аффективных нарушений (тревожных и/или депрессивных, либо объединённая частота) во все периоды постинфекционного периода и для всех вариантов тяжести составила 23% (IQR=17.8), отдельно для тревожных расстройств – 28.5% (IQR=10.9, 3 обзора), в то время как распространенность депрессивных симптомов – 18.3% (IQR=15.5, 4 обзора).

Таблица 1

Сводные результаты извлечения данных об аффективных расстройствах

Table 1

Summary results of data extraction for affective disturbances

Обзор, выборка, стратегия поиска Article, sample, search strategy	**Возраст,пол. Me [Q1;Q3]** Age; Genger. Me [Q1;Q3]	**Группы наблюдения и их размер (количество исследований)** Observation subgroups and their sample, (number of studies)	**Страны** Countries	**Инструменты оценки (основные)** Instruments (main)	**Распространённость, Me [Q1;Q3] если не уточнено дополнительно** Prevalence, Me [Q1;Q3] if not specified
Renaud-Charest, 2021. N=525. PubMed, Ovid Medline, Google Scholar. I.2020-VI.2021	59 лет [59;60]; 61% мужчин [61;66]	>3 месяцев после COVID-19, 525 (n=5)	Австрия (1) Германия (1) Испания (1) Италия (1) Нидерланды (1)	BDI-13 ZSDS DASS-21 HADS-D PHQ-9	Депрессивные симптомы: 15.2% [12;27], из них тяжёлые симптомы депрессии: 5% [5;8.9]
		6 месяцев после COVID-19, 18 (n=1)			Тяжёлые симптомы депрессии: 5%, средней тяжести депрессивные симптомы: 27%.
Vanderlind et al., 2021. N=5150. PubMed. XII.2019-II.2021	57 лет [55;59]; 62% мужчин [51;68]	≤3 месяцев после COVID-19	Бангладеш (1) Великобритания (1) Италия (3) Китай (3) Нидерланды (1)	HADS GAD-7 PHQ-9 PHQ-2 BDI-13 ZSDS Самоотчёт / Self-report Телефонное интервью / Phone interview	Аффективные симптомы: 23,9% [18.7;31.7], 1187 (n=N/A.)
		>3 месяцев после COVID-19			Аффективные симптомы: 23% 1733 (n=1)
		Общее количество / клинически значимые нарушения: тревога 805 (n=2), депрессия 126 (n=1).			Аффективные симптомы: 23% [20;30.2]. Депрессивные: 16,5% [15;28] / 38.1%. Тревожные: 28.5% [23.7;38.8] / 16.3%.
Liu et al., 2021. N=6100. Medline, Embase, Web of Science, PsycINFO. I.2020 – XII.2020	46 лет, [41;51]; 51 % мужчин [48;58]	С депрессивными нарушениями, 3409 (n=20)	Индия (1) Иордания (1) Иран (2) Италия (1) Китай (14) Турция (1) Эквадор (1) Южная Корея (1)	SDS PHQ-9 HADS-D SCL-90 BDI DASS-21	Всего: 38% (95% CI 25–51), лёгкие 29% (95% CI 24–34), средние 17% (95% CI 11–22), тяжёлые 10% (95% CI 2–20)
		С тревожными нарушениями, 2691 (n=18)		GAD-7 HADS-A HAMA-14	Всего: 38% (95% CI, 24–52), лёгкие 30% (95% CI, 22–38) средние 18% (95% CI, 7–31) тяжёлые 15% (95% CI, 0–4)
Zeng et al., 2022. N=723 092. PubMed, Embase, the Cochrane Library. xxx-IX.2021	50 лет [44;57]; 50% мужчин [42;56]	≤3 месяцев после COVID-19	Великобритания (3) Египет (1) Индия (2) Испания (5) Италия (5) Китай (4) Нидерланды (2) ОАЭ (1) Россия (1) США (8) Турция (1) Швейцария (1) Швеция (1) Южная Корея (1) Япония (1)	N/A	Депрессивные симптомы: 18.8; тревожные симптомы: 18.9.
		3-6 месяцев после COVID-19		N/A	Депрессивные симптомы: 19.8; тревожные симптомы: 13.7.
		>6 месяцев после COVID-19		N/A	Депрессивные симптомы: 12.4; тревожные симптомы: 15.4.
		Выборка по депрессии: 721541 (n=32), по тревоге: 484106 (n=30).		N/A	Депрессивные симптомы: 18.3% (95% CI 13.3–23.8); тревожные симптомы: 16.2% (95% CI 12.0–20.8).

Примечание: N/A – Not applicable (нет данных или данные не применимы).

В период от выписки/отрицательного ПЦР до окончания трех месяцев наблюдения частота аффективных нарушений у пациентов была выше, чем в период трёх и более месяцев наблюдения: 18.9% (IQR=2.6, 2 обзора) и 15.4% (IQR=7, 3 обзора) соответственно. В трёх обзорах распространённость аффективных нарушений в постинфекционном периоде была проанализирована в зависимости от клинической тяжести симптомов. Так медианная распространённость депрессии тяжёлой или средней степени тяжести (клинически значимой) в трёх обзорах составила 13.5% (IQR=18.3). Аналогичная распространённость тревожной симптоматики тяжёлой или средней степени тяжести по данным двух обзоров была 16.3% (IQR=1.5).

Когнитивные нарушения. Когнитивные нарушения у пациентов, переболевших COVID-19, были рассмотрены в 4 систематических обзорах (табл. 2): дифференцированно в периоды наблюдения до 3 месяцев от момента выздоровления и после 3 месяцев - в 3 исследованиях, только в период после 3 месяцев - в 1 исследовании. Медианный возраст обследованных пациентов составил 55 [50; 62] лет (по 3 обзорам), а доля мужчин составила 57% [42; 66] (по 2 обзорам). Медианный размер выборок пациентов с когнитивными нарушениями был несколько меньше: 3783 [3122; 7248] человек, а включенные в анализ обзоры аккумулировали данные обследований в период до октября 2021 года. Стратегии поиска статей в обзорах для когнитивных нарушений чаще всего включала базу данных PubMed (Medline) – в 4-х обзорах, Embase и Cochrane Library – в 2-х, SCOPUS и LILACS – по одному обзору.

Медианная распространенность всех видов описанных когнитивных нарушений по данным 4 обзоров составила 22% (IQR=12), в том числе нарушения памяти у пациентов встречались в 32% (IQR=8.3, 2 обзора); трудности с концентрацией внимания - в 22% (IQR=2, 3 обзора); когнитивные нарушения/дефицит без уточнения - в 23% (IQR=12.8, 4 обзора).

С момента выписки/отрицательного ПЦР-теста до конца первых трёх месяцев после выздоровления у пациентов частота всех видов когнитивных нарушений была выше, чем спустя 3 и более месяцев: 26 (IQR=14.1), 21.2 (IQR=9.7) соответственно. Структура когнитивных нарушений также изменялась: снижалась частота нарушений памяти (с 30.3% до 28%), но оставалась стабильна частота нарушений внимания (22.8% и 22% соответственно). При этом выборки респондентов, доступные нам для анализа, для которых были получены данные о когнитивном статусе в период до трех месяцев наблюдения, оказались несколько больше, чем для периода от 3 до 12 месяцев наблюдения: их медианные размеры составили 1476 (2 обзора, 29 оригинальных исследования) и 762 (3 обзора, 37 оригинальных исследования) человека соответственно.

Обсуждение

До настоящего времени для инфекции SARS-CoV-2 невозможно однозначно судить о специфичности тех нейропсихиатрических нарушений, которые встречаются у пациентов, переболевших COVID-19 [35]. Вескими являются доводы о схожести отдалённых последствий COVID-19 и других респираторных инфекций [36]. Данное исследование не укрепляет аргументы в пользу причинно-следственной связи между наблюдаемыми у пациентов в постинфекционном периоде аффективными и когнитивными нарушениями и патофизиологией COVID-19, в том числе с учётом понимания о биопсихосоциальном происхождении психических расстройств. Так, жалобы на когнитивное функционирование могут быть ассоциированы с выраженностью аффективных нарушений [37]. Известно, что популяционные уровни тревоги и депрессии имеют повсеместную тенденцию к повышению в период пандемии [4], в том числе еще до того, как существенное число респондентов переболело COVID-19 [38]. Дизайн проведённого исследования позволяет надёжно судить на основании суммирования большого числа эмпирических данных систематических обзоров об ожидаемой потребности со стороны потребителей медицинских услуг в оказании помощи в связи с аффективными и когнитивными нарушениями в постинфекционном периоде COVID-19.

В субпопуляции пациентов преимущественно зрелого возраста (Me=55-57 лет) распространённость аффективных нарушений в постковидном периоде составила 23% (частота тревожных расстройств – 28.5%, депрессивных – 18.3%), а различных когнитивных расстройств - 22% (в том числе нарушения памяти в 32%, внимания в 22%). Манифестация нейропсихиатрических симптомов превалирует в период первых трёх месяцев после выздоровления от COVID-19, а снижение распространённости отдельных симптомов в течение следующих 3-6 месяцев происходит неравномерно, с более длительным сохранением нарушений внимания.

По данным WHO на 2020 год 280 миллионов людей (3,8% популяции Земли) страдают депрессией [39], также 301 миллион человек в 2019 году имел тревожное расстройство [40]. По той же оценке около трети из этих групп населения (т.е. 93-100 миллионов человек) нуждаются в оказании специализированной медицинской помощи из-за средней или тяжёлой степени выраженности нарушения [41]. По альтернативной оценке, в 1994-2014 гг. одномоментная представленность депрессии в современном

Таблица 2

Сводные результаты извлечения данных о когнитивных расстройствах

Table 2

Summary results of data extraction for cognitive disturbances

Обзор, выборка, стратегия поиска Article, sample, search strategy	**Возраст,-пол. Me [Q1;Q3]** Age; Genger. Me [Q1;Q3]	**Группы наблюдения и их размер (количество исследований)** Observation subgroups and their sample, (number of studies)	**Страны** Countries	**Инструменты оценки (основные)** Instruments (main)	**Распространённость, Me [Q1;Q3] если не уточнено дополнительно** Prevalence, Me [Q1;Q3] if not specified
Vanderlind et al., 2021. N=1721. PubMed. XII.2019-II.2021	55 лет [48;59]; 67% мужчин [51;75]	≤ 3 месяцев после COVID-19, 1592 (n=8)	Бангладеш (1) Бразилия (1) Германия (1) Испания (1) Италия (2) Нидерланды (1)	MMSE, Cognitive Failures Questionnaire+ Nijmegen Clinical Screening Instrument, TICS-M, TICS, TAVEC, WMS-IV: Visual, Digit Span Letters and Numbers, TMT, SDMT, Stroop	Всего: 29% [25;39]; когниции: 29%, память: 32%, внимание: 37.2%
		>3 месяцев после COVID-19, 129 (n=1)	Франция (1)		Всего: 29%, память: 34% внимание: 24%
Tavares-Ju´nior, et al. 2022. N=3589. MEDLINE via Ebsco, Cochrane EMBASE, SCOPUS, and LILACS. xxx-III.2021.	58 лет [53;65]; N/A.	≤ 3 months after COVID-19, 1360 (n=20)	Австралия (1) Австрия (1) Бразилия (1) Германия (4) Дания (1) Испания (2) Италия (6) Китай (1) Нидерланды (1) США (2)	Stroop Interference Task (SIT), MOCA, MMSE, FAB, TICS Wechsler Memory Scale e II and IV (WMS)	Всего когнитивные нарушения: 26% [21;69]
	56 лет [52;67]; N/A.	>3 месяцев после COVID-19, 2229 (n=16)	Австрия (1) Аргентина (1) Великобритания (1) Дания (1) Индия (1) Испания (2) Италия (1) Норвегия (1) США (4) Эквадор (1)		Всего когнитивные нарушения: 34% [17;53]
Alkodaymi et al., 2022. N=3977. Ovid Embase, Ovid Medline, PubMed. xxx-X.2021	N/A	3-6 месяцев после COVID-19, 1136 (n=11)	N/A	N/A	Нарушения внимания: 22%, (95% CI 15%-31%), 466 (n=5). Когниции: 14%, (95% CI 3%-31%), 670 (n=6).
	N/A	6-9 месяцев после COVID-19, 2841 (n=9)	N/A	N/A	Нарушения внимания: 22%, (95% CI 8%-40%), 854 (n=4). Когниции: 14%, (95% CI 3%-31%), 1987 (n=5).
Zeng et al., 2022. N=17060. PubMed, Embase and the Cochrane Library. xxx-IX.2021	48 лет [46;57], 47% мужчин [32;58]	С когнитивным дефицитом, 2558 (n=8)	Бельгия (1) Великобритания (2) Индия (1) Испания (4) Италия (3) Китай (1) Нигерия (1) Норвегия (1) Россия (1) США (4) Швеция (1) Южная Корея (1) Япония (1)	N/A	Общая частота 19.7% (95% CI 8.8–33.4). ≤ 3 месяцев после COVID-19: 14.4%; 3-6 месяцев: 18.6%; 6-12 месяцев: 22.2%.
		С нарушением памяти, 7322 (n=13)		N/A	Общая частота: 17.5% (95% CI 8.6–29.6). ≤ 3 месяцев после COVID-19: 28.5%; 3-6 месяцев: 28.0%; 6-12 месяцев: 8.1%.
		С нарушением внимания, 7180 (n=10)		N/A	Общая частота 12.6%. ≤ 3 месяцев после COVID-19: 8.3%; 3-6 месяцев: 20.3%; 6-12 месяцев: 10.1%.

Примечание: N/A – Not applicable (нет данных или данные не применимы).

обществе была даже выше и составляла 7.2% населения, а годовая представленность достигала 10.8% [42]. Можно условно считать, что существующая организация психиатрической помощи в мире была адаптирована к этим показателям.

Ситуация текущей пандемии характеризуется тем, что в короткие промежутки времени системы здравоохранения сталкиваются с экстраординарно большими потоками пациентов, нуждающимися в оказании медицинской помощи, в том числе, как показано выше, существенная доля из пациентов – в психиатрической помощи. С учётом полученных нами данных о распространённости аффективных нарушений в постинфекционном периоде и того, что к началу июля 2022 года в мире более 550 миллионов человек (6,9% населения Земли) переболели COVID-19 [43], около 126 миллионов человек (1,6% населения) уже сталкиваются или будут сталкиваться с развившимися аффективными расстройствами, манифестация которых локализована в диапазоне 2 лет фазы активного роста заболеваемости COVID-19. Только это повысит потребность в объёмах психиатрической помощи на протяжении ближайших лет до 1,2 раза (на 15-22%, при сравнении с данными Lim et al. [42]).

Такой уровень нагрузки для существующей системы организации психиатрического здравоохранения является труднореализуемой задачей: даже в допандемийный период дефицит мер адекватного психиатрического сопровождения пациента выявлялся в 63,2-86,3% случаев [44]. Приведённая оценка подтверждается уже опубликованными сведениями об охвате в 2020-2021 году пациентов с депрессией необходимой психиатрической помощью. Еще в большем числе случаев, чем до пандемии был выявлен дефицит специализированной помощи (охваченность 8-33%, дефицит 67-92% соответственно) [45]. Такая ситуация чревата ростом инвалидизации, суицидальности, психосоматических расстройств, предотвращением чего может стать широкое внедрение в первичное медицинское звено методов скрининг-диагностики аффективных нарушений, обучение врачей общей практики методам выявления и маршрутизации пациентов с психическими расстройствами.

С целью концентрации ограниченных специализированных медицинских ресурсов, в соответствии с принципами эшелонирования и этапности помощи необходимо внедрение бригадных подходов обслуживания пациентов инфекционного профиля с привлечением психиатров и клинических психологов для курации наиболее тяжёлых клинических случаев. Подобные стратегии обсуждались задолго до пандемии [46]. В соответствии с полученными данными, крайне тяжёлые варианты постинфекционных аффективных расстройств встречаются в 13.5-16.3% случаев, где чаще превалирует тревожная симптоматика. Вероятно, в этих случаях компетенции врача общей практики могут быть усилены за счёт привлечения психиатров и клинических психологов с соответствующим снижением клинической нагрузки по непрофильным для него жалобам пациента.

Дополнительным, более сложным для учёта фактором потребности в психиатрической помощи являются выявляемые в постинфекционном периоде когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. Стойкость наблюдаемых когнитивных симптомов и, самое главное – их долговременная конвертация в деменцию у постинфекционных пациентов различного возраста, в настоящий момент изучены недостаточно: период наблюдения за пациентами их групп риска ограничен длительностью пандемии. Тем не менее, считается, что нейропсихиатрические нарушения наряду с малыми когнитивными дисфункциями [47,48] по самым консервативным оценкам в 14-18% случаев могут служить предрасполагающим к деменции фактором [49, 48]. Вновь, по данным WHO на 2021 год в мире 55 миллионов человек страдают деменцией, причём ежегодная выявляемость новых случаев составляет 10 миллионов [50]. Полученные в проведённом исследовании данные свидетельствуют, что около 121 миллиона пациентов, выздоровевших после COVID-19, будут относиться к группе риска конвертации когнитивных симптомов в деменцию. Таким образом, в диапазоне 2 лет фазы активного продолжения пандемии 17-22 миллиона новых случаев деменции могут оказывать сверхнагрузку на системы здравоохранения. С учётом в большинстве случаев необратимых интеллектуальных нарушений на этапе развившейся деменции, наиболее эффективными превентивными стратегиями здесь будут активный скрининг и профилактические интервенции в новых обширных группах риска. Как и в случае с клинически верифицированным диагнозом деменции, так и на предементивных этапах, критически важным становится расширение объёма оказания специализированной помощи – нефармакологической (интервенций на уровне образа жизни, когнитивных тренингов) и фармакологической [51].

Следует отметить, что наибольшая потребность в воздействии на сопутствующую нейропсихиатрическую симптоматику в постинфекционном периоде выявлена у пациентов на отрезке с момента выздоровления от COVID-19 и до трех месяцев. В периоде более 6 месяцев частота нарушений снижается, с более длительным сохранением нарушений внимания. Эти сведения полезно учитывать

при расчёте состава клинических бригад для оказания помощи врачами общей практики и терапевтами, реабилитологами, психиатрами и психологами на разных этапах постковидного периода.

Ограничения исследования. При реализации исследования не был проведён анализ смещения данных (публикационные, географические, исключённых исследований и т.д.), гетерогенности результатов — это не позволяет считать представленный анализ в полной мере соответствующим критериям систематического обзора. При экстракции сведений были использованы только данные, доступные и представленные в авторском изложении включённых в обзор систематических анализов. Исследование проведено исходя из предположения о корректности представленных в систематических обзорах данных и несущественного влияния возможных неточностей на выводы, сделанные об объемах психиатрической помощи пациентам, перенесшим COVID-19. Оценочные показатели, приведённые в исследовании, имеют погрешность, поскольку не учитывают дополнительные риски развития менее распространённых, но также требующих специального лечения психиатрических синдромов и заболеваний, возникающих на фоне COVID-19: посттравматического расстройства, биполярного аффективного расстройства, острых психотических расстройств. Необходимо учитывать, что существовали различия в применявшихся инструментах диагностики как аффективных, так и когнитивных нарушений: проблемой является разнообразие психодиагностических методик, либо полное отсутствие подтверждения данных клинических интервью шкалами. Таким образом, не представляется возможным надёжно говорить о единых критериях оценки тяжести и распространённости психических нарушений в постковидном периоде в современной литературе. Также следует учитывать, что представленные данные отражают распространённость нейропсихиатрических нарушений в постковидном периоде у пациентов преимущественно зрелого возраста. Популяционные данные, объединённые с пока, зачастую, неизвестными частотами нейропсихиатрических осложнений в молодом и среднем возрасте, могут существенно отличаться от проанализированных на основании приведённой литературы.

Заключение

Ситуация пандемии COVID-19 представляет вызов для современного общества в гуманитарном, экономическом, научном и, несомненно, медицинском аспектах. На протяжении последних двух лет накоплены убедительные данные об ассоциации развития ментальных расстройств в постинфекционном периоде COVID-19. Размеры возникающих групп риска, где пациенты уже нуждаются или в скором времени будут нуждаться в оказании психиатрической, психотерапевтической или психологической помощи в связи с аффективными и/или когнитивными нарушениями, сопоставимы в прежними многолетними данными о одномоментной и годовой болезненности психическими расстройствами. Эти данные объективируют необходимость расширения и оптимизации алгоритмов предоставления специализированной медицинской помощи в области психиатрии и медицинской психологии.

Благодарности: клиническому психологу Маркиной Екатерине Андреевне (Самарский государственный медицинский университет) за помощь в извлечении данных систематических обзоров.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Afshar-Oromieh A., Prosch H., Schaefer-Prokop C., Bohn K.P., Alberts I., Mingels C. et al. A comprehensive review of imaging findings in COVID-19 - status in early 2021. European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. 2021; 48(8): 2500–24.

2. Mohamed Khosroshahi L., Rokni M., Mokhtari T., Noorbakhsh F. Immunology, immunopathogenesis and immunotherapeutics of COVID-19; an Overview. International Immunopharmacology. 2021; 93: 107364.

3. Fountoulakis K., Karakatsoulis G., Abraham S., Adorjan K., Ahmed H., Alarcón R. et al. Results of the COVID-19 mental health international for the general population (COMET-G) study. European Neuropsychopharmacology. 2022; 54: 21–40.

4. Prati G., Mancini A. The psychological impact of COVID-19 pandemic lockdowns: A review and meta-analysis of longitudinal studies and natural experiments. Psychological Medicine. 2021; 51(2): 201-211. doi:10.1017/S0033291721000015

5. Lee Y., Lui LMW., Chen-Li D., Liao Y., Mansur R.B., Brietzke E. et al. Government response moderates the mental health impact of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of depression outcomes across countries. J Affect Disord. 2021; 290: 364-377. doi: 10.1016/j.jad.2021.04.050.

6. Sorokin M., Kasyanov E., Rukavishnikov G., Makarevich O., Neznanov N., Lutova N. et al. Behavioral and Emotional Reactions of the Russian Population to the Beginning of the COVID-19 Pandemic: An On-Line Survey Results. Psychiatr Danub. 2021; 33(3): 386-392. doi: 10.24869/psyd.2021.386

7. Васильева А., Караваева Т., Радионов Д., Яковлев А. Исследование взаимосвязи социально-демографических характеристик и индивидуального опыта пандемии COVID-19 с отноше-

нием к вакцинации для определения мишеней психосоциальных интервенций. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2021; 55(2): 27-36. [Vasilyeva A., Karavaeva T., Radionov D., Yakovlev A. Study of the relationship between socio-demographic characteristics and individual experiences of the COVID-19 pandemic and attitudes toward vaccination to determine the targets of psychosocial interventions. V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2021; 55(2): 27-36. (In Russ.)] doi: 10.31363/2313-7053-2021-55-2-27-36

8. Сорокин М., Лутова Н., Мазо Г., Незнанов Н., Касьянов Е., Рукавишников Г. и др. Структура тревожных переживаний и стресс как факторы готовности к вакцинации против коронавирусной инфекции. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2021; 55(2): 52-61. [Sorokin M., Lutova N., Mazo G., Neznanov N., Kasyanov E., Rukavishnikov G. et al. Structure of anxiety experiences and stress as factors of readiness for vaccination against coronavirus infection. The V.M. Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology. 2021; 55(2): 52-61. (In Russ.)] doi: 10.31363/2313-7053-2021-55-2-52-61

9. Spalletta G., Porcari D.E., Banaj N., Ciullo V., Palmer K. Effects of COVID-19 Infection Control Measures on Appointment Cancelation in an Italian Outpatient Memory Clinic. Frontiers in Psychiatry. 2020; 11: 1335

10. Chumakov E., Azarova L., Limankin O. Telemedicine in psychiatric care in the community and its satisfaction by outpatients during the COVID-19 outbreak in St. Petersburg, Russia. Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine. 2021; 16(2): 106-115. doi: 10.21638/spbu11.2021.204

11. Alkasaby M., Philip S., Agrawal A., Jakhar J., Ojeahere M., Ori D. et al. Early career psychiatrists advocate reorientation not redeployment for COVID-19 care. International Journal of Social Psychiatry. 2021; doi: 10.1177/00207640211057734

12. Mosolova E., Sosin D. Stress, trevoga, depressiya i professional'noe vygoranie u meditsinskikh rabotnikov vo vremya dvukh voln pandemii COVID-19 v Rossii [Stress, anxiety, depression and burnout in healthcare workers during the first two outbreaks of COVID-19 in Russia]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2022; 122(6): 128-133. In Russian. doi: 10.17116/jnevro2022122061128.

13. Сорокин М., Касьянов Е., Рукавишников Г. Макаревич О., Незнанов Н., Семенова Н. и др. Влияние пандемии COVID-19 на психическое здоровье медицинских работников в России. Медицинская этика. 2020; 8(2): 27-34. [Sorokin M., Kasyanov E., Rukavishnikov G. Makarevich O., Neznanov N., Semenova N. et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the mental health of medical workers in Russia. Medical Ethics. 2020; 8(2): 27-34. (In Russ.)]

14. Mogharab V., Ostovar M., Ruszkowski J. et al. Global burden of the COVID-19 associated patient-related delay in emergency healthcare: a panel of systematic review and meta-analyses. Global Health. 2022; 18: 58. doi: 10.1186/s12992-022-00836-2

15. Шереметьева И., Строганов А., Кулешова Е., Стреминский С. Обращаемость за медицинской помощью пациентов с расстройствами шизофренического спектра в условиях пандемии COVID-19. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2022; 4(113): 22-28. [Sheremetieva I., Stroganov A., Kuleshova E., Streminsky S. The appeal for medical care of patients with schizophrenic spectrum disorders in conditions of the COVID-19 pandemic. Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. 2022; 4(113): 22-28. (In Russ.)]

16. Sorokin M., Palchikova E., Kibitov A., Kasyanov E., Khobeysh M., Zubova E. Mental State of Inpatients With COVID-19: A Computational Psychiatry Approach. Front Psychiatry. 2022; 13: 801135. doi: 10.3389/fpsyt.2022.801135

17. Аленина О., Диденко А., Бохан Н. Характеристика спектра психопатологических проявлений у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19. Бюллетень медицинской науки. 2021; 1(21): 39-44. [Alenina O., Didenko A., Bohan N. Characteristics of the spectrum of psychopathological manifestations in patients who underwent COVID-19 infection. Bulletin of Medical Science. 2021; 1(21): 39-44. (In Russ.)]

18. Andreotti F., Gervasoni C., Di Pasquale G., Maggioni A.P. Methodological education in response to the quality of COVID-19 publications. Pharmacol Res. 2021; 164: 105381. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105381

19. Keyes B., McCombe G., Broughan J., Frawley T., Guerandel A., Gulati G., et al. Enhancing GP care of mental health disorders post-COVID-19: A scoping review of interventions and outcomes. Irish Journal of Psychological Medicine. 2022; 1-17. doi: 10.1017/ipm.2022.17

20. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A., Davies N.W., Pollak T.A., Tenorio E.L. et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: A UK-wide surveillance study. The Lancet Psychiatry. 2020; 7(10): 875–82.

21. Rogers J., David A. A longer look at COVID-19 and neuropsychiatric outcomes. The Lancet Psychiatry. 2021; 8(5): 351–2.

22. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., Jolly A.E., Grant J.E., Patrick F. et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. EClinicalMedicine. 2021; 39: 101044.

23. Diez-Quevedo C., Iglesias-González M., Giralt-López M., Rangil T., Sanagustin D., Moreira M. et al. Mental disorders, psychopharmacological

treatments, and mortality in 2150 Covid-19 Spanish inpatients. Acta Psychiatrica Scandinavica. 2021; 143(6):526–34.

24. Castilla J., Guevara M., Miqueleiz A., Baigorria F., Ibero-Esparza C., Navascués A. et al. Risk factors of infection, hospitalization and death from SARS-COV-2: A population-based Cohort Study. Journal of Clinical Medicine. 2021; 10(12): 2608.

25. Shah W., Hillman T., Playford E., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. BMJ. 2021; n136.

26. Ceban F., Ling S., Lui L., Lee Y., Gill H., Teopiz K. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. Brain, Behavior, and Immunity. 2022; 101: 93-135.

27. Aiyegbusi O., Hughes S., Turner G., Rivera S., McMullan C., Chandan J. et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. Journal of the Royal Society of Medicine. 2021; 114(9): 428–442. doi: 10.1177/01410768211032850

28. Hawke L., Nguyen A., Ski C., Thompson D., Ma C., Castle D. Interventions for mental health, cognition, and psychological wellbeing in long COVID: A systematic review of registered trials. Psychological Medicine. 2022; 1-44. doi: 10.1017/S0033291722002203

29. Renaud-Charest O., Lui LMW., Eskander S., Ceban F., Ho R., Di Vincenzo J.D. et al. Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. J Psychiatr Res. 2021; 144: 129-137. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.054.

30. Vanderlind W., Rabinovitz B., Miao I., Oberlin L., Bueno-Castellano C., Fridman C. et al. A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequalae of COVID-19: implications for treatment. Current Opinion in Psychiatry. 2021; 34(4): 420-433.

31. Liu C., Pan W., Li L., Li B., Ren Y., Ma X. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia symptoms among patients with COVID-19: A meta-analysis of quality effects model. J Psychosom Res. 2021; 147: 110516. doi: 10.1016/j.jpsychores.2021.110516

32. Zeng N., Zhao Y., Yan W. et al. A systematic review and meta-analysis of long-term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. Mol Psychiatry. 2022. doi: 10.1038/s41380-022-01614-7

33. Tavares-Júnior JWL., de Souza ACC., Borges JWP., Oliveira D.N., Siqueira-Neto J.I., Sobreira-Neto M.A. et al. COVID-19 associated cognitive impairment: A systematic review. Cortex. 2022; 152: 77-97. doi: 10.1016/j.cortex.2022.04.006

34. Alkodaymi M., Omrani O., Fawzy N., Shaar B., Almamlouk R., Riaz M. et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. Clinical Microbiology and Infection. 2022; 28(5): 657-666.

35. Lyra E., Silva N.M., Barros-Aragão FGQ., De Felice F.G., Ferreira S.T. Inflammation at the crossroads of COVID-19, cognitive deficits and depression. Neuropharmacology. 2022; 209: 109023. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109023.

36. Clift A.K., Ranger T.A., Patone M. et al. Neuropsychiatric Ramifications of Severe COVID-19 and Other Severe Acute Respiratory Infections. JAMA Psychiatry. 2022; 79(7): 690–698. doi:10.1001/jamapsychiatry.2022.1067

37. Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., Deus J., Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. Brain Behav Immun Health. 2020 Dec; 9: 100163. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100163

38. Daly M., Sutin A.R., Robinson E. Depression reported by US adults in 2017-2018 and March and April 2020. J Affect Disord. 2021; 278: 131-135. doi: 10.1016/j.jad.2020.09.065

39. Depression [Internet]. Who. int. 2022 [cited 8 August 2022]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression

40. Mental disorders [Internet]. Who.int. 2022 [cited 8 August 2022]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders

41. Depression and other common mental disorders. WHO; 2017.

42. Lim G.Y., Tam W.W., Lu Y., Ho C.S., Zhang M.W., Ho R.C. Prevalence of Depression in the Community from 30 Countries between 1994 and 2014. Sci Rep. 2018 12; 8(1): 2861. doi: 10.1038/s41598-018-21243-x

43. COVID-19 Map - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 2022 [cited 15 July 2022]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html

44. Evans-Lacko S., Aguilar-Gaxiola S., Al-Hamzawi A., Alonso J., Benjet C., Bruffaerts R. et al. Socio-economic variations in the mental health treatment gap for people with anxiety, mood, and substance use disorders: results from the WHO World Mental Health (WMH) surveys. Psychol Med. 2018; 48(9):1560-1571. doi: 10.1017/S0033291717003336

45. Moitra M., Santomauro D., Collins P.Y., Vos T., Whiteford H., Saxena S., et al. The global gap in treatment coverage for major depressive disorder in 84 countries from 2000–2019: A systematic review and Bayesian meta-regression analysis. PLoS Med. 2022; 19(2): e1003901. doi: 10.1371/journal.pmed.1003901

46. Sinyor M., Rezmovitz J., Zaretsky A. Screen all for depression. BMJ. 2016; 352: i1617. doi: 10.1136/bmj.i1617

47. Roberto N., Portella M., Marquié M. et al. Neuropsychiatric profiles and conversion to dementia in mild cognitive impairment, a latent class analysis. Sci Rep. 2021; 11: 6448. doi: 10.1038/s41598-021-83126-y

48. Taragano F.E., Allegri R.F., Heisecke S.L., Martelli M.I., Feldman M.L., Sánchez V. et al. Risk of Conversion to Dementia in a Mild Behavioral Impairment Group Compared to a Psychiatric Group and to a Mild Cognitive Impairment Group. J Alzheimers Dis. 2018; 62(1): 227-238. doi: 10.3233/JAD-170632

49. Thaipisuttikul P., Jaikla K., Satthong S., Wisajun P. Rate of conversion from mild cognitive impairment to dementia in a Thai hospital-based population: A retrospective cohort. Alzheimers Dement (NY). 2022; 8(1): e12272. doi: 10.1002/trc2.12272

50. Деменция [Internet]. Who. int. 2022 [cited 8 August 2022]. Available from: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia

51. Salzman T., Sarquis-Adamson Y., Son S., Montero-Odasso M., Fraser S. Associations of Multidomain Interventions With Improvements in Cognition in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Netw Open. 2022; 5(5): e226744. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.6744

Информация об авторах

Сорокин Михаил Юрьевич, к.м.н., ученый секретарь, научный сотрудник отделения интегративной фармако-психотерапии больных с психическими расстройствами, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева, г. Санкт Петербург.

192019, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, 3

Тел.: +78126700220 (доп.7882); +79533462868

E-mail: m.sorokin@list.ru

https://orcid.org/0000-0003-2502-6365

Поступила в редакцию *18.07.2022*

Принята к публикации *10.08.2022*

Для цитирования: Сорокин М.Ю. Аффективные и когнитивные симптомы у перенесших COVID-19 пациентов: организационные выводы об оказании психиатрической помощи в периоды пандемии и по её окончании. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 117-127.

Citation: Sorokin M.Yu. Affective and cognitive symptoms in COVID-19 survivors: implications for organization of psychiatric services in the post pandemic and within pandemic period. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 117-127. (In Russ.)

УДК 616-006.4-089.87
DOI 10.31684/25418475_2022_3_128

ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА КАНЦЕРОГЕНЕЗ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ. ОБЗОР

[1]Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия
[2]Алматинская региональная многопрофильная клиника, Алматы, Казахстан

Цеймах А.Е.[1], Олжаев С.Т.[2], Лазарев А.Ф.[1], Шойхет Я.Н.[1]

Резюме: *Оксид азота (NO), продуцируемый ферментами семейства синтазы оксида азота (NOS), является молекулой свободного радикала с коротким периодом полувыведения менее 2 с в водной среде. Особенностью данного эндогенного медиатора является то, что он оказывает различные, часто противоположные локальные эффекты. Известно, что NO в равновесном состоянии от низкого до среднего (до ~0,2 мкм) играет важную роль в выживании, пролиферации, инвазии и лекарственной устойчивости многих типов раковых клеток. Напротив, оксид азота, генерируемый в относительно высоких количествах (1 мкм или выше), например, активированными макрофагами во время воспаления, обычно является цитотоксическим, особенно после реакции с супероксидным радикалом ($O2^-$) с образованием сильного окислителя пероксинитрита ($ONOO^-$). Ключевой особенностью влияния оксида азота на канцерогенез является зависимость от концентрации и точки применения.*

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это метод лечения, при котором используются лекарственные средства или красители, фотосенсибилизаторы, нетоксичные, являющиеся фармакологически активными только под воздействием света в присутствии кислорода. Благодаря избирательности и специфичности, ФДТ считается возможным методом лечения для новообразований, включая раковые заболевания кожи, головы и шеи, носоглотки, пищевода, легких, поджелудочной железы, билиарного рака и мочевого пузыря.

При любом виде механизма клеточной смерти при ФДТ кислород имеет решающее значение для производства реактогенных молекул во время процедуры. Концентрация кислорода может значительно различаться между разными опухолями и даже между разными участками одной и той же опухоли, в зависимости от плотности сосудистой сети. Недостаток кислорода может быть ограничивающим фактором, особенно в более глубоких солидных опухолях, часто характеризующихся анаэробным микроокружением.

Двухфазный механизм эффектов оксида азота был использован на моделях опухолевого роста для замедления прогрессирования новообразования и повышения эффективности как химиотерапии, так и лучевой терапии. Исследователи используют различные стратегии воздействия in vivo – внутриопухолевый синтез и экзогенную доставку этой молекулы, включая генную терапию nNOS, индукцию iNOS и введение препаратов-донаторов NO. При этом важнейшим условием успешности фототоксического эффекта является блокирование продукции эндогенного оксида азота после ФДТ.

Применение препаратов-донаторов оксида азота высокодозными курсами до процедуры фотодинамической терапии в сочетании с применением ингибитора iNOS после ФДТ позволяет значительно потенциировать эффект от ФДТ на всех стадиях злокачественного новообразования, и является перспективным и высоко безопасным методом лечения злокачественных новообразований.

Ключевые слова: *канцерогенез, фотодинамическая терапия, оксид азота.*

INFLUENCE OF NITRIC OXIDE ON CARCINOGENESIS DURING PHOTODYNAMIC THERAPY. REVIEW

[1]Altai State Medical University, Barnaul, Russia
[2]Almaty Regional Multidisciplinary Clinic, Almaty, Kazakhstan

Tseimakh A.E.[1], Olzhayev S.T.[2], Lazarev A.F.[1], Shoykhet Ia.N.[1]

Nitric oxide (NO), produced by enzymes of the nitric oxide synthase (NOS) family, is a free radical molecule with a short half-life of less than 2 s in an aqueous environment. A feature of this endogenous mediator is that it has various, often opposite, local effects. NO plays an important role in the survival, proliferation, invasion, and drug resistance of many types of cancer cells in an equilibrium state low to medium (up to ~0.2 μm). On the contrary, nitric oxide generated in relatively high amounts (1 μm or greater), for example, by activated macrophages during inflammation, is generally cytotoxic, especially after reacting with the superoxide radical ($O2^-$) to form the strong oxidizing agent peroxynitrite ($ONOO^-$). A key feature of the effect of nitric oxide on carcinogenesis is its dependence on concentration and point of application.

Photodynamic therapy (PDT) is a treatment method that uses drugs or dyes, photosensitizers, and non-toxic drugs, which are pharmacologically active only when exposed to light in the presence of oxygen. Due to its selectivity and specificity, PDT is considered a possible treatment for neoplasms, including cancers of the skin, head and neck, nasopharynx, esophagus, lung, pancreas, biliary cancer, and bladder.

In any kind of cell death mechanism in PDT, oxygen is critical to the production of reactogenic molecules during the procedure. Oxygen concentration can vary significantly between different tumors and even between different sites of the same tumor, depending on the density of the vasculature. The lack of oxygen can be a limiting factor, especially in deeper solid tumors often characterized by an anaerobic microenvironment.

The biphasic mechanism of the effects of nitric oxide has been used in models of tumor growth models to slow tumor progression and increase the effectiveness of chemotherapy and radiotherapy. Researchers are using various in vivo strategies for intratumoral synthesis and exogenous delivery of this molecule, including nNOS gene therapy, induction of iNOS, and administration of NO donor drugs. Simultaneously, the most important condition for the success of the phototoxic effect is blocking the production of endogenous nitric oxide after PDT.

The use of nitric oxide donor preparations in high-dose courses prior to the photodynamic therapy procedure, along with the use of an iNOS inhibitor after PDT, can significantly potentiate the effect of PDT at all stages of a malignant neoplasm, and is a promising and highly safe method for treating malignant neoplasms.

Keywords: *carcinogenesis, photodynamic therapy, nitrogen oxide.*

Оксид азота (NO), продуцируемый ферментами семейства синтазы оксида азота (NOS), является молекулой свободного радикала с коротким периодом полувыведения менее 2 с в водной среде. Особенностью данного эндогенного медиатора является то, что он оказывает различные, часто противоположные локальные эффекты [1, 2, 3, 4]. Известно, что NO в равновесном состоянии от низкого до среднего (до ~0,2 мкм) играет важную роль в выживании, пролиферации, инвазии и лекарственной устойчивости многих типов раковых клеток [1, 2, 3, 4]. Напротив, оксид азота, генерируемый в относительно высоких количествах (1 мкм или выше), например, активированными макрофагами во время воспаления, обычно является цитотоксическим, особенно после реакции с супероксидным радикалом (O_2^-) с образованием сильного окислителя пероксинитрита ($ONOO^-$) [1, 2, 3, 4]. Ключевой особенностью влияния оксида азота на канцерогенез является зависимость от концентрации и точки применения.

Механизмы действия оксида азота при канцерогенезе

Спектр влияний NO на патогенез развития злокачественных новообразований включает в себя участие в клеточной трансформации, формировании неопластических процессов, инициировании и регуляции метастатического каскада, иммунном ответе, непрямом и прямом цитотоксическим, а также цитостатическом действии на раковые клетки [5, 6].

В низких концентрациях NO действует как преобразователь сигнала и влияет на многие физиологические процессы, включая регуляцию кровотока, гомеостаз железа и нейротрансмиссию, тогда как в высоких концентрациях он оказывает цитотоксическое защитное действие, т.е. против патогенов и, возможно, опухолей. Другими системами организма, на которые влияет NO, являются дыхание, сердечно-сосудистая система, заживление ран и нервная система. Наблюдения показывают, что нейротрансмиттерные ответы опосредованы зависимой от L-аргинина генерацией NO в нейронах, а некоторые нейроны зависят от NO для передачи сигнала [7, 8]. NO экспрессируется по всему мозгу и участвует во многих функциях мозга, включая восприятие боли, память, расслабление тощей кишки, толстой и прямой кишки, а также вознаграждающие эффекты веществ, вызывающих привыкание. В дополнение к своим прямым биологическим эффектам NO может взаимодействовать с активными формами кислорода, такими как супероксидные радикалы, с образованием активных форм азота (RNS), диоксида азота (NO_2) и пероксинитрита ($ONOO^-$) [7, 8]. Пероксинитрит способствует клеточной трансформации, действуя как мощный антиоксидант и взаимодействуя или окисляя киназы и факторы транскрипции, нарушая клеточную сигнальную сеть. Нитриты, нитраты, S-нитрозотиолы и нитрозамины являются метаболитами NO и медиаторами его цитотоксического/цитопротекторного действия, а именно ингибирование митохондриального дыхания, повреждение белков и ДНК, приводящее к генной мутации, потере функции белка, некрозу и апоптозу [9, 10, 11].

Синтез NO посредством iNOS может непосредственно индуцировать мутации GC-AT в p53, которые определяют потерю его активности в качестве гена-репрессора. NO напрямую ингибирует активность каспаз, что является эффективным механизмом блокирования апоптоза. Другие антиапоптотические эффекты NO зависят от ингибирования высвобождения цитохрома С, зависящего от NO/cGMP, увеличения экспрессии Bcl-2, который контролирует проницаемости митохондриальной мембраны, индукцию белка теплового шока (Hsp) 70 и Hsp-32, подавление образования церамидаиактивациициклооксигеназы-2 [7, 8].

NO играет важную роль в прогрессировании опухоли за счет участия в регуляции ангиогенеза [7, 8, 9]. Эндогенный NO способствует увеличению кровотока в опухоли посредством дилатации артериол. Он снижает адгезионные взаимодействия лейкоцитов и повышает проницаемость сосудов [7, 8, 9]. Исследования показали, что VEGF, высвобождаемый в виде очищенного белка или продуцируемый опухолевыми клетками, требует функционального пути NO/cGMP на конечном этапе, что способствует неоваскуляризации. Другим механизмом, с помощью которого NO способствует ангиогенезу, является активация COX-2, который стимулирует продукцию проангиогенных факторов и простагландинов. NO также обладает стимулирующим эффектом, который опосредуется усилением активности MMP-2 и MMP-9 (матриксные металлопротеиназы) и снижением регуляции TIMP-2 и, возможно, TIMP-3 (тканевые ингибиторы MMP) [7, 8, 9].

NO может стимулировать или ингибировать ангиогенез в зависимости от концентрации и продолжительности воздействия, внутренней чувствительности клеток к NO, а также активности и распределения NO [7, 8, 9]. NO действует как нижестоящий медиатор множества ангиогенных эффекторов, но его механизмы сложны и включают несколько путей. Ангиогенные факторы, такие как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), сфингозин-1-фосфат, ангиопоэтины, эстроген, напряжение сдвига и метаболический стресс, стимулируют высвобождение эндотелиального NO за счет усиления NOS^3 [7, 8, 9]. Ингибирование NOS предотвращало индуцированный простагландином E_1 ангиогенез в роговице кролика in vivo, тогда как в этих моделях ангиогенез стимулировался донором NO нитропруссидом натрия (SNP) [10].

Исследования показали, что NO ограничивает пролиферацию лейкоцитарных клеток, что имеет неблагоприятные последствия для противоопухолевого ответа организма [5, 6, 7, 8, 9].

Кроме того, NO может регулировать многие молекулы и органеллы, участвующие в путях апоптоза, включая p53, Bcl-2, каспазы, митохондрии и белки теплового шока [12, 13, 14, 15].

Высокие уровни внеклеточного NO могут индуцировать апоптоз за счет прямого повреждения мембраны, ингибирования рибонуклеотидредуктазы и ингибирования образования клеточного АТФ митохондриальными ферментами переноса электронов аконитазой и митохондриальной глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназой [12, 13, 14, 15]. NO может индуцировать апоптоз посредством S-нитрозилирования NF-kB, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы, рецептора Fas и Bcl-2 [12, 13, 14, 15]. P_{53} накапливается после NO-опосредованного повреждения ДНК и может приводить к апоптозу. В этом заключается петля отрицательной обратной связи, так как это приводит к трансрепрессии NOS_2 [13, 14, 15, 16]. Другие NO-опосредованные проапоптотические механизмы включают индукцию митоген-активируемой протеинкиназы-фосфатазы-1 (MKP-1) и подавление сурвивина). Эндогенный NO, катализируемый NOS1, индуцирует S-нитрозилирование GLuR6 при ишемии-реперфузии, активируя апоптозную передачу сигналов GluR6/PSD95/MLK3 и JNK. Обработка клеток меланомы человека A375 капсаицином и ресвератролом ингибировала рост клеток и стимулировала апоптоз за счет увеличения продукции NO, что приводило к активации p53 (17).

NO также может ингибировать апоптоз за счет экспрессии белка, защищающего от клеточной гибели, радикально-радикальных интерференций и S-нитрозилирования каспаз в их активном центре цистеинов и цГМФ [12, 13, 14, 15]. Ингибирование апоптоза NO наблюдалось в эндотелиальных клетках, клетках лимфомы, фолликулах яичников, сердечных миоцитах, сосудистых гладких клетках и гепатоцитах [12, 13, 14, 15]. Как экзогенный (донор NO и трансфекция NOS), так и эндогенный (провоспалительные медиаторы) NO ингибировал EMT, индуцированный трансформирующим фактором роста-β1, и апоптоз в гепатоцитах мышей. В первичных культурах B-клеток, выделенных от пациентов с B-клеточным хроническим лимфоцитарным лейкозом, введение l-NAME существенно увеличивало апоптозную фрагментацию ДНК в клетках B-клеточного хронического лимфоцитарного лейкоза [12, 13, 14, 15, 16]. Эндотелиальные клетки, предварительно обработанные провоспалительными цитокинами или донором NO, опосредовали увеличение экспрессии Bcl-2 и ингибирование белка Bax и, следовательно, защищали клетки от апоптоза, индуцированного ультрафиолетом A [14, 15, 16]. Этот эффект устранялся добавлением ингибитора NOS_2. Фактор некроза опухоли-α и обработанные актиномицином-D клетки MCF-7, обработанные донорами NO, показали ингибирование расщепления Bcl-2 и высвобождения цитохрома c, что приводило к блокированию апоптоза и активации, подобной каспазе-3. Апоптоз индуцируется, а предраковые поражения толстой кишки предотвращаются за счет ингибирования NOS_2 и NF-kB при использовании доластатина-15, линейного пептида моллюска, и целекоксиба, селективного ингибитора циклооксигеназы-2 [14, 15, 16]. Апоптоз гепатоцитов, вызванный гликохенодезоксихолатом, может быть усилен или аннулирован NO. Использование доноров NO снова продемонстрировало двойную роль NO в апоптозе: низкие концентрации (0,1 мМ SNAP/0,15 мМ SNP) снижали апоптоз, а высо-

кие концентрации (0,8 мМ SNAP/1,2 мМ SNP) усиливали его, тогда как гликохенодезоксихолат-индуцированный апоптоз гепатоцитов усиливался с ингибитором NOS2 1400 Вт. Следовательно, в данном случае эндогенная iNOS ингибирует апоптоз, но экзогенная NO играет двойную роль во время гликохенодезоксихолат-индуцированного апоптоза [14, 15, 16].

NO, продуцируемый макрофагами, клетками Купфера, естественными киллерами и эндотелиальными клетками, участвует в противоопухолевой активности против многих типов опухолей за счет реакции с супероксидным радикалом (O_2^-) с образованием сильного окислителя пероксинитрита ($ONOO^-$) [1, 2, 3, 4, 12].

Таким образом, оксид азота может давать двухфазный эффект, меняющийся в зависимости от его концентрации в точке приложения. Когда его концентрация выходит за пределы критического уровня в 1 мкм, подходящего для выживаемости, ангиогенеза и роста опухоли, инициируется остановка роста, стимуляция апоптоза и прямое цитотоксическое действие на опухолевые клетки.

Механизмы действия фотодинамической терапии

Фотодинамическая терапия (ФДТ) – это метод лечения, при котором используются лекарственные средства или красители, фотосенсибилизаторы, нетоксичные, являющиеся фармакологически активными только под воздействием света в присутствии кислорода [18]. Благодаря избирательности и специфичности, ФДТ считается возможным методом лечения для новообразований, включая раковые заболевания кожи [19], головы и шеи [20], носоглотки [21], пищевода, легких [22], поджелудочной железы [23, 24], билиарного рака [25, 26, 27] и мочевого пузыря [28]. Четыре основных вида фотосенсибилизаторов являются производными порфирина, хлора, фталоцианина и порфицена [18]. ФДТ — терапевтический метод, основанный на сочетании трех факторов: фотосенсибилизирующего агента (ФС), света с определенной длиной волны и присутствия молекулярного кислорода [29]. Фотодинамическая реакция начинается с поглощения света ФС в ткани-мишени, что запускает серию фотохимических реакций, приводящих к образованию реактогенной молекулы кислорода [30]. После поглощения света ФС переходит из основного состояния (синглетное состояние) в короткоживущее электронно-возбужденное синглетное состояние (несколько наносекунд или меньше) [29]. Это возбужденное состояние очень нестабильно и может распадаться на основное состояние, теряя избыток энергии за счет излучения света (флуоресценция) или выделения тепла (внутренняя конверсия) [18, 30]. Однако синглетное состояние может претерпевать интеркомбинационные переходы и переходить в более стабильное, долгоживущее, электронно-возбужденное состояние (триплетное состояние) за счет спиновой конверсии электрона на более высокоэнергетической орбитали [30]. Это возбужденное состояние может распадаться на основное состояние посредством излучения света (фосфоресценция) или подвергаться двум видам реакций [29]. Триплетное состояние имеет большее время жизни (до десятков микросекунд), что дает достаточно времени для прямой передачи энергии молекулярному кислороду (O_2). Этот этап переноса энергии приводит к образованию синглетного кислорода ($^1O_2$) и основному состоянию ФС, называемому реакцией типа II [2,11]. Синглетный кислород чрезвычайно реактивен и может взаимодействовать с большим количеством биологических субстратов, вызывая окислительное повреждение и, в конечном итоге, гибель клеток [31]. Реакция типа I также может происходить, если ФС в возбужденном состоянии взаимодействует непосредственно с субстратом, таким как клеточная мембрана или молекула, и подвергается реакциям отщепления атома водорода или переноса электрона с образованием свободных радикалов и ионов-радикалов. Эти радикалы реагируют с молекулярным кислородом, образуя реактогенную молекулу кислорода, такие как O_2, HO и H_2O_2, которые вызывают окислительное повреждение, которое может привести к биологическим повреждениям [31].

Исследования по воздействию ФДТ на раковые клетки проходят в изучении развития трех механизмов клеточной смерти под действием ФДТ: аутофагии, апоптоза и некроза [5, 39].

Апоптоз - это процесс естественной гибели клеток, требующий АТФ и характеризующийся уменьшением цитоплазматического, клеточного объема, конденсацией хроматина и фрагментацией ядра [18, 32]. В исследованиях in vitro и на животных (сирийские золотые и китайские хомяки) было выявлено несколько путей воздействия ФДТ, играющие роль в апоптозе клеток [18, 32]:

1) антиапоптотический белок семейства Bcl-2 может ослаблять свое действие после ФДТ. Он Bcl-2 является молекулярной мишенью при проведении ФДТ с использованием митохондриальных фотосенсибилизаторов и может определить чувствительность раковых клеток к апоптозу и общий ответ от рака на ФДТ;

2) активация каспаз -6, -7, -9 после высвобождения в цитозоль протеина С, выброс которого контролируется Bcl-2 с последующим расщеплением ADP-рибозы – белковой полимеразы репарации ДНК;

3) усиление экспрессии после ФДТ Fas-лиганда (FasL), который принадлежит к группе факторов некроза опухоли (TNF). Когда FasL

связывается со своим рецептором на мембране раковой клетки, происходит апоптоз. Система Fas / FasL могла как сигнализировать апоптоз непосредственно через активацию систем каспаз (рак носоглотки, толстой кишки, мочевого пузыря), так и через воздействие на митохондрии с инактивацией Bcl-2 (основной изученный путь действия FasL);

4) кальций играет важную роль в действии фотосенсибилизатора. Индуцированное ФДТ увеличение уровня внутриклеточного кальция может быть связано с клеточным апоптозом. В исследованиях на животных выявлено, что хелаторы кальция ингибируют ФДТ-индуцированное высвобождение цитохрома С, активацию каспазы-3 и апоптоз, что указывает на то, что кальций действительно играет роль в индуцированном ФДТ апоптозе.

Аутофагия - это процесс, при котором аномальная цитоплазма секвестрируется в двойные мембранные везикулы и сливается с лизосомами, при этом содержимое аутофагосом переваривается и перерабатывается [18, 32]. Из-за морфологических и биохимических особенностей смерти аутофагической клетки, она отличается от апоптоза и некроза [18, 32]. Наиболее важным при развитии аутофагии после ФДТ является то, что аутофагия не зависит от цели фотосенсибилизатора, поскольку она наблюдается при локализации фотосенсибилизаторов в эндоплазматическом ретикулуме, митохондриях, лизосомах и эндосомах [18, 32]. ФДТ может не только влиять на аутофаги, повреждая органеллы (лизосомы и эндосомы), но также влиять на белки, которые участвуют в этом механизме, что играет ключевую роль при заметном снижении апоптоза после создания фотопамяти или фармакологической инактивации подавления функции Bcl-2 [18, 32, 33]. В этих случаях эффективность ФДТ не снижалась, поскольку подавление апоптоза приводило к усиленной аутофагии с сильной вакуолированной морфологией [5, 39]. Предполагается, что аутофагия играют роль процесса, сопутствующего выживанию в компетентных в апоптозе клетках и роль процесса клеточной смерти в апоптотически недееспособных клетках [18, 32, 33].

Некроз морфологически характеризуется повышением клеточной проницаемости и объема, набуханием органелл и разрывом плазматической мембраны. Считается, что более высокая световая доза всегда сопровождается клеточным некрозом с повреждением ДНК клетки [33, 34]. Исследования на животных продемонстрировали, что при увеличении дозы фотосенсибилизатора и/или продолжительности облучения, раковые клетки опухоли подвергаются некрозу, что давало более эффективный результат ФДТ в плане циторедуктивного эффекта у быстрорастущих опухолей [33, 34]. В рандомизированном контролируемом исследовании имплантированной поджелудочной железы с раковым процессом у сирийских золотых хомяков, обработанных 5-аминолаувелиновой кислотой, ФДТ-индуцированный некроз опухолей достигал до 8 мм в глубину, а время выживания обработанных животных было значительно больше, чем в необработанной контрольной группе [18]. В других экспериментах с другими препаратами максимальная глубина полученного некроза составила 12,4 мм с неравномерной зоной некроза и замещением ее соединительной тканью, что предположительно связано с изменением репаративными процессами и негомогенным распределением фотосенсибилизатора в опухолевой ткани [18, 32].

Кроме прямого цитотоксического действия ФДТ оказывает еще два типа действия, опосредованно приводящих к разрушению опухолевой ткани [18, 32]:

1) повреждение сосудов – механизм основан на том, что патологический ангиогенез играет важную роль адекватном кровоснабжении опухоли кислородом и питательными веществами, а значит и в росте образования. Однако при развитии ФДТ-индуцированной гипоксии и повреждении сосудов опухоли с развитием микротромбозов и блокады микроциркуляторного русла опухолевая ткань вырабатывает факторы ангиогенеза, уменьшающие эффект действия ФДТ. Однако при сочетании ФДТ с ингибиторами ангиогенеза был показан лучший эффект ишемического и гипоксического воздействия на опухоль [3];

2) активация иммунной системы – ФДТ-индуцированный некроз опухолевых клеток приводит к последующей индукции воспалительного ответа с противоопухолевым иммунным ответом [18, 32]. Выявлено, что ФДТ изменяет микроокружение опухоли путем стимулирования высвобождения или экспрессии различных провоспалительных и острофазовых белков-посредников [18, 32]. В ответ на многие виды стресса клетки продуцируют белки теплового шока (HSP), и считается, что ФДТ может индуцировать экспрессию и высвобождение HSP, которые, в свою очередь, стимулируют воспалительные и иммунные ответы [18, 32]. Кроме того, организм распознает повреждение и цитотоксическое действие ФДТ, и это дополнительно вызывает сильную реакцию хозяина с нейтрофилией как одним из ее проявлений. В экспериментах на метастатических мышах показано, что ФДТ приводит к увеличению циркулирующих нейтрофилов и замедления роста опухоли [18, 32]. Истощение нейтрофилов уменьшало ФДТ-опосредованное действие на опухолевый рост [18, 32]. Противоопухолевый иммунитет зависит от наличия активированных антиген-представляющих клеток (АПК) [18, 32]. ФДТ может

увеличить активность АПК и стимулировать пролиферацию Т-клеток и Т-клеточной секреции интерферонов гамма [18, 32]. Кроме того, ФДТ является не только прямым медиатором воспаления, но она также стимулирует множество вторичных воспалительных молекул, таких как цитокины, интерлейкин-1бета (IL-1beta), TNF-альфа, IL-6, IL-10, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, тромбоксан, простагландины, лейкотриены, гистамины и коэффициенты коагуляции [18, 32]. Более того, ФДТ в сочетании с низкодозным циклофосфамидом может продуцировать опухолеспецифические цитотоксические Т-клетки и стимулировать мощную иммунную память, что обусловило увеличение выживаемости и ремиссии у метастатических мышей [18, 32].

Таким образом, при любом виде механизма клеточной смерти при ФДТ кислород имеет решающее значение для производства реактогенных молекул во время процедуры. Концентрация кислорода может значительно различаться между разными опухолями и даже между разными участками одной и той же опухоли, в зависимости от плотности сосудистой сети. Недостаток кислорода может быть ограничивающим фактором, особенно в более глубоких солидных опухолях, часто характеризующихся анаэробным микроокружением. Как упоминалось выше, облучение опухоли с высокой интенсивностью светового потока может привести к временному локальному истощению кислорода. Это приводит к прекращению образования реактогенных молекул кислорода и снижению эффективности лечения. Кислородное истощение происходит, когда скорость потребления кислорода фотодинамической реакцией превышает скорость диффузии кислорода в облученной области. Кроме того, ФДТ может вызывать окклюзию сосудов опухоли, уменьшая приток крови к опухолевой ткани, еще больше усиливая гипоксию [35, 36].

Обсуждение и заключение

На настоящий момент рассматриваются различные способы потенциирования действия ФДТ, основанные на терапии донаторами кислорода, способствующими преодолению локальной гипоксии в месте опухоли [36, 37, 38, 39, 40]. Одним из таких донаторов является оксид азота, который в высоких концентрациях сам по себе вызывает цитотоксические противоопухолевые эффекты. При этом необходимо учитывать, что оксид азота способен действовать как антиоксидант, нарушая цепное пероксидирование мембран клеток, являющееся одним из основных звеньев патогенеза клеточной смерти при ФДТ [36, 37, 38, 39, 40]. Когда перекисное окисление липидов инициируется фотохимией типа II (1O2), цепное пероксидирование, индуцированное восстановлением первичных LOOH, не зависит от света и может объяснить значительную часть последующей цитолетальности. Необходимо лучшее понимание этой возможности в области ФДТ, чтобы можно было повысить эффективность лечения рациональным способом, а именно, путем противодействия способности NO действовать как антиоксидант, разрывающий цепь. При этом после проведения процедуры ФДТ решающую роль в ускоренной продукции оксида азота играет не базальная, а индуцированная iNOS, которая продуцирует оксид азота в концентрациях не только повышающих резистентность клеток к ФДТ, но также способствующих росту и инвазивной агрессивности, проявляемой выжившими или не подвергшимися воздействию клетками. Современные исследования iNOS, регулируемой фотострессом, показали, что эта синтаза является доминирующим фактором гиперрезистентности/агрессивности через NO, который он генерирует [36, 37, 38, 39, 40].

Двухфазный механизм эффектов оксида азота был использован на моделях опухолевого роста для замедления прогрессирования новообразования и повышения эффективности как химиотерапии, так и лучевой терапии [41]. Исследователи используют различные стратегии воздействия in vivo – внутриопухолевый синтез и экзогенную доставку этой молекулы, включая генную терапию nNOS, индукцию iNOS и введение препаратов-донаторов NO [42, 43].

Альтернативными механизмами доставки NO может быть использование препаратов, высвобождающих NO, или донаторов NO. Они способны вызывать замедленное высвобождение NO с широким диапазоном периодов полувыведения и с предсказуемыми содержаниями метаболита в организме. Они могут одновременно оказывать множественное противоопухолевое действие, включая усиление стимуляции апоптоза, ингибирование развития метастазов, ангиогенеза и предотвращение гипоксии в зависимости от концентрации донора NO, типа и стадии рака [44].

Наиболее многообещающими считают донаторы, относящиеся к классу диазениумдиолатов, поскольку для них доказана эффективность в качестве химио- и радиосенсибилизирующих агентов наряду с другими положительными свойствами, такими как длительный период полувыведения и накопление в тканях опухоли.

Использование нитроглицерина в качестве хемосенсибилизирующего агента, как показано Yasuda et al. [45, 46, 47], представляет безопасную и доступную альтернативу для лечения резистентных к химиотерапии или метастатических опухолей. Донаторы NO могут рассматриваться как новые потенциальные терапевтические агенты с двойным эффектом в лечении

пациентов с рефрактерным раком и для предотвращения инициирования метастатического каскада [45, 46].

Однако терапевтическое применение доноров NO было ограничено потенциальными системными эффектами *in vivo*. Эти побочные эффекты включают вазодилатацию, приводящую к выраженной гипотензии и накоплению токсичных метаболитов, таких как цианиды [47]. Необходимость разработки идеального донора NO с максимальными антипролиферативными свойствами и минимальными побочными эффектами привела к изобретению NO-гибридов. NO-гибриды представляют уникальный раздел в арсенале противораковых агентов. Сочетание NO с существующими препаратами дает преимущество добавления или усиления влияния NO на преимущества таких препаратов, как нестероидные противовоспалительные средства или статины. NO-содержащие лекарственные гибриды могут стать эффективными противоопухолевыми агентами и находятся в стадии клинических испытаний (например, сочетание донатор NO-аспирин у пациентов с высоким риском развития колоректального рака) [48].

Флуоресцентные нанокристаллы, также известные как квантовые точки (КТ), могут быть связаны с молекулами NO-донора. Они могут быть средством для эффективного лечения солидных опухолей с помощью фотодинамической терапии [49, 50, 51, 52]. В этом случае нитрозильные соединения могут генерироваться при умеренном повышении свободно-радикального окисления и нитрозилирования, что позволяет осуществлять непосредственное воздействие на опухолевые клетки [49, 50, 51, 52].

Перспективными донаторами оксида азота, способными потенциировать действие ФДТ являются препараты L-аргинина. При этом высокодозные схемы терапии перед процедурой проведения ФДТ могли бы способствовать длительному фототоксическому эффекту даже в солидных злокачественных новообразованиях в отсутствие побочных эффектов прямых донаторов.

При этом важнейшим условием успешности фототоксического эффекта является блокирование продукции эндогенного оксида азота после ФДТ. Транскрипция iNOS во многих раковых клетках регулируется субъединицей p65 NF-jB, которая активируется при катализируемом byp300 ацетилировании остатка K310. В клетках, подвергшихся фототоксическому стрессу белок бромодомена Brd4 стимулировал транскрипцию iNOS путем связывания с p65-acK310 [53, 54]. JQ1, фармакологический ингибитор Brd4 предотвращает взаимодействие с группами acK факторов транскрипции или гистонов, ингибируя продукцию индуцированной синтазы, что уже подтверждено в серии исследований, где данный препарат использовался вместе со стандартным комплексным противоопухолевым лечением [55, 56].

Таким образом, применение препаратов-донаторов оксида азота высокодозными курсами до процедуры фотодинамической терапии в сочетании с применением ингибитора iNOS после ФДТ позволяет значительно потенциировать эффект от ФДТ на всех стадиях злокачественного новообразования, и является перспективным и высоко безопасным методом лечения злокачественных новообразований.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Girotti A.W. Nitric Oxide-elicited Resistance to Antitumor Photodynamic Therapy via Inhibition of Membrane Free Radical-mediated Lipid Peroxidation. Photochem Photobiol. 2021; 97(4):653-663. doi: 10.1111/php.13373.

2. Pascale R.M., Peitta G., Simile M.M., Feo F. Alterations of Methionine Metabolism as Potential Targets for the Prevention and Therapy of Hepatocellular Carcinoma. Medicina (Kaunas). 2019; 55(6): 296.

3. Salimian Rizi B., Achreja A., Nagrath D. Nitric Oxide: The Forgotten Child of Tumor Metabolism. Trends Cancer. 2017; 3(9):659-672.

4. Khan F.H., Dervan E., Bhattacharyya D.D., McAuliffe J.D., Miranda K.M., Glynn S.A. The Role of Nitric Oxide in Cancer: Master Regulator or NOt? Int J Mol Sci. 2022; 21(24):9393.

5. Guo H., Wen Z., Yang S., Qi H. Association of p73 G4C14-A4T14 and p53 codon 72 polymorphism with cervical cancer in Chinese population. Indian J Cancer. 2021; 59(1):33-38. doi: 10.4103/ijc.IJC_538_19.

6. Choi B.M., Pae H.O., Jang S.I., Kim Y.M., Chung H.T. Nitric oxide as a pro-apoptotic as well as anti-apoptotic modulator. J Biochem Mol Biol. 2002; 11:116–126.

7. Ikeda A., Nagayama S., Sumazaki M., Konishi M., Fujii R., Saichi N., Muraoka S., Saigusa D., Shimada H., Sakai Y., Ueda K. Colorectal Cancer-Derived CAT1-Positive Extracellular Vesicles Alter Nitric Oxide Metabolism in Endothelial Cells and Promote Angiogenesis. Mol Cancer Res. 2021; 19(5):834-846. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-20-0827.

8. Ziche M., Morbidelli L. Nitric oxide and angiogenesis. J Neurooncol. 2000; 11:139-148.

9. Amy J. Burke, Francis J. S., Francis J. G., Sharon A. G. The yin and yang of nitric oxide in cancer progression. Carcinogenesis. 2013; 34(3): 503–512. https://doi.org/10.1093/carcin/bgt034

10. Ziche M., Morbidelli L., Masini E., Amerini S., Granger H.J., Maggi C.A., Geppetti P., Ledda F. Nitric oxide mediates angiogenesis in vivo and endothelial cell growth and migration in vitro

promoted by substance P. J. Clin. Invest. 1994; 94: 2036–2044.

11. Nguyen T., Brunson D., Crespi C.L., Penman B.W., Wishnok J.S., Tannebaum S.R. DNA damage and mutation in human cells exposed to nitric oxide in vitro. Proc Natl Acad Sci USA. 1992; 11:3030–3034.

12. Broholm H., Rubin I., Kruse A., Braendstrup O., Schmidt K., Skriver E.B., Lauritzen M. Nitric oxide synthase expression and enzymatic activity in human brain tumors. Clin Neuropathol. 2003; 11(6):273–281.

13. Shang Z.J., Li J.R., Li Z.B. Effects of exogenous nitric oxide on oral squamous cell carcinoma: an in vitro study. J Oral Maxillofac Surg. 2002; 11(8):905–910.

14. Shang Z.J., Li J.R. Expression of endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in oral squamous cell carcinoma: its correlation with angiogenesis and disease progression. J Oral Pathol Med. 2005; 11:134–139.

15. Li C., Lechner M., Lirk P., Rieder J. Inducible nitric oxide synthase (iNOS) in tumor biology: the two sides of the same coin. Semin Cancer Biol. 2005; 11:277–289.

16. Lepoivre M., Flaman J.M., Henry Y. Early loss of the tyrosyl radical in ribonucleotidereductase of adenocarcinoma cells producing nitric oxide. J Biol Chem. 1992; 11:22994–23000.

17. Kim M.Y. Nitric oxide triggers apoptosis in A375 human melanoma cells treated with capsaicin and resveratrol. Mol. Med. Report. 2012, 5:585–591.

18. Correia J.H., Rodrigues J.A., Pimenta, S., Dong T., Yang Z. Photodynamic Therapy Review: Principles, Photosensitizers, Applications, and Future Directions. Pharmaceutics. 2021, 13: 1332. https:// doi.org/10.3390/pharmaceutics13091332 (accessed on 10 June 2022)

19. Zhao B., He Y.Y. Recent advances in the prevention and treatment of skin cancer using photodynamic therapy. Expert Review of Anticancer Therapy. 2010; 10(11):1797–1809.

20. Jerjes W., Upile T., Akram S., Hopper C. The surgical palliation of advanced head and neck cancer using photodynamic therapy. Clinical Oncology. 2010; 22(9): 785–791.

21. Wildeman M.A., Nyst H.J., Karakullukcu B., Tan B.I. Photodynamic therapy in the therapy for recurrent/persistent nasopharyngeal cancer. Head & Neck Oncology. 2009: 1: article 40.

22. Chen M., Pennathur A., Luketich J.D. Role of photodynamic therapy in unresectable esophageal and lung cancer. Lasers in Surgery and Medicine. 2006: 38(5): 396–402.

23. Ducreux M., Cuhna A. Sa., Caramella C. et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015; 26: 56–68.

24. Yusuf T.E., Matthes K., Brugge W.R. EUS-guided photodynamic therapy with verteporfin for ablation of normal pancreatic tissue: a pilot study in a porcine model (with video). Gastrointestinal Endoscopy. 2008; 67(6): 957–961.

25. Leggett C.L., Gorospe E.C., Murad M.H., Montori V.M., Baron T.H., Wang K.K. Photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a comparative effectiveness systematic review and meta-analyses. Photodiagnosis Photodyn Ther. 2012; 9:189–195.

26. Lu Y., Liu L., Wu J.C., Bie L.K., Gong B. Efficacy and safety of photodynamic therapy for unresectable cholangiocarcinoma: a meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2015; 39:718–724.

27. Meier B., Caca K. Endoscopic and Photodynamic Therapy of Cholangiocarcinoma. ViscMed.2016;32(6):411-413.doi:10.1159/000453540

28. Jain S., Kockelbergh RC. The role of photodynamic diagnosis in the contemporary management of superficial bladder cancer. BJU Int. 2005; 96(1):17-21. doi: 10.1111/j.1464-410X.2004.05559.x. PMID: 15963113.

29. Lee C-N., Hsu R., Chen H., Wong T-W. Daylight Photodynamic Therapy: An Update. Molecules. 2020; 25(21):5195. https://doi.org/10.3390/molecules25215195

30. Rocha L.G.B. Development of a Novel Photosensitizer for Photodynamic Therapy of Cancer. Ph.D. Thesis, University of Coimbra, Coimbra, Portugal, 2015. 161p.

31. Fitzgerald F. Photodynamic Therapy (PDT): Principles, Mechanisms and Applications; Nova Science Publishers, Inc.: New York, NY, USA, 2017. 223 p.

32. Zhao X., Liu J, Fan J., Chao H., Peng X. Recent progress in photosensitizers for overcoming the challenges of photodynamic therapy: From molecular design to application. Chem. Soc. Rev. 2021; 50: 4185–4219.

33. Hamblin M.R.; Huang Y. Imaging in Photodynamic Therapy; Taylor & Francis Group: Boca Raton, FL, USA, 2017. 501 p.

34. Lee C.-N., Hsu R., Chen H., Wong T.-W. Daylight photodynamic therapy: An update. Molecules 2020; 25: 5195.

35. Soliman N., Sol V., Ouk T.-S., Thomas C.M., Gasser G. Encapsulation of a Ru(II) polypyridyl complex into polylactide nanoparticles for antimicrobial photodynamic therapy. Pharmaceutics. 2020; 12:961.

36. Giles N.M., Kumari S., Gang B.P., Yuen C.W., Billaud E.M., Giles G.I. The molecular design of S-nitrosothiols as photodynamic agents for controlled nitric oxide release. Chem Biol Drug. 2012; 11(3):471–478.

37. Padmaja S., Huie R.E. The reaction of nitric oxide withorganic peroxyl radicals. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1993; 195:539–544.

38. Bhowmick R., Girotti A.W. Cytoprotective induction ofnitric oxide synthase in a cellular model

of 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy. Free Radic. Biol. Med. 2010; 48:1296–1301.

39. Bhowmick R., Girotti A.W. Rapid upregulation of cyto-protective nitric oxide in breast tumor cells subjected to a photodynamic therapy-like oxidative challenge. Photochem. Photobiol. 2011; 87: 378–386.

40. Bhowmick R., Girotti A.W. Cytoprotective signalingassociated with nitric oxide upregulation in tumor cells subjected tophotodynamic therapy-like oxidative stress. Free Radic. Biol. Med. 2013; 57:39–48.

41. Choi B.M., Pae H.O., Jang S.I., Kim Y.M., Chung H.T. Nitric oxide as a pro-apoptotic as well as anti-apoptotic modulator. J Biochem Mol Biol. 2002; 11:116–126.

42. Aranda E., López-Pedrera C., De La Haba-Rodríguez J.R., Rodríguez-Ariza A. Nitric oxide and cancer: the emerging role of S nitrosylation. Curr Mol Med. 2012; 11:50–67.

43. Korde (Choudhari) S., Sridharan G., Gadbail A., Poornima V. Nitric oxide and oral cancer: A review. Oral Oncol. 2012; 11:475–483.

44. Singh S., Gupta A.K. Mini review nitric oxide: role in tumour biology and iNOS/NO-based anticancer therapies. Cancer Chemother Pharmacol. 2011; 11(6):1211–1224.

45. Huerta S., Chilka S., Bonavida B. Nitric oxide donors: novel cancer therapeutics (Review). Int J Oncol. 2008; 11:909–927.

46. Bonavida B., Baritaki S., Huerta-Yepez S., Vega M.I., Chatterjee D., Yeung K. Novel therapeutic applications of nitric oxide donors in cancer: roles in chemo- and immunosensitization to apoptosis and inhibition of metastases. Nitric oxide. 2008; 11(2):152–157.

47. Yasuda H., Yamaya M., Nakayama K., Sasaki T., Ebihara S., Kanda A., Asada M., Inoue D., Suzuki T., Okazaki T., Takahashi H., Yoshida M., Kaneta T., Ishizawa K., Yamanda S., Tomita N., Yamasaki M., Kikuchi A., Kubo H., Sasaki H. Randomized phase II trial comparing nitroglycerin plus vinorelbine and cisplatin with vinorelbine and cisplatin alone in previously untreated stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006; 11:688–694.

48. Yasuda H., Nakayama K., Watanabe M., Suzuki S., Fuji H., Okinaga S., Kanda A., Zayasu K., Sasaki T., Asada M., Suzuki T., Yoshida M., Yamanda S., Inoue D., Kaneta T., Kondo T., Takai Y., Sasaki H., Yanagihara K., Yamaya M. Nitroglycerin treatment may enhance chemosensitivity to docetaxel and carboplatin in patients with lung adenocarcinoma. Clin Cancer Res. 2006; 11:6748–6757.

49. Wang J., Teng Y., Hao Y., Oh-Lee J., Mohanty D.K. Preparation and properties of polyamines: part IIcontrolled and sustained release of nitric oxide (NO) from nitrosated polymers. Polym J. 2009; 11(9):715–725.

50. Friedman A.J., Han G., Navati M.S., Chacko M., Gunther L., Alfieri A., Friedman J.M. Sustained release nitric oxide releasing nanoparticles: characterization of a novel delivery platform based on nitrite containing hydrogel/glass composites. Nitric Oxide. 2008; 11(1):12–20.

51. Cabrales P., Han G., Roch C., Nacharaju P., Friedman A.J., Friedman J.M. Sustained release nitric oxide from long-lived circulating nanoparticles. Free Radical Bio Med. 2010; 11(4):530–538.

52. Marquele-Oliveira F., Santana D.C., Taveira S.F., Vermeulen D.M., de Oliveira A.R., da Silva R.S., Lopez R.F. Development of nitrosyl ruthenium complex-loaded lipid carriers for topical administration: improvement in skin stability and in nitric oxide release by visible light irradiation. J Pharm Biomed Anal. 2010; 11(4):843–851.

53. Fahey J. M., Korytowski W., Girotti A.W. Upstreamsignaling events leading to elevated production of pro-survival nitric oxide in photodynamically-challenged glioblastoma cells. FreeRadic. Biol. Med. 2019; 137(37): 45-67.

54. Fahey J.M., Stancill J.S., Smith B.C., Girotti A.W. Nitric oxide antagonism to glioblastoma photodynamic therapy andmitigation thereof by BET bromodomain inhibitor JQ1. J Biol.Chem. 2018; 293: 5345–5359

55. Filippakopoulos P., Knapp S. Targeting bromodomains:epigenetic readers of lysine acetylation.Nat. Rev. Drug Discov. 2014; 13:337–356.

56. Shu S., Polyak K. BET bromodomain proteins as cancertherapeutic targets.Cold Spring Harb Symp Quant Biol. 2016; 81:123–129.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Цеймах Александр Евгеньевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
E-mail: alevtsei@rambler.ru. Тел.: +8-909-504-45-47
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-1199-3699
Scopus Author ID: 57216871819
Web of Science Researcher ID: ACB-4622-2022

Информация об авторах

Олжаев Саяхат Таурбекович, кандидат медицинских наук, директор КГП на ПХВ, Алматинская региональная многопрофильная клиника.
050000, г. Алматы, Медеуский район, ул. Розы Багдановой, 69а
E-mail: s.olzhayev20@gmail.com. Тел.: +7-701-774-9999.
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-3312-323X

Лазарев Александр Федорович, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии

и лучевой терапии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
E-mail: lazarev@akzs.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1080-5294
Scopus Author ID: 36166916600

Шойхет Яков Нахманович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40
E-mail: starok100@mail.ru
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5253-4325
Scopus Author ID: 55913368500 Web of Science Researcher ID: L-7465-2015

Поступила в редакцию *04.07.2022*
Принята к публикации *13.08.2022*

Для цитирования: Цеймах А.Е., Олжаев С.Т., Лазарев А.Ф., Шойхет Я.Н. Влияние оксида азота на канцерогенез при проведении фотодинамической терапии. Обзор. *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 128-137.

Citation: Tseimakh A.E., Olzhayev S.T., Lazarev A.F., Shoykhet Ia.N. Influence of nitric oxide on carcinogenesis during photodynamic therapy. Review. *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 128-137. (In Russ.)

УДК 616.89-053.6
DOI 10.31684/25418475_2022_3_138

ПОГРАНИЧНЫЕ СОСТОЯНИЯ КАК ИНДИКАТОР В МОНИТОРИНГЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Стригин В.М., Вдовин В.М.

Резюме. *В обзоре научной литературы, выполненном с целью изучения концептуальных и методических подходов в мониторинге психического здоровья детей школьного возраста, установлено, что эта предметная область является практически значимой в педиатрии, школьной и университетской медицине вследствие сохраняющейся тенденции к росту психических и поведенческих расстройств к концу общеобразовательного обучения. На основании психологического тестирования и клинического интервьюирования обучающихся выделяется самостоятельная область профилактической и персонифицированной медицины, связанная с пограничными состояниями не психотического ряда: школьно-обусловленные дистресс реакции, акцентуации характера и психопатии, невротические расстройства астенического круга (обсессивно-фобические, истерические, эксплозивные). Научные подходы в оценке рисков здоровью детей к настоящему времени претерпели существенные усложнения в тех областях знаний, которые используются в методологии анализа здоровья детей через диалектическое единство биологического и социального. Сюда можно отнести методы возрастной оценки благополучия школьного обучения, оценку качества жизни, оценку роли личностных черт характера, цифровизацию индивидуального и популяционного мониторинга здоровья детей и подростков. Международная классификация функционирования и здоровья детей и подростков (МКФ-ДП) систематизирует междисциплинарное взаимодействие в проблеме сохранения здоровья обучающихся.*

Ключевые слова: *здоровье детей и подростков, пограничные состояния, школьно-обусловленные расстройства, психическое здоровье детей.*

BORDERLINE STATES AS AN INDICATOR IN MONITORING OF CHILD AND ADOLESCENT MENTAL HEALTH (LITERATURE REVIEW)

Altai State Medical University, Barnaul

Strigin V.M., Vdovin V.M.

Abstract. *In the review of scientific literature carried out to study conceptual and methodological approaches to monitoring the mental health of school-aged children, it was found that this subject area is practically significant in pediatrics, school and university medicine because of the continuing trend toward an increase in mental and behavioral disorders by the end of general education. Based on psychological testing and clinical interviewing of the students, an independent field of preventive and personalized medicine is identified which is associated with borderline states of a nonpsychotic series: school-related distress reactions, the accentuation of personality traits and psychopathy, neurotic disorders of the asthenic sphere (obsessive-phobic, hysterical, and explosive). Scientific approaches to assess children's health risks have now undergone significant complications in those areas of knowledge that are used in the methodology of analyzing children's health through the dialectical unity of the biological and the social. It includes methods of age-related evaluation of well-being in school education, assessment of the quality of life, an assessment of the role of personal traits, the digitalization of individual and population monitoring of child and adolescent health. The International Classification of Functioning and Health of Children and Adolescents (ICF-CA) systematizes interdisciplinary interaction with the concern of student health preservation.*

Keywords: *health of children and adolescents, borderline states, school-related disorders, child mental health.*

Актуальное значение для педиатрии, как производная Международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ-11), имеет Международная классификация функционирования и ограничений жизнедеятельности и здоровья: версия дети и подростки (МКФ-ДП) [1]. В терминах МКФ-ДП ребенок не рассматривается как носитель диагноза, а принимается как субъект со всеми своими способностями и ограничениями, нуждающийся в адекватной поддержке. МКФ-ДП является важным методологическим междисциплинарным инстру-

ментом в формировании социокультурного феномена «здоровье», «здоровый образ жизни», в создании междисциплинарной инфраструктуры профилактической медицины [2, 3, 4, 5]. Специалистам этих отраслей необходим унифицированный глоссарий, общепринятые показатели здоровья, и показатели, связанные со здоровьем, составляющими благополучие и качество жизни. МКФ-ДП является логической матрицей в практической оценке индивидуальных черт характера и личности, паттернов поведения у детей в возрасте 0-18 лет. В работе с МКФ-ДП по оценке здоровья детей, ключевым термином в классификации выступает «функционирование» как связующее звено между частью I (составляющими функционирования) и составляющими части II, связанных со здоровьем – «факторы окружающей среды» и «личностные факторы», по которым стоит задача разработать индикаторы и критерии для национальной системы здравоохранения, соответствующих культурным и научным традициям страны.

В данной публикации авторы изложили концептуальные и практические разработки в РФ по контекстовому домену МКФ-ДП «личностные факторы» психологического здоровья обучающихся в образовательных организациях. Поиск публикаций, представленных в информационных базах данных РИНЦ, Медлайн, Киберленинка, в период за 2000-2021 гг. проводился по ключевым словам «здоровье детей и подростков», «психическое здоровье детей и подростков». В анализе использованы классификации ВОЗ [3], доклады Европейского бюро ВОЗ [1], материалы РОШУМЗ, научного центра здоровья детей МЗ РФ. Критериями включения в обзор являлись наличие проблемы психического и психологического здоровья, клинические диагнозы, результаты интервьюирования и анкетирования. Объектами наблюдения в изученных источниках были дети и подростки в возрасте 7-18 лет. Критерии исключения: возраст за пределами 7-18 лет, дети центров для детей, оставшихся без попечения родителей.

Обоснование. МКФ-ДП состоит из двух частей [1]. Первая часть включает функционирование и ограничение жизнедеятельности на уровне организма, в частности, состояние его структур и функций, а также адаптивном поведении (активность и участие). Вторая часть охватывает контекстовые факторы: окружающую среду и личностные факторы. Окружающая среда влияет на все составляющие функционирования и ограничение жизнедеятельности. Ее компоненты систематизированы по принципу «ближайший круг» и факторы общего окружения (рис. 1).

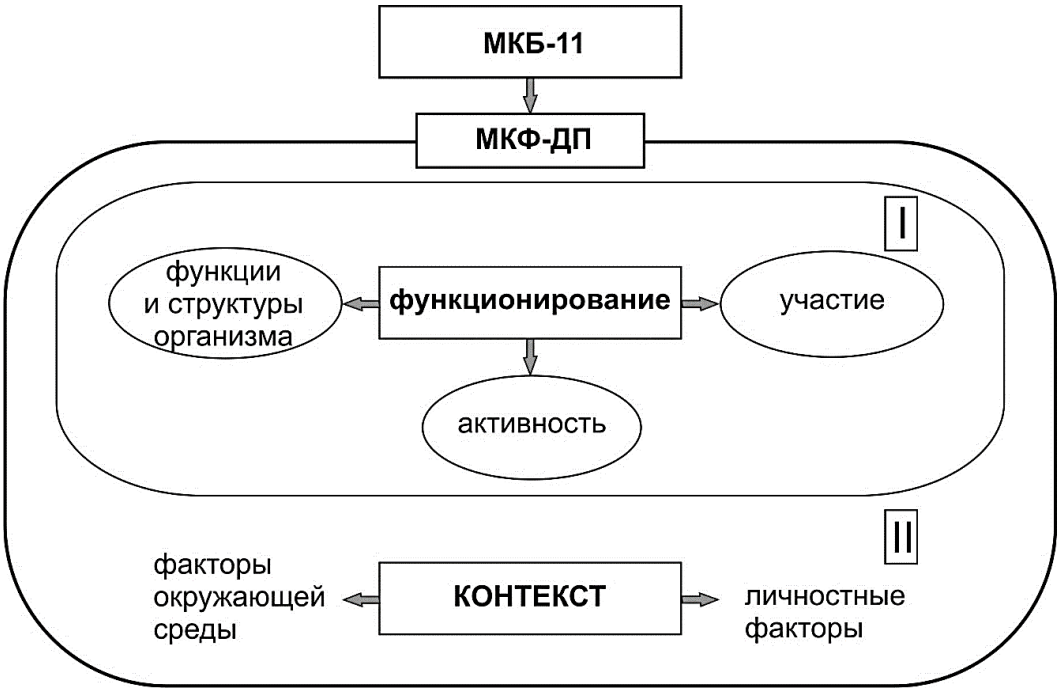


Рисунок 1. Структурные разделы МКФ-ДП
Условные обозначения по МКФ-ДП: составляющая I – функционирование; составляющая II – контекст здоровья: личностные факторы и окружающая среда.

«Функционирование» – ключевой нововведенный термин в МКБ-11 (гл. 6), используется также в первом разделе МКФ-ДП как общий термин для функций, включая психические. Он обозначает позитивный аспект взаимодействия индивида и контекстовых факторов.

«Активность» – выполнение задачи или действия индивидом, характеризует индивидуальные элементы функционирования.

«Участие» – включение в типичные виды деятельности, соответствующие данному возрасту. Термин подчеркивает социальную и психологическую мотивацию индивида к деятельности.

Вторая часть (составляющие контекст) характеризует влияние на здоровье факторов внешней среды и личностных факторов. Составляющая «факторы окружающей среды» включает 5 доменов, касающихся оценки природных условий, продуктов и технологий, поддержку со стороны других людей. Составляющая «личностные факторы» входящие в контекстовые, включают возраст, пол, социальный статус, жизненный опыт, другие личностные атрибуты индивида. Они не классифицируются в МКФ-ДП из-за больших национальных вариаций. В логической модели МКФ-ДП выделяется домен здоровья и его параметры (табл. 1), из которых факторы контекста второй части должны быть детализированы в терминах национального здравоохранения.

Таблица 1

Домен здоровья в логической модели МКФ-ДП

	Часть I. Функционирование и ограничение жизнедеятельности		**Часть II. Факторы контекста**	
Домен	Функции и структуры организма.	Сферы жизнедеятельности (задачи действия).	Внешнее влияние на функционирование и ограничение жизнедеятельности.	Внутреннее влияние на функционирование и ограничение жизнедеятельности.
Параметры	Изменения функционирования организма (физиологические). Изменения структуры организма (анатомические).	Потенциальные способности выполнения задачи в стандартных условиях. Реализация – выполнение задач в реальной жизненной ситуации.	Облегчающее или затрудняющее влияние физической, социальной среды, мира отношений и установок.	Влияние свойств личности.

Проблемы функционирования в МКФ-ДП по составляющим «активность и участие», а также «структура и функция» обозначаются термином «нарушение». В это понятие включено нарушение структур тела/или снижение, или утрата функций тела. Термин «ограничение» (или задержка) определяет ограничение активности и участия в жизненных ситуациях. Ограничение квалифицируется двумя определителями (потенциальная способность и реализация), полученными из стандартных популяционных нормативных таблиц в процентных величинах.

В части I домены параметров «активность и участие» составлены в одном списке, отражающим базовые потребности личности, определителями являются «реализация» и «потенциальные способности». Результаты фиксируются с помощью валидизированного опросника. Эта часть сопряжена с популяционным исследованием, в котором критерии степени ограничения оцениваются по стандартизованным статистическим показателям. Опыт работы свидетельствует, что оценка по составляющим МКФ-ДП успешна в возрастном периоде: 3-5 лет, 6-12 лет и 13-18 лет.

Психическое здоровье представляет собой широкую группу психических состояний, значительно отличающихся друг от друга по признакам устойчивости, социальной адаптации, определяемых конституцией и личностью человека. В пограничные состояния объединены не резко выраженные психические расстройства, граничащие с состоянием здоровья, и отделяющие его от собственно патологических психических проявлений, имеющих значительные отклонения от нормы [6,7,8,9]. Пограничные состояния не являются промежуточными фазами или стадиями психозов. Они входят в группу патологических проявлений, имеющих в клиническом выражении свое начало, динамику, исход, связанных с психической формой расстройства, имеющих общие черты: преобладание невротического уровня расстройств на всем протяжении, связь с вегетативными дисфункциями, нарушение ночного сна, соматическими проявлениями. Выраженная декомпенсация психического состояния отводится психическим факторам, органической предиспозиции – минимальной дисфункции мозговых систем, способствующих болезненным проявлениям [3,6]. К пограничным психическим расстройствам относятся варианты невротических реакций, реактивные состояния, личностные расстройства, акцентуации характера, психопатии, дезадаптация, психопатоподобные нарушения при соматических, неврологических расстройствах. Клиническая характеристика расстройств представлена в таблице 2.

Таблица 2

Домены психических состояний, граничащих со здоровьем

Расстройство	Характеристика	Источник
Акцентуация характера у детей - крайний вариант нормы, при котором отдельные черты характера чрезвычайно усилены, появляется избирательная уязвимость к отдельным психогенным воздействиям (locus minoris) при высокой устойчивости к другим. К наиболее частым типам относятся шизоидный (19%) и эпилептоидный (38 %).	Автор выделяет скрытую и явную акцентуацию. Явная акцентуация распознается при внимательном наблюдении родителей, учителей по взаимодействию со сверстниками. Социальная дезадаптация проявляется в пубертатном периоде через транзиторные не психотические девиации поведения, деликвентность, алкоголизацию, суицид. Варианты акцентуации для подросткового возраста: истероидный, психастенический, эпилептоидный, гипертимный, шизоидный, лабильный, сенситивный. Астения, психастения характерны почти для всех вариантов, рассматриваются как типовой патологический процесс (по горизонтали и вертикали) в личностных расстройствах.	[7]
Пограничные состояния – это понятие, характеризующее не резко выраженные психические нарушения, граничащие с состоянием здоровья и отделяющих его от собственно патологических психических проявлений.	Заметное отклонение от нормы, не являются начальной стадией основных психозов. Группу объединяют признаки: невротический уровень на всем протяжении, взаимосвязь с вегетативными дисфункциями, связь с личностными типологическими особенностями, критическое отношение к своему состоянию, незначительная дезадаптация.	[6]
Системные (пограничные) субклинические расстройства	Расстройства функционирования. Их градацию в терминах адаптации для клинической практики целесообразно различать по типам: тотальная дезадаптация во всех сферах (работа, семья, социум), в которые индивид привносит заметный дистресс; парциальную (в одной сфере); состояние психической напряженности с повышением функции (передовик производства). Переход форм дезадаптации к клинике в виде выраженного астенического, аффективного и других расстройств (глава 6А00 МКБ-11).	[8]
Принимаются варианты пограничных расстройств	Астенический (включая неврастенические и обсессивно-фобические расстройства), истерические, эксплозивные.	[9, 6]
Биологические радикалы психики-самые малые клинически изолируемые конституциональные элементы. Чем лучше они очерчены, тем ближе мы подходим к роли генотипа. Патологическая конституция формируется из разных комбинаций радикалов.	Радикал отвечает требованию: Представляет максимально простое психическое явление. Клинический фенотип должен быть представлен наследственно-биологической единицей и составлять органический симптом или синдром, имеющий определенное отношение конкретной мозговой генетике. Другие авторы в психический биологический радикал включают конституционально-неврологическое содержание.	[9]
Психопатии-психический облик индивида не подвергается существенным изменениям в течение длительного периода жизни, сопровождается устойчивой социальной дезадаптацией.	Акцентуация характера - подготовленная почва для психопатий. Формируются под влиянием тяжелых психических травм в детстве, родовых травм. В развитии приобретенных психопатий играет важную роль воспитание, средовые факторы. Психопатии заостряются в подростковом возрасте (побеги из дома, аутоагрессия), связаны с типом характера. Типы психопатий: истерический, возбудимый, тормозной. Психопатии способствуют задержке волевой деятельности при нормальном интеллекте.	[7, 6, 8]

Научные основы оценки риска здоровью детей за последние 20-25 лет отражают общую тенденцию к усложнению в тех областях знаний, достижения которых используются в методологии анализа психического здоровья. В этом ключе один из принципов в оценке пограничных состояний состоит в том, что клинический анализ в детской психопатологии, включая пограничные состояния, является основным методом диагностики, базируется на единстве биологического и социального в процессе формирования личности. Опосредованность биологического социальным может быть на разных уровнях, в разные периоды онтогенеза. Биологическая составляющая (ось), как сложная биологическая система, состоит из подсистем: личность, характер, эмоции (темперамент), физиологические механизмы, функция нейронов и их констилляция, метаболизм медиаторов нервной системы. Главным термином в иерархии является личность [8,9]. Социальная составляющая разрабатывается психологами в русле концепции «психологическое благополучие» [10], которое формируется в онтогенезе на четырех уровнях жизнедеятельности: биологическом, социально-педагогическом, социально-культурном, духовно-практическом, в виде внутренних установок самоконтроля и саморазвития (сознательных и бессознательных).

Качество жизни предложено как многомерная модель социального благополучия. В педиатрии термин рассматривается как медицинский индикатор здоровья и его детерминанта. Качество жизни ребенка представляет собой интегральную характеристику физического, психологического и социального функционирования здорового или больного ребенка. Она основана на его субъективном восприятии и/или субъективном восприятии родителей, а также ближайшего окружения [11]. Многомерность определения заключается в том, что охватывает все сферы жизнедеятельности – физическую, психическую, социальную, а качество жизни отражает, что функционирование не связано с заболеванием. Качество жизни логически связано с понятием «здоровье», имплементированного в научно-практическую медицину уставом ВОЗ в 1948 г.

«Здоровье – состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов» [12]. В определении ВОЗ заложено три важных элемента здоровья: физическое здоровье, духовный комфорт, социальное благополучие. Здесь ключевой термин «благополучие», объединяет разные научно-практические сферы, проявляется и как состояние, и как процесс, составляет континуум с состоянием «здоровье» [12]. Маркеры континуума заложены в первую и вторую части МКФ-ДП. Понятие «здоровье» по ВОЗ выступает как результат, что не вполне соответствует принципу онтогенеза (ноогенеза). В исследованиях по проблеме «Адаптация» коллективы институтов СО АМН СССР обосновали понятие «здоровье» следующим образом: «Здоровье индивида есть динамическое состояние, процесс сохранения и развития его биологических, физиологических и психических функций, оптимальной трудоспособности, социальной активности при максимальной продолжительности жизни» [13]. Дефиниция описывает прогрессивную изменяемость во времени соматических и психических систем «психического и психологического здоровья». Его атрибут – это самоконтроль и саморазвитие, условия функционирования в сообществе, что и определяет качество жизни. В РФ предложена модель психологического благополучия для работающей сельской и городской молодежи [14]. Модель основана на понимании психологических механизмов личностной трансформации объективных условий в субъективные переживания, позволяет сопоставить психологические категории качества жизни и благополучия как комплексные зависимые. Модель характеризует интегральную оценку жизни в соответствии с предикторами, входящими в структуру личностного психологического ресурса: а) базисных убеждений; б) самоорганизации; в) самодетерминации; г) рефлексивности. В модели качество жизни рассматривается как зависимая переменная (по факторному анализу) в экономике, здравоохранении, социологии, психологии, в теории и практике государственного управления, что отражает междисциплинарный характер в постановке задач в проблеме сохранения здоровья.

Заключение

Насущная задача современности в здоровьесбережении детей – семейная, трудовая, школьная реадаптация выраженных форм акцентуаций характера и психопатий, которые встречаются у подростков в разных формах (до 15-17%). Они являются причиной отсрочки от службы в армии в 18% по г. Барнаулу (собственные данные по призыву 2018 г.), а у взрослых в 3-5% случаев [7]. Мониторинг здоровья детей и факторов риска на постоянной основе отводится отделению медицинской помощи обучающимся (ОМПО) в образовательных учреждениях, регламент и методическое обеспечение которых подробно разработаны [3,15,16,17]. Индикаторами здоровья являются благополучие и качество жизни, как критерий для госструктур, поскольку получен в результате анкетирования населения по шкалам субъективного стресса и шкалам психического благополучия. Научно-практическое междисциплинарное

взаимодействие по этой проблеме возможно в контексте МКФ-ДП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Международная классификация функционирования, ограничений жизнедеятельности и здоровья детей и подростков: МКФ-ДП. М.: ФГБУ ФБ МСЗ Минтруда России. 2016. Доступно по: https://xn----7sbbah cmgafaski8a2afibqaixke4dxd.xn--p1ai/load/ medicinskaja-statistika/mezhdunarodnaja_ klassifikacija_funkcionirovanija_ogranichenij_ zhiznedejatelnosti_i_zdorovja_detej_i_ podrostkov_mkf_dp/5-1-0-49 (Ссылка активна на 10.08.2022).

2. Гуськов И.А., Болина Л.В., Выгонская Г.В., Пожарская Е.Н., Чаусова Л.К. Единое информационное пространство Ростовской области. Инновационное направление развития здоровьесберегающей деятельности в регионарной системе образования. Известия Южного федерального университета. Педагогические науки. 2015; 9: 21-28.

3. Донцов В.И., Крутько В.Н. Здоровьесбережение как современное направление профилактической медицины. Вестник восстановительной медицины. 2016; 1: 2-8.

4. Цибульсов А.П., Атмайкина О.В., Уткина Л.И. Формирование здорового образа жизни – актуальная и неотложная задача отечественного здравоохранения. Медицинский альманах. 2017; 2: 10-13.

5. Писарева А.Н. Образ жизни и поведенческие факторы риска формирования здоровья школьников. Медицинский альманах. 2017; 2: 49-52.

6. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. Учебное пособие. Изд. 3. Переработанное: СПБ, 2000: 496.

7. Личко А.Е. Психопатии и акцентуация характера у подростка. Л.: Медицина, 1977: 208.

8. Семичов С.Б. Предболезненные психические расстройства. Л.: Медицина, 1987: 184.

9. Ушаков Г.К. Пограничные нервно-психические расстройства. Второе издание, дополненное и переработанное. М.: Медицина, 1987: 304.

10. Воронина А.В. Проблема психического здоровья и благополучие человека: обзор концепций и опыт структурно-уровневого анализа. Сибирский психологический журнал. 2005; 21: 142-147.

11. Новик А.А., Ионова Т.И. Исследование качества жизни в педиатрии. Второе издание, переработанное, дополненное. М.: РАЕН, 2013: 163.

12. Доклад о состоянии здравоохранения в Европе 2012. Курс на благополучие. ВОЗ. Европейское регионарное бюро. Копенгаген, 2012: 163. Доступно по: https://apps.who.int/iris/handle/10665/326382 (Ссылка активна на 10.08.2022).

13. Казначеев В.П. Теория и практика экологии. Новосибирск. 1983: 283.

14. Бохан Т.Г., Голажинский Э.В., Терехина О.В., Ульянович А.Л., Богомаз С.А. Личностные детерминанты субъективного качества жизни работающей сельской и городской молодежи. Сибирский психологический журнал. 2020; 77: 68-89.

15. Кучма В.Р. Руководство по гигиене детей и подростков, медицинскому обеспечению обучающихся в образовательных организациях. Издание 2-е, дополненное, Т. 1, НМИЦ Здоровье детей Минздрава России, 2019: 491.

16. Кучма В.Р. Модель организации медицинской помощи обучающимся. Российский педиатрический журнал. 2014; 6: 40-44.

17. Косенкова О.И., Макарова В.И. Проблема качества жизни в современной медицине. Экология человека. 2007; 11: 29-34.

References

1. International Classification of Functioning, Disability and Health of Children and Adolescents: ICF-DP. Moscow: FGBU FB MSH of the Ministry of Labor of Russia; 2016. Available at: https://xn----7sbbahcmgafaski8a2afibqaixke4dxd.xn--p1ai/load/medicinskaja-statistika/mezhdunarodnaja_klassifikacija_funkcionirovanija_ogranichenij_zhiznedejatelnosti_i_zdorovja_detej_i_podrostkov_mkf_dp/5-1-0-49 (Link active as of 10.08.2022).

2. Guskov I.A., Bolina L.V., Vygonskaya G.V., Pozharskaya E.N., Chausova L.K. Unified Infarm Space of Rostov Oblast. Innovative direction for the development of health-saving activities in the regional system of education. Proceedings of the Southern Federal University. Pedagogical sciences. 2015; 9: 21-28.

3. Dontsov V.I., Krutko V.N. Zdorovesberezhenie as a modern direction of preventive medicine. Bulletin of regenerative medicine. 2016; 1: 2-8.

4. Tsibulsov A.P., Atmaykina O.V., Utkina L.I. Formation of a healthy lifestyle - an urgent and immediate task of domestic health care. Medical Almanac. 2017; 2: 10-13.

5. Pisareva A.N. Lifestyle and behavioral risk factors of health formation of schoolchildren. Medical Almanac. 2017; 2: 49-52.

6. Aleksandrovsky Y.A. Borderline mental disorders. Textbook. Ed. 3. Revised: SPB, 2000: 496.

7. Lichko A.E. Psychopathy and accentuation of character in the adolescent. L.: Medicine, 1977: 208.

8. Semichov S.B. Pre-disease mental disorders. L.: Medicine, 1987: 184.

9. Ushakov G.K. Borderline neuropsychiatric disorders. Second edition, revised and supplemented. M.: Medicine, 1987: 304.

10. Voronina A.V. The problem of mental health and human well-being: a review of concepts and the experience of structural-level analysis. Siberian Psychological Journal. 2005; 21: 142-147.

11. Novik A.A., Ionova T.I. The study of quality of life in pediatrics. Second edition, revised, supplemented. M.: RAEN, 2013: 163.

12. Report on the state of health in Europe 2012. The course to well-being. WHO. European Regional Office. Copenhagen. 2012: 163. Available at: https://apps.who.int/iris/handle/10665/326382 (Link active as of 10.08.2022).

13. Kaznacheev V.P. Theory and practice of ecology. Novosibirsk, 1983: 283.

14. Bohan T.G., Golazhinsky E.V., Terekhina O.V., Ulyanovich A.L., Bogomaz S.A. Personal determinants of subjective quality of life of working rural and urban youth. Siberian Psychological Journal. 2020; 77: 68-89.

15. Kuchma V.R. Guidelines for the hygiene of children and adolescents, medical support for students in educational organizations. Edition 2nd, supplemented, Vol. 1, NIC Children's Health of the Ministry of Health of Russia, 2019: 491.

16. Kuchma V.R. Model of organization of medical care for students. Russian Pediatric Journal. 2014; 6: 40-44.

17. Kosenkova O.I., Makarova V.I. The problem of quality of life in modern medicine. Human Ecology. 2007; 11: 29-34.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Стригин Владимир Митрофанович**,** к.м.н., доцент, доцент кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.
E-mail: strigin-38@mail.ru
Тел.: 8-962-806-96-53
E-library SPIN: 1350-9809, ORCID ID: 0000-0002-5364-2985

Информация об авторах

Вдовин Вячеслав Михайлович**,** к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул
E-mail: erytrab@gmail.com
E-library SPIN: 5885-4504, ORCID ID: 0000-0002-4606-3627,
Researcher ID: B-4400-2019

Поступила в редакцию *03.08.2022*
Принята к публикации *02.09.2022*

Для цитирования: Стригин В.М., Вдовин В.М. Пограничные состояния как индикатор в мониторинге психического здоровья детей и подростков (обзор литературы). *Бюллетень медицинской науки.* 2022;3(27): 138-144.

Citation: Strigin V.M., Vdovin V.M. Borderline states as an indicator in monitoring of child and adolescent mental health (Literature review). *Bulletin of Medical Science*. 2022;3(27): 138-144. (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. Подрисуночные подписи даются на отдельном листе с обозначением фамилии автора и названия статьи, с указанием номера рисунка, с объяснением значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. Особые требования автора по размещению рисунков учитываются при верстке при их обозначении в макете.

10. Таблицы должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Оформляются таблицы аналогично рисункам.

11. Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. «Введение», 2. «Цель исследования»; 3. «Материал и методы»; 4. «Результаты»; 5. «Обсуждение»; 6. «Выводы» или «Заключение». Возможно объединение 4-го и 5-го разделов в один, т. е. «Результаты и обсуждение». Во «Введении» приводится краткое изложение сути проблемы. «Цель (и) работы» содержит 2-3 предложения, ясно и четко ее формулирующие. Возможно использование дробления цели на задачи. В этом случае раздел обозначают как «Цели и задачи». «Материал и методы» включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, количество и характеристику пациентов с разбивкой их по полу и возрасту, с указанием средних вели-

чин. Обязательно указывается принцип разбиения на группы пациентов, а также дизайн исследования. Если исследование было рандомизированным, указывается принцип рандомизации. Данный раздел должен содержать максимальную информацию, что необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ. В конце раздела «Материал и методы» выделяется подраздел «Обработка данных», в котором подробно указывается, какими методами обработки данных пользовался автор. Средние величины приводятся в виде M+σ, где M – среднее арифметическое, *σ* – среднеквадратичное отклонение. В тексте статьи и в таблицах при указании достоверности желательно приводить полное значение p (p=..., а не p<....). Коэффициенты корреляции приводить только с указанием их достоверности, т.е. со значением p, например (r=0,435; p=0,006).

12. Список литературы должен быть 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