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*
Павлова Наталия Григорьевна *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*
Неймарк Александр Израилевич, *доктор медицинских наук, профессор*
Кульчавеня Екатерина Валерьевна, *доктор медицинских наук, профессор*
Курбаналиев Ринат Маратович, *доктор медицинских наук, доцент*

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 – 28.12.2022 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*
Pavlova Natalia Grigorievna *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*
Neimark Alexander Izrailevich, *Doctor of Medical Sciences, Professor*
Kulchavenya Ekaterina Valerievna, *Doctor of Medical Sciences, Professor*
Kurbanaliev Rinat Maratovich, *Doctor of Medical Sciences, Associate 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: 28.12.2022.

СОДЕРЖАНИЕ

Оригинальные статьи

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА КРОВИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ
Ровда Ю.И., Дорохов Н.А., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А., Малюга О.М., Зенченко О.А., Пономарёв В.С., Голых Л.С. 5

ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМ ОСЛОЖНЕНИЯМ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ
Титяев И.И., Тихонов И.В., Неймарк А.И., Андреев С.С., Удалов К.В., Касьянов Д.С., Форофонтова Е.Б. 13

КЛИНИКО-ДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19
Шереметьева И.И., Строганов А.Е., Трунова Ю.А., Плотников А.В., Кулешова Е.О., Субботин Е.А. 20

ВЛИЯНИЕ ЛОКАЛЬНОЙ И СИСТЕМНОЙ ФОТОДИНАМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ ПАЛЛИАТИВНОГО ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
Цеймах А.Е., Штофин С.Г., Лазарев А.Ф., Куртуков В.А., Теплухин В.Н., Секержинская Е.Л., Шойхет Я.Н., Цеймах М.Е. 27

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ КОМАНДНОГО ТРЕНИНГА НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННОМУ РЕБЕНКУ ПРИ УРГЕНТНЫХ СОСТОЯНИЯХ В АКУШЕРСТВЕ
Черкасова Т.М., Кравцов И.В., Кравцова Е.С., Гуревич Н.Л., Казанина А.Б. 34

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ОСАНКИ НА ФОНЕ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
Метальников А.И., Строзенко Л.А., Кулишова Т.В., Субботин Е.А., Грибова Г.В., Лескова С.С. 42

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПУТЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ
Долгова Н.С., Яворская С.Д., Михалев Е.В., Кореновский Ю.В., Сузопов Е.В., Жарикова Г.В., Дмитриенко К.В. 50

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ
Матусевич Е.М., Юрьев С.Ю. 58

Клинические наблюдения

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ОПЕРАЦИИ ТРАНСЪЮГУЛЯРНОГО ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (ТИПС) У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННОЙ ФОРМОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА УРАЛОМ
Цеймах Е.А., Шиповский В.Н., Губаренко Е.Ю., Арутюнова А.К., Парфенова И.Н., Забадаева О.Б., Савеленок И.Д. 66

СТАНДАРТНАЯ БЕЗДРЕНАЖНАЯ НЕФРОЛИТОТРИПСИЯ ПРИ КОРАЛЛОВИДНЫХ КАМНЯХ ПОЧЕК (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)
Бережной А.Г., Дунаевская С.С., Ершов А.В. 77

ВАРИАНТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ГИРШПРУНГА С ФОРМИРОВАНИЕМ ТАЗОВОГО ТОНКОКИШЕЧНОГО РЕЗЕРВУАРА В МОДИФИКАЦИИ DOUBLE TRACK
Атрощенко А.О., Ганов Д.И., Маркушин Л.И., Ганова Т.Д., Колыгин А.В. 84

Экспериментальные и клинические исследования

ПАРАПРОСТАТИЧЕСКОЕ ВЕНОЗНОЕ ПОЛНОКРОВИЕ, ВЛИЯНИЕ НА ПРОСТАТУ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ. КЛИНИКО - ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
Рудченко Н.В., Ахметов Д.С., Иванов А.И., Мозговой С.И., Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Левданский Е.Г., Нургалеева А.И. 94

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ОДНОКРАТНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ПО ЗАВЕРШЕНИИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИИ И КУРСОВОГО ПРИЕМА АНТИГИПОКСАНТА
Лисина С.В., Шахматов И.И., Блажко А.А., Вдовин В.М. *103*

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВИ КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЭКСТРАКТА ИЗ ПАНТОВ МАРАЛА «АКВАПАНТЫ»
Авхименко В.А., Абдулкина Н.Г., Тонкошкурова А.В., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г. *109*

Обзоры

COVID-19 ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)
Галанин В.В., Демко И.В., Бахтина В.И., Гордо А.А., Белоногов Д.В., Кочергина Е.С. *116*

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И МИГРЕНЬ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ
Антропова О.Н., Пархоменко Е.В., Осипова И.В., Маркина И.Л. *128*

ИЗМЕНЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19
Шамсиева С.Р., Моллаева Н.Р. *133*

Память

К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ КИСЕЛЁВА ВАЛЕРИЯ ИВАНОВИЧА 143
ПАМЯТИ УЧИТЕЛЯ. БРУСЕНЦОВ ИВАН ГРИГОРЬЕВИЧ 145

Требования к публикациям в научном журнале «Бюллетень медицинской науки» 147

УДК 616-018.2-053.2:616.153.478.6
DOI 10.31684/25418475-2022-4-5

ИЗМЕНЕНИЕ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА КРОВИ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ

[1]Кемеровский государственный медицинский университет, г. Кемерово (КемГМУ)
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова 22а
[2]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40

Ровда Ю.И.[1], Дорохов Н.А.[2], Скударнов Е.В.[2], Строзенко Л.А.[2], Малюга О.М.[2], Зенченко О.А.[2], Пономарёв В.С.[2], Голых Л.С.[2]

Резюме

Введение. *Повышение уровня гомоцистеина крови имеет повреждающее влияние на эндотелий. В свою очередь состояние эндотелия, структура сосуда зависит от стромальной составляющей, которая подвержена генетически детерминированным нарушениям в структуре коллагена в составе синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). Жалобы на кровоточивость у детей довольно часто сопровождают синдром НДСТ. Нами была поставлена задача проанализировать уровень гомоцистеина и возможное его влияние на гемостаз у детей с НДСТ.*

Цель исследования: *определить изменение уровня гомоцистеина крови у детей с НДСТ.*

Материалы и методы*. Нами обследовано 210 детей, обратившихся к гематологу на приём. Пациенты были разделены на следующие группы: группа (I) – 58 детей с диагностированной при первичном обследовании НДСТ; вторая группа (II) – 152 ребенка без выявленных при обследовании клинических признаков НДСТ (группа контроля). Исследовали уровень гомоцистеина крови.*

Результаты*. Повышение уровня гомоцистеина в крови у детей отмечено в 46% в обеих группах, с сильной прямой зависимостью концентрации гомоцистеина крови с уровнем активности фактора фон Виллебранда (vWF) у детей с НДСТ.*

Заключение*. Была обнаружена гипергомоцистеинемия (ГГЦ) у половины обследованных, при этом у детей с НДСТ гипергомоцистеинемия (ГГЦ) имела сильную, прямую взаимосвязь с уровнем активности vWF. Таким образом, ГГЦ ввиду своего влияния на эндотелий сосудов, должна быть дополнительно исследована и учтена при ведении больного, особенно с синдромом НДСТ.*

Ключевые слова: *недифференцированная дисплазия соединительной ткани, дети, гомоцистеин.*

CHANGES IN THE LEVEL OF BLOOD HOMOCYSTEIN ON THE BACKGROUND OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN CHILDREN

[1]Kemerovo State Medical University, Kemerovo (KemSMU)
650056, Kemerovo, Voroshilova str. 22a
[2]Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)
656038, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave. 40

Rovda Yu.I.[1], Dorokhov N.A.[2], Skudarnov E.V.[2], Strozenko L.A.[2], Malyuga O.M.[2], Zenchenko O.A.[2], Ponomarev V.S.[2], Golyh L.S.[2]

Abstract

Introduction. *An increase in the level of blood homocystein has a damaging effect on the endothelium. In turn, the state of the endothelium, the structure of the vessel depends on the stromal component, which is subject to genetically determined disorders in the structure of collagen as part of the syndrome of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD). Complaints of bleeding in children often accompany UCTD syndrome. We set the task of analyzing the level of homocystein and its possible effect on hemostasis in children with UCTD.*

The purpose of the study*: to determine the change in the level of blood homocysteine in children with UCTD.*

Materials and methods. *We examined 210 children who applied to a hematologist for an appointment. Further, we divided the patients into the following groups: group (I) - 58 children diagnosed during the initial examination of UCTD; the second group (II) - 152 children without clinical signs of UCTD identified during the examination (control group). The level of homocysteine in the blood was studied.*

Results*. An increase in the level of homocysteine in the blood in children was noted in 46% in both groups, with a strong direct relationship between the concentration of homocysteine in the blood and the level of von Willebrand factor (vWF) activity in children with UCTD.*

Conclusion. *Hyperhomocysteinemia (HHC) was found in half of the examined, while in children with UCTD,*

hyperhomocysteinemia (HHC) had a strong, direct relationship with the level of vWF activity. Thus, HHC due to its effect on the vascular endothelium, should be further investigated and considered in the management of a patient, particularly with UCTD syndrome.
Keywords: *undifferentiated connective tissue dysplasia, children, homocysteine*

Введение

На сегодняшний день учёными принято выделять дифференцированную и недифференцированную формы дисплазии соединительной ткани. Определено, что недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) характеризуется набором фенотипических проявлений, не характерных ни для одной из дифференцированных форм [1–4].

На современном этапе авторами продолжается изучение влияния НДСТ на проявление большого количества заболеваний [5, 6, 7, 9], в том числе на артериальную гипертензию, развитие опухолевого процесса. В то же время работы, характеризующие нарушения в метаболизме гомоцистеина у детей с НДСТ, являются единичными. Многие авторы в научных трудах уделяют большое внимание ДСТ и НДСТ, это связано также с высокой частотой встречаемости отдельных проявлений дисплазии, комбинаций её признаков в популяции [11, 12]. Нами проанализированы исследования, отражающие изменения концентрации гомоцистеина крови у детей с различными типами геморрагического синдрома [13, 14], который также может расцениваться как критерий НДСТ, в том числе при нарушениях агрегационных функций тромбоцитов. Однако уровень гомоцистеина у детей с НДСТ на сегодняшний день изучен, по нашему мнению, не достаточно [15, 16].

Цель исследования: определить уровень гомоцистеина крови у детей на фоне НДСТ.

Материалы и методы

На базе детского консультативно-диагностического центра (Барнаул) проведено обследование 210 детей в возрасте от 1 до 17 лет.

Критерии включения: отсутствие заболеваний и приёма лекарственных средств, влияющих на концентрацию гомоцистеина крови; возраст от 1 до 17 лет; информированное добровольное согласие официальных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст 18 лет и более; наличие состояний, влияющих на уровень гомоцистеина; отказ официальных представителей ребенка от участия в исследовании.

Детям проводили осмотр, сбор жалоб, анамнеза, оценивали внешние и висцеральные признаки НДСТ [17]. Также в обследование включали клинический анализ крови, проводилось исследование системы коагуляционного и тромбоцитарного (агрегацию тромбоцитов с адреналином, коллагеном, АДФ, ристомицином) звеньев гемостаза. Измеряли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) [18]; активность фактора Виллебранда (vWF); определяли уровень гомоцистеина крови.

Статистическую обработку данных проводили при помощи прикладных программ Statistica 6.1. Анализ полученных данных осуществляли методами вариационной статистики с вычислением стандартной ошибки среднего (m), средних величин (M), межквартильного интервала [Q_{25}; Q_{75}], медианы (Me), показателя статистически значимых различий при сравнении между группами (p). Значимость различий показателей, при нормальном распределении, анализировали с помощью t-критерия Стьюдента. Для анализа полуколичественных показателей использовали двусторонний критерий Фишера. Различия сравниваемых величин считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления корреляционных связей рассчитывали коэффициент корреляции (r).

Результаты

Характеристика детей по возрасту и полу представлена на рисунке 1.

Среди обследованных нами детей в возрасте 1-3 лет и в возрастной подгруппе 4-6 лет значимо мальчики преобладали. По данным рисунка 1 возрастная подгруппа пациентов от 7-17 лет по полу статистически значимых различий не имела. Установлено, что возрастная группа детей от 7-17 лет была статистически значимо более многочисленна.

Таким образом, в среднем возраст детей в нашем исследовании составил 9,12 ± 4,84 года, средний возраст мальчиков – 8,71 ± 5,04 лет, средний возраст девочек – 9,63 ± 4,54 года.

Установлено, что на приём к гематологу наиболее часто обращались дети в возрасте 7-17 лет.

При анализе структуры жалоб, обратившихся к гематологу детей, выявлено, что максимальное количество обращений на приём к гематологу чаще связано с геморрагическим синдромом - 90%, гиперпластическим синдромом (лимфаденопатия, спленомегалия) - 7% и другими - 3%.

Таким образом, нами установлено, что в структуре жалоб, обратившихся к гематологу пациентов, чаще других встречался геморрагический синдром, среди которого отмечены носовые кровотечения - 41%, дисменорея - 6%, экхимозы - 30%.

Далее по результатам обследования нами проведен анализ наличия фенотипических проявлений НДСТ у всех обследованных детей. Использовались рекомендации, учитывающие данные внешних, а также висцеральных фенотипических признаков НДСТ, которые регистрировались в баллах. Значимой суммой баллов для диагностики у ребёнка НДСТ по внешним признакам считалось – 12; по висцеральным признакам вовлечение трёх и более разных систем органов регистрировалось в баллах, где сумма более 20 баллов считалась диагностически значимой для НДСТ [18]. По результатам обследования, в зависимости от диагностированного синдрома НДСТ сформировано 2 группы: первая группа (I) составила 58 детей с клинически установленной НДСТ; вторая группа (группа II-контрольная) – 152 ребенка без клинически подтвержденной НДСТ.

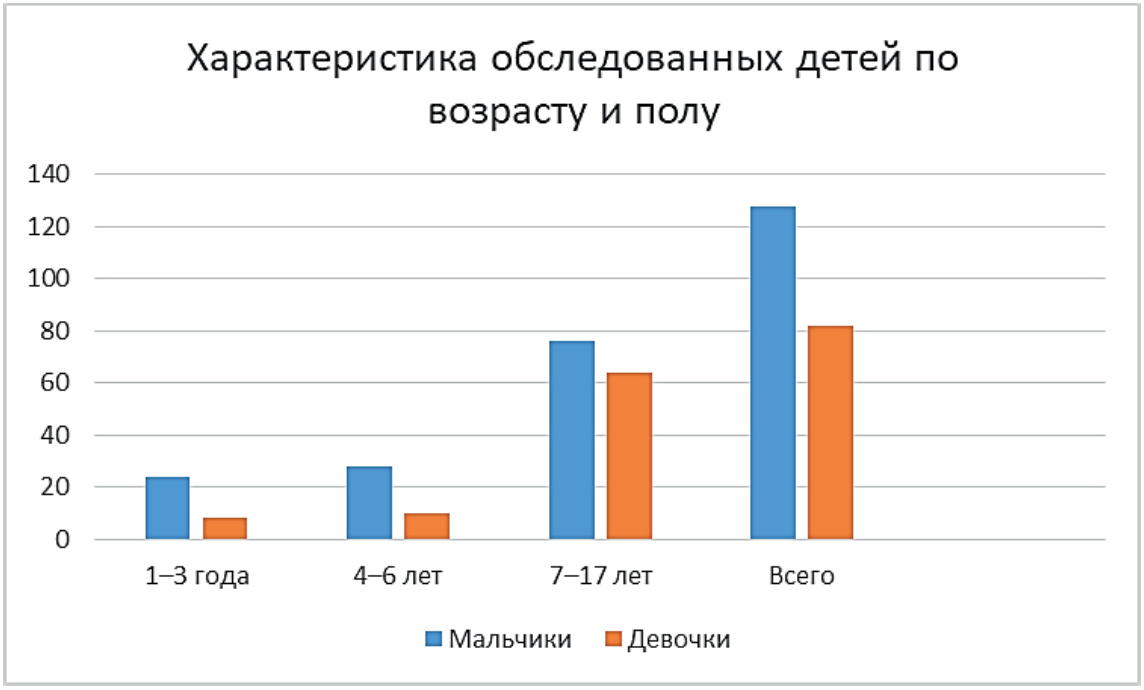


Рисунок 1. Характеристика обследованных детей по возрасту и полу

В структуре признаков НДСТ часто встречались: нестабильность шейного отдела позвоночника, патологическая извитость сосудов, малые аномалии сердца. Результаты анализа групп по возрастному и половому составу представлены на рисунках 2 и 3.

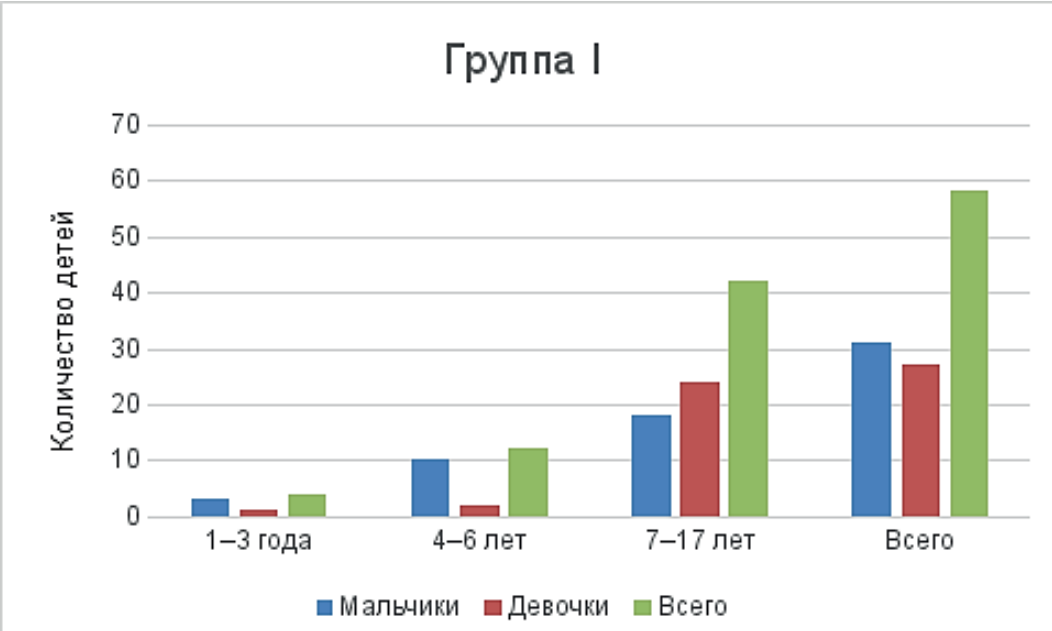


Рисунок 2. Характеристика обследованных I группы по возрасту и полу

Установлено, что наиболее часто в первой группе, в подгруппе в возрасте от 4 до 6 лет преобладали мальчики. Также, отмеченные в группе детей с НДСТ (группа I) жалобы преимущественно на кровоточивость, статистически достоверных различий по половому признаку не имели, это может указывать на уравнивание проявлений кровоточивости у девочек и у мальчиков с НДСТ.

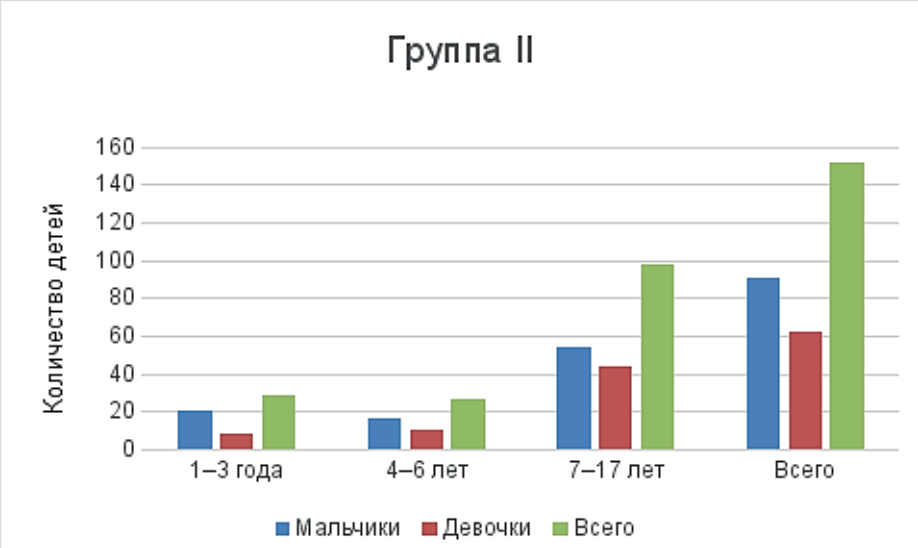


Рисунок 3. Характеристика обследованных II группы по возрасту и полу

Установлено, что среди обследованных детей преобладали пациенты в возрасте 7-17 лет. В контрольной группе статистически значимо преобладали мальчики.

Структура геморрагического синдрома представлена в таблице 1.

Таблица 1

Структура клинических проявлений кровоточивости у обследованных пациентов

Группа	Группа I (n = 52)	Группа II (n = 158)
Экхимозы, петехии n (%)	41 (78,87)	69 (43,66) #
Носовые кровотечения, n (%)	12 (23,06)	27 (17,08) #
Носовые кровотечения с двух сторон, n (%)	36 (69,22)	65 (41,13) #
Дисменорея n (%)*	17 (32,68) #	11 (6,95)

Примечание: # p <0,05 – различия статистически значимы между I и II группами; * данный признак проанализирован у девочек в возрасте от 12 лет.

При анализе данных таблицы выявлено, что кровоточивость у детей с НДСТ отмечена в большей степени, чем у контрольной группы детей.

При анализе показателей системы гемостаза у детей обследованных групп были получены следующие данные (табл. 2).

Таблица 2

Показатели гемостаза у обследованных групп

Группа	Группа I **(n = 52)**	Группа II **(n = 158)**
Гипокоагуляция по АЧТВ, n (%)	16 (30,71)*	21 (13,40)
Снижение активности vWF, n (%)	32 (61,40)	109 (68,80)
Снижение агрегации тромбоцитов, n (%)	42 (80,66)*	98 (62,01)

Примечание: *p <0,05 – различия статистически значимы между исследуемыми группами; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; vWF – фактор фон Виллебранда.

При сравнении показателей гемостаза у детей первой группы гипокоагуляция по АЧТВ отмечена в 30,71% случаев, снижение агрегационной функции тромбоцитов – в 80,66%. Изменение активности vWF регистрировалось более, чем в 60% исследуемых всех групп и статистически значимых различий не имело. Таким образом, снижение коагуляционной активности по АЧТВ и снижение агрегационных функций тромбоцитов выявлены в большей степени у детей с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.

Согласно проведенному исследованию агрегационной функции тромбоцитов с различными индукторами (табл. 3) у всех групп пациентов, нарушение тромбоцитарной агрегации выявлены с такими индукторами как адреналин, коллаген, АДФ и, в меньшей степени, ристомицин. Установлено, что достоверно чаще снижение агрегации тромбоцитов регистрировалось у группы пациентов с НДСТ.

Таблица 3

Агрегация тромбоцитов у обследованных групп

Группа	Группа I (n = 52)	Группа II (n = 158)
Снижение агрегации с адреналином, n (%)	45 (86,51)*	103 (65,21)
Снижение агрегации с АДФ, n (%)	44 (84,62)*	103 (65,21)
Снижение агрегации с коллагеном, n (%)	41 (78,83)	123 (77,83)
Снижение агрегации с ристомицином, n (%)	14 (26,91)	40 (25,32)

Примечание: *p <0,05 – различия статистически значимы между группами

При исследовании уровня гомоцистеина крови и изменений со стороны показателей гемостаза, нами был проведен анализ корреляционных связей. Показательные данные были получены между активностью vWF и уровнем гомоцистеина крови. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4

Изменение уровня гомоцистеина крови и активности vWF у обследованных групп

Группа	Группа I (n = 52) Me [Q_{25}; Q_{75}]	Группа II (n = 158) Me [Q_{25}; Q_{75}]	p
Изменение уровня гомоцистеина, n (%)	24 (46,21) 10 [7,4–12,7]	73 (46,21) 8 [7,8–9,8]	> 0,05
Изменение активности фактора фон Виллебранда, n (%)	32 (61,53) 68 [61–74]	109 (68,92) 66 [60–71]	> 0,05
r*	0,56	0,11	

Примечание: p – значимость различий между группами; *- коэффициент корреляции - r.

По данным таблицы можно констатировать, что повышение уровня гомоцистеина у детей выявлено в 46,21%, причём как в группе с наличием НДСТ, так и без неё. Таким образом, нами отмечена высокая частота встречаемости повышенной кровоточивости и нарушений в системе гемостаза у детей с ГТЦ, что может свидетельствовать о сопряженности клинических проявлений повышенной кровоточивости и уровня гомоцистеина.

При анализе корреляции между изменениями гемостаза и уровнем гомоцистеина крови, установлена прямая сильная связь ГЦ с активностью фактора фон Виллебранда у детей с НДСТ (r = 0,56; p <0,05). На этом основании можно предположить о влиянии повреждающего действия на эндотелий гомоцистеина при наличии у пациента НДСТ. Таким образом, НДСТ часто проявляется повышенной кровоточивостью и высоким риском развития заболеваний, связанных с патологией сердечно-сосудистой системы, в том числе при высокой частоте встречаемости ГТЦ и выраженным патологическим воздействием его на эндотелий сосудов.

Обсуждение

При анализе литературных данных установлено, что уровень гомоцистеина у детей при наличии НДСТ достаточно изучен не был. Есть работы, показывающие риск развития тромботического события у пациентов с НДСТ, однако учитывая, что гомоцистеин способен опосредо-

ванно, через повреждение эндотелия вызывать тромботические проявления, был поставлен первый вопрос - уровень гомоцистеина у пациентов с НДСТ. Однако, по данным нашего исследования, повышенный уровень гомоцистеина часто наблюдается у людей с НДСТ и без неё, но с жалобами на повышенную кровоточивость по микроциркуляторному типу. Встречаются работы отечественных авторов, характеризующие нарушение конечного этапа свёртывания крови у детей с НДСТ [8]. В ряде исследований показано, что тромбоцитопатии являются признаками дисплазии соединительной ткани [1, 8]. Таким образом, нами был поставлен второй вопрос - каковы различия в показателях гемостаза у детей с НДСТ и без неё, особенно в зависимости от уровня гомоцистеина крови? По результатам нашего исследования удалось показать возможное влияние НДСТ на агрегационные функции тромбоцитов и на коагуляционное звено по АЧТВ тесту. Также при исследовании показателей гемостаза, отмечена сильная прямая зависимость между активностью фактора фон Виллебранда и уровнем гомоцистеина у детей с НДСТ, в связи с чем предполагается возможное влияние гомоцистеина на сосудистую стенку у пациентов с НДСТ в большей степени, чем без неё. Дисплазия соединительной ткани является фактором риска развития тромботического события, в том числе и из-за высокой степени влияния гомоцистеина на активность ф. Виллебранда, который также может быть критерием поражения эндотелия.

Заключение

Уровень гомоцистеина часто повышен у пациентов как с НДСТ, так и без неё. Среди всех обратившихся пациентов на приём к гематологу, большинство предъявляли жалобы на повышенную кровоточивость, что может свидетельствовать о сопряженности геморрагического синдрома с уровнем гомоцистеина. Таким образом, нами показано повышение уровня гомоцистеина в крови у половины пациентов исследуемых групп, также выявлена прямая сильная взаимосвязь между уровнем гомоцистеина крови и активностью фактора фон Виллебранда, что может свидетельствовать о большем повреждающем влиянии гомоцистеина на эндотелий в группе пациентов с НДСТ, в связи с чем возможно более раннее развитие тромботического события при совпадении факторов ГТЦ и НДСТ.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Педиатр. 2016; 7(2): 5–39. DOI: 10.17816/PED725-39.

2. Земцовский Э.В. Диспластические фенотипы. Диспластическое сердце. Санкт-Петербург: Издательство Ольга, 2007. 80 с.

3. Земцовский Э.В., Анастасьева В.Г., Белан Ю.Б. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 8(6 S5): 2-24.

4. Тышкевич О.С., Кравченко Е.Н. Дисплазия соединительной ткани - актуальная проблема современного акушерства. Обзор литературы. Мать и дитя в Кузбассе. 2014; 3(58): 4–8.

5. Калмыкова А.С., Федько Н.А., Калмыкова В.С. и др. Клинико-функциональная характеристика бронхообструктивного синдрома у детей с дисплазией соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019; 14(1–1): 88–90. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14057.

6. Миняйлова Н.Н., Шишкова Ю.Н., Ровда Ю.И. Гипергомоцистеинемия у детей с избыточным жироотложением как фактор, сопряженный с инсулинорезистентностью и кардиальным риском. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2017; 96(3): 39-47. DOI 10.24110/0031-403X-2017-96-3-39-47. EDN YOSPHV.

7. Елыкомов В.А., Номоконова Е.А., Ефремушкина А.А. Тромботические события и состояние тромботической готовности у пациентов с ишемической болезнью сердца. Бюллетень медицинской науки. 2018; 3(11): 53-57. DOI 10.31684/2541-8475.2018.3(11).53-57. EDN YARADJ.

8. Арсентьев В.Г., Пшеничная К.И., Суворова А.В., Шабалов Н.П. Клинические и патогенетические аспекты нарушений в системе гемостаза при дисплазиях соединительной ткани у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2009; 87(4): 134–9.

9. Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Строзенко Л.А. и др. Патология гемостаза у детей с ювенильным ревматоидным артритом на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Тромбоз, гемостаз и реология. 2016; (3): 30–3.

10. Кудинова Е.Г., Момот А.П. Наследственные нарушения соединительной ткани и семейный рак: есть ли взаимосвязь? Архивъ внутренней медицины. 2015; 4(24): 25–30. DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-4-25-30.

11. Арсентьев В.Г., Баранов В.С., Шабалов Н.П. Наследственные заболевания соединительной ткани как конституциональная причина полиорганных нарушений у детей. СПб.: СпецЛит, 2014. 188 с.

12. Pepmueller P.H., Lindsley C.B., Cassidy J.T. Mixed connective tissue disease and undifferentiated connective tissue disease. In: Textbook of rheumatology. Eds. J.T. Cassidy,

R.E. Petty, R.M. Laxer, C.B. Lindsley. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. 448–57.

13. Строзенко Л.А., Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф. и др. Распределение протромботических полиморфизмов у детей с микроциркуляторным типом кровоточивости на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Российский педиатрический журнал. 2020; 23(2): 85–94. DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-2-85-94.

14. Свирин П.В., Вдовин В.В., Суханова Г.А. и др. Факторы патологического тромбообразования у детей и подростков с тромбозами, не связанными с катетеризацией сосудов. Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2009; 87(4): 73–8.

15. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби, 2008. 650 с.

16. Hildebrand B., Battafarano D.F. Undifferentiated connective-tissue disease. Medscape. 2021. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/334482-overview.

17. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. Вестник Ивановской медицинской академии. 2014; 19(3): 5–11.

18. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Издание 3-е. М.: Ньюдиамед, 2008. 292 с.

References

1. Abbakumova L.N., Arsentiev V.G., Gnusaev S.F. et al. Hereditary and multifactorial connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines. Pediatr. 2016; 7(2): 5-39. DOI: 10.17816/PED725-39. (In Russ.)

2. Zemtsovsky E.V. Dysplastic phenotypes. Dysplastic heart. St. Petersburg: Olga Publishing House, 2007. 80 p. (In Russ.)

3. Zemtsovsky E.V., Anastasieva V.G., Belan Y.B. et al. Hereditary connective tissue disorders. Russian guidelines. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009; 8(6 S5): 2-24. (In Russ.)

4. Tyshkevich O.S., Kravchenko E.N. Connective tissue dysplasia - an urgent problem of modern obstetrics. Review of the literature. Mother and Child in Kuzbass. 2014; 3(58): 4-8. (In Russ.)

5. Kalmykova A.S., Fedko N.A., Kalmykova V.S. et al. Clinical and functional characteristics of bronchoobstructive syndrome in children with connective tissue dysplasia. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2019; 14(1-1): 88-90. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14057. (In Russ.)

6. Minyailova N.N., Shishkova Y.N., Rovda Y.I. Hyperhomocysteinemia in children with excessive fat deposition as a factor associated with insulin resistance and cardiac risk. Pediatrics. Journal of the M.D. G.N. Speransky. 2017; 96(3): 39-47. DOI 10.24110/0031-403X-2017-96-3-39-47. EDN YOSPHV. (In Russ.)

7. Elykomov V.A., Nomokonova E.A., Efremushkina A.A. Thrombotic events and thrombotic readiness status in patients with coronary heart disease. Bulletin of medical science. 2018; 3(11): 53-57. DOI 10.31684/2541-8475.2018.3(11).53-57. EDN YARADJ. (In Russ.)

8. Arsentyev V.G., Pshenichnaya K.I., Suvorova A.V., Shabalov N.P. Clinical and pathogenetic aspects of disorders in the hemostasis system in connective tissue dysplasia in children. Pediatrics. Journal named after G.N. Speran. G.N. Speransky. 2009; 87(4): 134-9. (In Russ.)

9. Skudarnov E.V., Lobanov Y.F., Strozenko L.A. et al. Haemostasis pathology in children with juvenile rheumatoid arthritis against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. Thrombosis, hemostasis, and rheology. 2016; (3): 30-3. (In Russ.)

10. Kudinova E.G., Momot A.P. Hereditary connective tissue disorders and familial cancer: is there a relationship? Archives of Internal Medicine. 2015; 4(24): 25-30. DOI: 10.20514/2226-6704-2015-0-4-25-30. (In Russ.)

11. Arsentyev V.G., Baranov V.S., Shabalov N.P. Hereditary connective tissue diseases as a constitutional cause of multiple organ disorders in children. St. Petersburg: SpetsLit, 2014. 188 p. (In Russ.)

12. Pepmueller P.H., Lindsley C.B., Cassidy J.T. Mixed connective tissue disease and undifferentiated connective tissue disease. In: Textbook of rheumatology. Eds. J.T. Cassidy, R.E. Petty, R.M. Laxer, C.B. Lindsley. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. 448–57.

13. Strozenko L.A., Skudarnov E.V., Lobanov Y.F. et al. Distribution of prothrombotic polymorphisms in children with microcirculatory bleeding type against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia. The Russian Journal of Pediatrics. 2020; 23(2): 85-94. DOI: 10.18821/1560-9561-2020-23-2-85-94. (In Russ.)

14. Svirin P.V., Vdovin V.V., Sukhanova G.A. et al. Factors of pathological thrombosis in children and adolescents with thrombosis unrelated to vascular catheterization. Pediatrics. G.N. Speransky Journal. 2009; 87(4): 73-8. (In Russ.)

15. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Guidelines for physicians. Saint-Petersburg: Elbi, 2008. 650 c. (In Russ.)

16. Hildebrand B., Battafarano D.F. Undifferentiated connective-tissue disease. Medscape. 2021. Available at: https://emedicine.medscape.com/article/334482-overview.

17. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Connective tissue dysplasia: the path to diagnosis. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2014; 19(3): 5-11. (In Russ.)

18. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders. Vol. 3. Moscow: Newdiamed, 2008. 292 c. (In Russ.)

Контактные данные
Автор, ответственный за переписку: Дорохов Николай Алексеевич, к.м.н., заведующий кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40
E-mail: nik-dorokhov@mail.ru. Тел.: 89835495887
https://orcid.org/0000-0002-3823-6276.

Информация об авторах
Ровда Юрий Иванович, д.м.н, профессор кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово
https://orcid.org/0000-0001-8310-5868

Скударнов Евгений Васильевич, д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.
https://orcid.org/0000-0003-3727-5481
Scopus: 57215586130
Researcher ID ABU-6616-2022

Строзенко Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней, директор Института педиатрии ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.
https://orcid.org/0000-0002-8586-1330

Малюга Ольга Михайловна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.
https://orcid.org/0000-0002-6919-7687
Scopus:57210749029
Researcher ID ACM-9079-2022

Зенченко Олеся Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.
https://orcid.org/0000-0003-3624-1669
Scopus: 57210743809
Researcher ID ABY-9412-2022

Пономарёв Виктор Сергеевич, ассистент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.
https://orcid.org/0000-0002-7794-8129

Голых Лидия Сергеевна, врач-ординатор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.
https://orcid.org/ 0000-0001-5356-4553

Contact information
Corresponding author: Dorokhov Nikolay Alekseevich, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Faculty Pediatrics, ASMU, Barnaul.
656038, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave 40.
E-mail: nik-dorokhov@mail.ru Tel.: 89835495887
https://orcid.org/0000-0002-3823-6276.

Author information
Rovda Yuri Ivanovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics and Neonatology, KemSMU, Russia
https://orcid.org/0000-0001-8310-5868

Skudarnov Evgeny Vasilievich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pediatrics, ASMU, Barnaul.
https://orcid.org/0000-0003-3727-5481
Scopus: 57215586130
Researcher ID ABU-6616-2022

Strozenko Lyudmila Anatolievna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases, Director of Institute of Pediatrics, ASMU, Barnaul.
https://orcid.org/0000-0002-8586-1330

Malyuga Olga Mikhailovna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics, ASMU, Barnaul.
https://orcid.org/0000-0002-6919-7687
Scopus: 57210749029
Researcher ID ACM-9079-2022

Zenchenko Olesya Alekseevna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Pediatrics, ASMU, Barnaul.
https://orcid.org/0000-0003-3624-1669
Scopus: 57210743809
Researcher ID ABY-9412-2022

Ponomarev Victor Sergeevich, Assistant of the Department of Faculty Pediatrics, ASMU, Barnaul.
https://orcid.org/0000-0002-7794-8129
Golyh Lydia Sergeevna, Resident Physician, Department of Faculty Pediatrics, ASMU, Barnaul.
https://orcid.org/ 0000-0001-5356-4553

Поступила в редакцию 16.09.2022
Принята к публикации 27.10.2022

Для цитирования: Ровда Ю.И., Дорохов Н.А., Скударнов Е.В., Строзенко Л.А., Малюга О.М., Зенченко О.А., Пономарёв В.С., Голых Л.С. Изменение уровня гомоцистеина крови на фоне дисплазии соединительной ткани у детей. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 5-12.

Citation: Rovda Yu.I., Dorokhov N.A., Skudarnov E.V., Strozenko L.A., Malyuga O.M., Zenchenko O.A., Ponomarev V.S., Golyh L.S. Changes in the level of blood homocystein on the background of connective tissue dysplasia in children. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 5-12. (In Russ.)

УДК 616.61-006.04-005.6-005.7
DOI 10.31684/25418475-2022-4-13

ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ВЕНОЗНЫМ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИМ ОСЛОЖНЕНИЯМ ПРИ РАКЕ ПОЧКИ

[1]Городская клиническая больница № 1, г. Новосибирск
630047, РФ, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6
[2]Алтайский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Барнаул (АГМУ)
656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40
[3]ООО «Хеликс Алтай», г. Барнаул
656067, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Сергея Ускова, д. 33

Титяев И.И.[1], Тихонов И.В.[3], Неймарк А.И.[2], Андреев С.С.[1], Удалов К.В.[1], Касьянов Д.С.[1], Форофонтова Е.Б.[1]

Резюме.
Введение. *Почечно-клеточный рак (ПКР) стремительно захватывает лидирующие позиции в структуре злокачественных заболеваний, занимая по темпам прироста в России первое место среди онкологической патологии. При этом для онкологических больных высок риск тромбоэмболических осложнений.*
Цель *исследования:* ***изучить отдельные факторы коагуляционного гемостаза у больных раком почки в раннем послеоперационном периоде.***
Материалы и методы. *В исследование включены 121 больной с подтвержденным диагнозом ПКР, оперированных в онкоурологическом отделении за период 2015-2019гг., у которых в ближайшем послеоперационном периоде изучалась система гемостаза по нескольким стандартным показателям.*
Результаты. *Выявлена склонность к тромбообразованию у данной категории больных, что может привести к смерти от интеркуррентной причины. Выделен маркер воспаления фибриноген, показывающий степень повреждения ткани единственной, оставшейся после нефрэктомии почки.*
Заключение. *В онкоурологической практике хирургические вмешательства на почке у лиц пожилого возраста сопровождаются высоким риском послеоперационных тромбозов. В связи с этим актуальным представляется не только решение вопроса профилактики тромбоэмболических осложнений после хирургического лечения ПКР, но и поиск эффективных способов контроля гемостаза.*
Ключевые слова: *почечно-клеточный рак, предрасположенность к тромбообразованию, медикаментозная тромбопрофилактика.*

PREDISPOSITION TO VENOUS THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN RENAL CANCER

[1]City Clinical Hospital No.1, Novosibirsk, Russia
630047, RF, Novosibirsk, Zalessky st. 6
[2]Altai State Medical University, Ministry of Health Care of Russian Federation, Barnaul, Russia
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave. 40
[3]Helix Altai LLC, Barnaul
656067, RF, Altai Krai, Barnaul, Sergey Uskov str., 33

Tityaev I.I.[1], Tikhonov I.V.[3], Neimark A.I.[2], Andreev S.S.[1], Udalov K.V.[1], Kasyanov D.S.[1], Forofontova E.B.[1]

Abstract
Introduction. *Renal cell cancer (RCC) promptly takes the leading positions in the structure of malignant diseases, occupying the first place among oncological pathologies in Russia according to the growth rate. The risk of thromboembolic complications for cancer patients is high.*
The investigation aimed to study some factors of the coagulation hemostasis in the patients with kidney cancer in the early postoperative period.
Materials and methods. *The study included 121 patients with a confirmed diagnosis of RCC operated in the oncourology department during the period 2015-2019 in whom the hemostasis system was studied in the immediate postoperative period according to several standard indices.*
Results. *The predisposition to thrombosis in this category of patients was revealed, which can lead to death from an intercurrent cause. Fibrinogen, an inflammatory marker showing the degree of tissue damage of the only kidney left after nephrectomy, was isolated.*
Conclusion. *In oncourological practice, renal surgery in elderly patients is accompanied by a high risk of postoperative thrombosis. Therefore, it seems urgent not only to solve the problem of prophylaxis of thromboembolic*

complications after surgical treatment of RCC but also to search for effective ways of hemostasis control.
Keywords: *renal cell cancer, predisposition to thrombosis, drug thromboprophylaxis.*

Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) – онкоурологическое заболевание, распространенность которого в популяции растет. Рак почки занимает 15 место в структуре онкологических заболеваний, при ежегодной динамике 403,3 тыс. случаев, при этом смертность регистрируется в 175,1 тыс. случаев, составляя 2,0% среди всех умерших [1]. Необходимо отметить, что по темпу прироста в структуре онкопатологии заболеваемость ПКР занимает первое место в России, составляя 7,8 на 100 тысяч у женщин и 14,0 на 100 тысяч у мужчин [1,2,3,4].

Как известно, тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) у онкоурологических больных являются второй по частоте причиной смерти [5], так как противоопухолевое лечение носит достаточно агрессивный характер, комбинируя хирургический, медикаментозный и лучевой методы [6,7]. По результатам сравнительного исследования коллег из Швейцарии определено, что риск тромбоэмболических событий в виде тромбоза глубоких вен (ТГВ) в послеоперационном периоде у онкологических больных увеличивается в 2-3 раза, а риск развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) в 6,7 раза относительно пациентов без опухоли [6].

Причины гиперкоагуляционных сдвигов при онкопатологии многообразны. Так, например, опухолевые клетки экспрессируют в высоком титре тканевой фактор и раковый прокоагулянт (цистеиновая транспептидаза), инициируя процесс тромбообразования. Запущенный каскад активации коагуляционного звена гемостаза приводит к избыточному образованию тромбина, увеличивая риск тромбообразования. Необходимо отметить, что здоровая неопухолевая ткань также может экспрессировать проакулянтные факторы в ответ на инвазию опухоли. В настоящее время определено, что решающая роль в активации каскада коагуляции у пациентов с онкологическим процессом принадлежит моноцитам, тромбоцитам и тканевым макрофагам [8,9]. Активация сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного звеньев системы гемостаза реализуется отложением фибрина вокруг опухолевых клеток, что с одной стороны направлено на ограничение опухолевого процесса, с другой, формируется матрица, определяющая процесс неоангиогенеза, инвазии и роста опухоли [10]. Кроме того, рядом исследователей показано, что гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза, можно рассматривать не только как фактор риска тромбоэмболических осложнений, но и как показатель, свидетельствующий об агрессивности опухоли [11]. Таким образом, изучение отдельных показателей системы гемостаза у больных почечно-клеточным раком и систематизация выявленных сдвигов, позволит улучшить тактику предоперационного и послеоперационного ведения.

Цель исследования**:** изучить отдельные факторы коагуляционного гемостаза у больных раком почки в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы

Проведено одноцентровое ретроспективное исследование на базе отделений урологии и онкоурологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1». Для сравнительного анализа использованы клинические данные и результаты хирургического лечения 121 больного с подтвержденным диагнозом «рак почки» за период с 2015 по 2019 гг. В когорту исследования включено 75 мужчин и 46 женщин в возрасте от 39 до 76 лет (средний возраст 59,0 ± 10,8 года). Критерием исключения из исследования являлись заболевания, сопряженные с возможными гиперкоагуляционными сдвигами (декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, острые инфекционные процессы, аутоиммунные заболевания и т.д.).

Стадирование ПКР осуществлялось в соответствии с классификацией TNM (UICC, 8-й пересмотр, 2017г.). I-я стадия pT1N0M0 была выявлена в 49% случаев, II-я стадия pT2N0M0 – в 30%, III-я стадия pT3aN0M0 в 18% и pT3aN1M0 встречалась редко (в 3 % случаев). Пациенты с IV стадией почечно-клеточного рака в исследование не включались. Хирургические вмешательства больным были предприняты с учетом стадии онкологического заболевания, распространенности опухоли, сопутствующей патологии, возраста больных.

В контрольную группу вошли 28 практически здоровых доноров (17 мужчин и 11 женщин) в возрасте от 36 до 63 лет (медиана – 51,4±6,6 лет). Группы больных были сопоставимы по возрасту, гендерному составу и времени наблюдения.

Анализу подлежали следующие показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбопластиновое времяня (АЧТВ), концентрация фибриногена, протромбиновое времяня (ПТВ), уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), международное нормализованное отношение (МНО) [12,13], которые определяли с помощью анализатора коагуляции крови SysmexCA-500 («Sysmex», Япония). Обследование больных проводилось в динамике: сутки до операции, сразу после операции, 1-е, 7-е и 10 сутки после операции.

Параллельно с исследованием показателей системы гемостаза осуществляли контроль артериального давления, выполняли ультразвуковое исследование размеров и структуры почек, допплерографию сосудов почек, анализировали показатели мочевины и креатинина в периферической крови.

В предоперационном периоде всем пациентам, включенным в исследование, проводилась неспецифическая профилактика тромбоэмболических осложнений (НТ), а именно - эластичная компрессия нижних конечностей. У части больных осуществлялась фармакологическая медикаментозная тромбопрофилактика (МТ) низкомолекулярными гепаринами [13,14]. Методы тромбопрофилактики в преоперационном периоде не влияли на объем интраоперационной кровопотери.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинской Декларации. Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ «STATISTICA». Критический уровень значимости в данном исследовании принимался равным 0,05 ($p<0,05$ - достигнутый уровень значимости).

Результаты и обсуждение

Фотобиомикроскопия бульбарной конъюнктивы показала, что у пациентов в системе микроциркуляции отмечается замедление кровотока, стаз форменных элементов крови, при УЗИ после нефрэктомии отмечено увеличение размеров только единственной почки в среднем до 12% от исходного ($p<0,05$). После резекции почки достоверных признаков викарной гипертрофии контралатеральной почки не выявлено.

По данным допплерографии сосудов единственной после нефрэктомии почки диаметр артерий не изменен, магистральный кровоток достаточный, а нарушение кровообращения отмечается в микрососудистом русле: в междолевых артериях пульсативный индекс 0,64±0,06 (норма 0,89±0,06, $p<0,05$), в сегментарных артериях 0,54±0,08 (норма 0,88±0,31, $p<0,05$), предположительно пульсовой индекс существенно снижен за счет спазма сосудов микроциркуляции. Увеличен индекс резистентности в сегментарных аретриолах до 0,69±0,08 (норма 0,61±0,07, $p>0,05$), а в междолевых до 0,66±0,04 (норма 0,61±0,03, $p>0,05$), что показывает повышение тонуса стенок артериол и капилляров микроциркуляторного звена органного кровообращения.

У больных, перенесших нефрэктомию, в 84% случаев повышалось артериальное давление уже на вторые-третьи сутки. У всех пациентов, независимо от объема операции, было отмечено ухудшение функции почек, увеличение уровней креатинина и мочевины крови на 8% ($p<0,05$) и, соответственно, снижение СКФ. Гиперкреатининемия (>177 ммоль/л) отмечалась у 36% больных после нефрэктомии и у 2% после резекции почки.

Циркуляторные микрососудистые нарушения приводят к венозно-лимфатическому стазу интерстиция, развитию викарной гипертрофии, тканевой ишемии и, как минимум, к циркуляторной гипоксии – компенсаторной ренопаренхиматозной артериальной гипертензии.

Гиперкоагуляционные сдвиги выявлены у 92 пациентов (76,5%) больных раком почки, в 29 наблюдениях изучаемые показатели свидетельствовали о нормокоагуляции. У 41 пациента с гиперкоагуляцией осуществлялась медикаментозная тромбопрофилактика.

По результатам исследования определено, что гиперкоагуляционные сдвиги в раннем послеоперационном периоде связаны с активацией плазменного звена гемостаза. В послеоперационном периоде установлено укорочение показателя АЧТВ во всех точках исследования, которое не зависело от вида тромбопрофилактики. Так, показатель АЧТВ в предоперационном периоде составлял 27,1±1,02 сек. (референтные значения 30,41±2,3 сек.), у больных с медикаментозной тромбопрофилактикой (МТ) соответственно дням исследования: 26,81±0,86 сек., 26,42±0,76 сек., 7-е - 27,41±0,61 сек. и 10-е - 28,84±0,83 сек. У больных с неспецифической тромбопрофилактикой (НТ): сразу после операции - 26,63±0,56 сек., первые сутки после операции - 26,08±0,86 сек., 7-е - 26,31±0,64 сек., 10-е - 26,42±0,88 сек. ($p>0,05$, соответственно).

Показатели протромбинового времени также свидетельствовали о наличии признаков гиперкоагуляции. Исходно в предоперационном периоде показатель ПТВ составил 12,18±0,65 сек. (норма 10,91±1,12 сек.). Показатель ПТВ как с МТ, так и без нее (в скобках), не имел достоверного различия в обеих группах и составил: сразу после операции - 11,94±0,73 сек. (11,64±0,63 сек.), первые сутки после операции - 11,74±0,67 сек. (11,51±0,62сек.), 7-е – 11,91±0,72 сек., 10-е - 12,08±0,93 сек. (11,99±0,83 сек., $p>0,05$)).

В предоперационном периоде уровень МНО у больных раком почки составлял 1,03±0,1 у.е. (норма 0,98±0,08 у.е.). В группе больных с МТ МНО составил: сразу после операции - 0,96±0,01 у.е., первые сутки после операции - 0,95±0,07 у.е., 10-е – 0,97±0,03 у.е. У больных с НТ: 0,95±0,01 у.е., 0,94±0,01у.е., 0,96±0,01 у.е., соответственно ($p>0,05$).

В ходе исследования обращено внимание, что у больных ПКР имеется исходно значительно выраженная фибриногенемия и значительное повышение уровня РФМК, что свидетельствует о существенной активации системы коагуляции (табл. 1).

Таблица 1

Показатели исходного уровня фибриногена и РФМК у больных ПКР, по сравнению с группой сравнения

Показатель	Больные ПКР (n=92)	Группа сравнения (n=28)
Фибриноген, г/л	5,2±0,2*)	2,8±0,4
РФМК, 10^{-2} г/л	17,9±1,0**)	3,5±0,3

Примечание: различия достоверны между исходными показателями гемостаза «основной» и «контрольной» групп: *) - p<0,05; **) - p<0,01.

При исследовании уровня фибриногена и РФМК выявлено, что эти показатели в периоперационном периоде подвержены значительным колебаниям. Основываясь на результатах, представленных в таблицах 2 и 3, наиболее специфичным маркером вероятности послеоперационных тромботических осложнений и эффективности проводимых превентивных мер является показатель уровня фибриногена, обладающий высокой чувствительностью по отношению к совокупности внутренних и внешних факторов, влияющих на состояние плазменного гемостаза. Примечательно в этой связи, что наряду с относительным постоянством прочих показателей плазменного гемостаза, у пациентов с ПКР, получавших МП, на 10-е сутки послеоперационного периода показатель фибриногена не только приблизился к его условной норме (p<0,05) (табл. 2), но и стал достоверно ниже его исходного уровня (до операции) (p<0,05). Это говорит в пользу наибольшей эффективности проведения МП после оперативного лечения ПКР.

Таблица 2

Показатели фибриногена и РФМК в послеоперационном периоде у здоровых и больных ПКР с медикаментозной профилактикой тромбоэмболии (n=41)

Показатель	До операции	В день операции	1-е сутки	7-сутки	10-е сутки	Группа сравнения (n=28)
Фибриноген, г/л	5,2±0,3	5,8±0,4	5,9±0,4	4,9±0,3	3,9±0,3*)^)	2,8±0,4
РФМК, 10^{-2} г/л	17,9±1,2	22,1±1,4*)	22,9±1,7*)	19,1±1,5	15,6±1,7	3,5±0,3

Примечание: Показатели фибриногена и РФМК группы больных с ПКР достоверно отличаются от таковых у группы сравнения (p<0,05 - 0,01), за исключением показателя, помеченного символом «^)»;
«^)» - различия показателя недостоверны, по сравнению с группой сравнения;
«*)» - различия достоверны между показателем до операции (p<0,05).

Таблица 3

Показатели фибриногена и РФМК в послеоперационном периоде у здоровых и больных ПКР с неспецифической тромбопрофилактикой (n=51)

Показатель	До операции	В день операции	1-е сутки	7-сутки	10-е сутки	Группа сравнения (n=28)
Фибриноген, г/л	5,2±0,3	5,7±0,9	5,7±0,5	5,2±0,8	4,9±0,3	2,8±0,4
РФМК, 10^{-2} г/л	17,9±1,2	22,3±0,6*)	23,0±0,5*)	20,2±0,8*)	17,0±0,5	3,5±0,3

Примечание: все показатели фибриногена и РФМК группы больных с ПКР достоверно отличаются от таковых у группы сравнения (p<0,05 - 0,01);
«*)» - различия достоверны между показателем до операции (p<0,05).

В результате проведенного исследования в группе больных ПКР до начала хирургического лечения были выявлены изменения показателей состояния прокоагулянтных механизмов системы гемостаза, которые достоверно не изменялись на протяжении последующего десятидневного наблюдения независимо от метода тромбопрофилактики, но статистически достоверно отличались от показателей гемостаза контрольной группы (*p<0,05).* Также обращает внимание значительное повышение концентрации фибриногена и растворимых фибрин – мономерных комплексов (РФМК).

Гиперкоагуляционные сдвиги вследствие дисциркуляторных и метаболических нарушений функционального аппарата единственной почки после нефрэктомии сопровождаются формированием фиброза почечной ткани и могут привести к смерти от интеркуррентной причины.

Результаты исследования доказывают наличие основного осложнения опухолевого процесса – наклонность к тромбообразованию. Повреждение сосудистой стенки, гиперкоагуляция, индуцированная опухолевыми клетками и замедление скорости кровотока могут реализовываться тромботическим событием.

Необходимо отметить, что показатель концентрации фибриногена, как биомаркер возможного тромбообразования, рассматривался нами только в совокупности с другими показателями, свидетельствующими о возможной гиперкоагуляции.

Заключение

Согласно мозаичной теории артериальной гипертензии, повышение АД есть компенсация сниженной перфузии тканей вследствие влияния нервного и гуморального факторов, объема сердечного выброса, эластичности диаметра и просвета сосудов, а также вязкости крови.

В онкоурологической практике хирургические вмешательства при раке почки у коморбидных пациентов пожилого возраста сопровождаются высоким риском послеоперационных тромбозов. Вместе с тем, онкопатология и без того существенно увеличивает прокоагулянтную активность крови. Основной предпосылкой для этого, по мнению ряда авторов, является возрастание прокоагулянтной активности моноцитов и тканевых макрофагов [8,9]. В этой связи, актуальным представляется не только решение вопросов профилактики тромботических осложнений в результате оперативного лечения ПКР, но и поиск эффективных способов контроля системы гемостаза.

Результаты настоящего исследования показали, что достаточно специфичным и доступным способом скринингового контроля системы гемостаза (по сути, его маркером) у больных ПКР в послеоперационный период является определение концентрации фибриногена крови. Нами было отмечено, что наибольшей эффективностью при проведении тромбопрофилактики в периоперационном периоде обладает медикаментозный способ с использованием общепризнанных подходов [13,14].

Скрининговое исследование системы гемостаза в сочетании с техническими возможностями интенсивно развивающегося в настоящее время перспективного направления - видеоэндоскопической техники, позволит в будущем принципиально изменить взгляд на ведение онкоурологических пациентов, улучшить результаты лечения (в том числе, уменьшить количество тромботических послеоперационных осложнений), снизить травматичность операций, сократить сроки пребывания больного в стационаре.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Евсюкова О.И., Матвеев В.Б. Рак почки: что нового в 2019 году. Онкоурология. 2019; 15(4): 120–5.

2. Братславский Г., Борис Р. Новые возможности органосохраняющего лечения локализованного почечно-клеточного рака и его рецидивы. Злокачественные опухоли. 2011; 1: 11–20.

3. Иванов П.М. Хирургическое лечение рака почки. Международный научно-исследовательский журнал. 2013; 1: 81–2.

4. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. Nat. Clin.Pract.Oncol. 2005; 2: 356–63.

5. Huber O, Bounameux H, Borst F. et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. Arch Surg. 1992; 127: 310-313.

6. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. Pathophysiology. Haemost. Thromb. 2007; 36: 122-130.

7. Debergh I., van Damme N., Pattyn P. at al. The low-molecular-weight heparin, nadroparin, inhibits tumour angiogenesis in a rodent dorsal skinfold chamber model. British J Cancer. 2010; 102: 837-843.

8. Shlipak M.G., Fried L.F., Crump C. et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. Circulation. 2003; 107: 87 – 92

9. Pawlak K., Tankiewicz J., Mysliwiec M. et al. Tissue factor/ its pathway inhibitor system and kynurenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment. Blood Coagul. Fibrinolysis. 2009; 20: 590 - 594.

10. Cetin O., Bekpinar S., Unlucerci Y. et al. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation. Clin. Nephrol. 2006; 65: 97 - 102.

11. Magnus N., D`Asti E., Meechan B. et al. Oncogenes and the coagulation system-forses that modulate dormant and aggressive states in cancer. Trombosis Research. 2014; 133 (Suppl.2): 51-59.

12. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина. 1988; 525 с.

13. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемо-

стаза. Издание 3-е. М.: Изд-во «Ньюдиамед». 2008; 292 с.

14. Баркаган З.С., Момот А.П., Тараненко И.А., Шойхет Я.Н. Основы пролонгированной профилактики и терапии тромбоэмболий антикоагулянтами непрямого действия (показания, подбор доз, лабораторный мониторинг). Методические указания. М.: Изд-во «SOVERO press». 2004; 47с.

References

1. Evsukova O.I., Matveev V.B. Kidney cancer: what's new in 2019. Oncourology. 2019; 15(4): 120-5. (In Russ.)

2. Bratslavsky G, Boris R. New options for organ-preserving treatment of localized renal cell cancer and its recurrence. Malignant Tumors. 2011; 1: 11-20. (In Russ.)

3. Ivanov P.M. Surgical treatment of renal cancer. International research journal. 2013; 1: 81-2. (In Russ.)

4. Petralia G.A., Lemoine N.R., Kakkar A.K. Mechanisms of disease: the impact of antithrombotic therapy in cancer patients. Nat. Clin.Pract.Oncol. 2005; 2: 356–63.

5. Huber O, Bounameux H, Borst F. et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. Arch Surg. 1992; 127: 310-313.

6. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. Pathophysiology. Haemost. Thromb. 2007; 36: 122-130.

7. Debergh I., van Damme N., Pattyn P. at al. The low-molecular-weight heparin, nadroparin, inhibits tumour angiogenesis in a rodent dorsal skinfold chamber model. British J Cancer. 2010; 102: 837-843.

8. Shlipak M.G., Fried L.F., Crump C. et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. Circulation. 2003; 107: 87 – 92

9. Pawlak K., Tankiewicz J., Mysliwiec M. et al. Tissue factor/ its pathway inhibitor system and kynurenines in chronic kidney disease patients on conservative treatment. Blood Coagul. Fibrinolysis. 2009; 20: 590 - 594.

10. Cetin O., Bekpinar S., Unlucerci Y. et al. Hyperhomocysteinemia in chronic renal failure patients: relation to tissue factor and platelet aggregation. Clin. Nephrol. 2006; 65: 97 - 102.

11. Magnus N., D`Asti E., Meechan B. et al. Oncogenes and the coagulation system-forses that modulate dormant and aggressive states in cancer. Trombosis Research. 2014; 133 (Suppl.2): 51-59.

12. Barkagan Z.S. Hemorrhagic diseases and syndromes. 2nd ed. revised and supplemented. M.: Medicine. 1988; 525 p. (In Russ.)

13. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnostics and controlled therapy of haemostasis disorders. Edition 3-th. Moscow: Izd vo «Newdiamed». 2008; 292 p. (In Russ.)

14. Barkagan Z.S., Momot A.P., Taranenko I.A., Shoikhet Y.N. Bases of prolonged prophylaxis and therapy of thromboembolism by anticoagulants of indirect action (indications, selection of doses, laboratory monitoring). Methodical guidelines. Moscow: SOVERO Press. 2004; 47p. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Андреев Сергей Сергеевич, заведующий урологическим отделением ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», врач-уролог высшей квалификационной категории, г. Новосибирск.
E-mail: andreev723@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-4244-6807

Информация об авторах

Титяев Игорь Иванович, д.м.н., профессор, врач-уролог высшей квалификационной категории отделения урологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», г. Новосибирск.
E-mail: titayev.pro@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-3384-7147

Тихонов Игорь Викторович, д.м.н., врач уролог-андролог высшей категории, ООО «Хеликс Алтай», г. Барнаул.
E-mail: urologagmu@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-9159-1007

Неймарк Александр Израилевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии и андрологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.
E-mail: urologagmu@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-5741-6408

Удалов Константин Викторович, заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», врач-уролог высшей квалификационной категории, г. Новосибирск.
E-mail: k.udalov@mail.ru

Касьянов Денис Сергеевич, врач-уролог, врач-онколог ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», г. Новосибирск.
Email: kasyanovds@mail.ru

Форофонтова Екатерина Борисовна, клинический ординатор отделения урологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», г. Новосибирск.
E-mail: ms.forofontova@mail.ru

Contact information
Corresponding author: Andreev Sergey Sergeevich, Head of urological department of City Clinical Hospital №1, Urologist of the highest qualification category, Novosibirsk.
E-mail: andreev723@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-4244-6807

Author information
Tityaev Igor Ivanovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Urologist of the highest qualification category of the Department of Urology, City Clinical Hospital No.1, Novosibirsk.
E-mail: titayev.pro@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-3384-7147

Tikhonov Igor Viktorovich, Dr. Sci. (Med.), Urologist-Andrologist of the highest category, Helix Altai LLC, Barnaul.
E-mail: urologagmu@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-9159-1007

Neimark Alexander Izrailevich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Urology and Andrology with a Course of Advanced Training, ASMU of the Ministry of Health of Russia, Barnaul.
E-mail: urologagmu@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-5741-6408

Udalov Konstantin Viktorovich, Head of Oncourology Department, City Clinical Hospital №1, Urologist of the highest qualification category, Novosibirsk.
E-mail: k.udalov@mail.ru

Kasyanov Denis Sergeyevich, Urologist, Oncologist, City Clinical Hospital №1, Novosibirsk.
Email: kasyanovds@mail.ru

Forofontova Ekaterina Borisovna, Clinical Resident of the Department of Urology, City Clinical Hospital №1, Novosibirsk.
E-mail: ms.forofontova@mail.ru

Поступила в редакцию *04.10.2022*
Принята к публикации *17.11.2022*

Для цитирования: Титяев И.И., Тихонов И.В., Неймарк А.И., Андреев С.С., Удалов К.В., Касьянов Д.С., Форофонтова Е.Б. Предрасположенность к венозным тромбоэмболическим осложнениям при раке почки. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 13-19.

Citation: Tityaev I.I., Tikhonov I.V., Neimark A.I., Andreev S.S., Udalov K.V., Kasyanov D.S., Forofontova E.B. Predisposition to venous thromboembolic complications in renal cancer. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 13-19. (In Russ.)

УДК 618.89-008.4:616.988-036.22
DOI 10.31684/25418475-2022-4-20

КЛИНИКО-ДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)
656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40
[2]Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница им. Эрдмана Юрия Карловича, г. Барнаул
656922, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Суворова, 13

Шереметьева И.И.[1], Строганов А.Е.[1], Трунова Ю.А.[2], Плотников А.В.[1,2], Кулешова Е.О.[1,2], Субботин Е.А.[1]

Резюме
Ситуация пандемии COVID-19 - это сложная комбинация стрессоров, которая отличается неопределенностью, сложностью, непредсказуемостью, неуправляемостью и значимостью. Исследования, проведенные в ряде стран, также продемонстрировали ухудшение психического состояния в постковидном периоде. Отмечается, что главные психологические последствия пандемии выражаются в повышенном уровне стресса, депрессии и тревожности.
Цель работы: *выявление клинико-динамических особенностей течения непсихотических психических расстройств у лиц, перенесших COVID-19, выявление факторов риска развития постковидного синдрома с непсихотическими психическими расстройствами.*
Материалы исследования*. Был проведен анализ 415 архивных медицинских карт пациентов, находившихся на лечении в психотерапевтическом отделении КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница имени Эрдмана Юрия Карловича» в 2021 г. В 54 (13%) медицинских картах пациенты перенесли COVID-19 и считали его причиной ухудшения или изменения психического состояния, в 18 (4,3%) перенесли COVID-19, но не связывают его со своим психическим состоянием.*
Результаты исследования *показывают, что COVID-19 является существенным фактором в развитии непсихотических психических расстройств. Было установлено, что женщины более подвержены таким нарушениям, чем мужчины. Лечение в условиях психотерапевтического отделения круглосуточного психиатрического стационара показало высокую эффективность. Необходимо продолжить изучение клинико-динамических особенностей психических расстройств, обусловленных COVID-19, у разных групп населения. Необходимо выработать алгоритм предоставления психиатрической помощи больным, перенесшим COVID-19.*
Ключевые слова: *новая коронавирусная инфекция, непсихотические психические расстройства, пандемия.*

CLINICAL AND DYNAMIC FEATURES OF THE COURSE OF NON-PSYCHOTIC MENTAL DISORDERS IN PERSONS WHO HAVE UNDERGONE COVID-19

[1]Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)
656038, Russian Federation, Altai krai, Barnaul, Lenina av. 40
[2]Altai Regional Clinical Psychiatric Hospital n.a. Yury K. Erdman, Barnaul
656922, Altai krai, Barnaul, Suvorova street, 13

Sheremetyeva I.I.[1], Stroganov A.E.[1], Trunova Yu.A.[2], Plotnikov A.V.[1,2], Kuleshova E.O.[1,2], Subbotin E.A.[1]

Abstract
The COVID-19 pandemic situation is a complex combination of stressors, which is characterized by uncertainty, complexity, unpredictability, uncontrollability and significance. Studies conducted in several countries have also demonstrated a deterioration of mental state in the post-coronavirus period. The main psychological consequences of the pandemic are expressed in increased levels of stress, depression and anxiety.
The purpose of the work: *to identify the clinical and dynamic features of the course of non-psychotic mental disorders in people who have undergone COVID-19, to identify risk factors for developing post-ovoid syndrome with non-psychotic mental disorders.*
Research materials*. The analysis of 415 archival medical records of patients who were treated in the*

psychotherapeutic department of the Altai Regional Clinical Psychiatric Hospital named after Erdman Yuri Karlovich in 2021 was carried out. In 54 (13%) medical records, patients suffered COVID-19 and considered it the cause of deterioration or change in mental state of 18 (4.3%) they suffered COVID-19, but did not associate it with their mental state.

***The results of the study** show that COVID-19 is a significant factor in the development of non-psychotic mental disorders. We found that women are more susceptible to such disorders than men. Treatment in the conditions of the psychotherapy department of the round-the-clock psychiatric hospital showed high efficiency. It is necessary to continue studying the clinical and dynamic features of mental disorders caused by COVID-19 in different population groups. It is necessary to develop an algorithm for providing psychiatric care to patients who suffer from COVID-19.*

***Keywords:** new coronavirus infection, non-psychotic mental disorders, pandemic.*

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции и связанные с ней ограничительные меры оказывают заметное влияние на психологическое состояние населения [1, 2]. Согласно работам Барденштейна Л.М., Алешкиной Г.А. инфекции являются мощнейшим триггером возникновения психических расстройств [3]. Ситуация пандемии COVID-19 - это сложная комбинация стрессоров, которая отличается неопределенностью, сложностью, непредсказуемостью, неуправляемостью и значимостью [4]. Исследования, проведенные в ряде стран, также продемонстрировали ухудшение психического состояния в постковидном периоде. Отмечается, что главные психологические последствия пандемии выражаются в повышенном уровне стресса, депрессии и тревожности [5, 6, 7, 8, 9, 10]. Анализ литературы, посвященной проблеме психических расстройств, возникающих у пациентов, перенёсших коронавирусную инфекцию, показал, что наиболее распространёнными нарушениями в постковидном периоде являются аффективные нарушения (тревожные и депрессивные расстройства), а также различные когнитивные нарушения (нарушения памяти и внимания) [5, 11]. Ряд исследований, посвященных исследованию постковидного синдрома, показали, что только 11,4% переболевших не имели психопатологических симптомов, а посттравматический стресс наблюдался у 67,1% переболевших, причем у 41,4% – в сильной форме [12]. При этом манифестация нейропсихиатрических симптомов происходит чаще в период первых трёх месяцев после выздоровления от COVID-19 [5, 12]. Более половины госпитализированных больных через 7 месяцев после выписки обнаруживали один или более из этих психопатологических симптомов [13]. Таким образом, можно сказать, что пандемия является мощнейшим стрессовым фактором и вызывает отрицательные последствия для психического состояния человека [14].

Цель работы: выявление клинико-динамических особенностей течения непсихотических психических расстройств у лиц, перенесших COVID-19, выявление факторов риска развития постковидного синдрома с непсихотическими психическими расстройствами.

Задачи исследования: изучить и проанализировать архивную медицинскую документацию пациентов, находившихся на стационарном лечении в психотерапевтическом отделении КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница имени Эрдмана Юрия Карловича» г. Барнаула в 2021 году.

Материалы и методы исследования

Нами был проведен анализ 415 архивных медицинских карт пациентов, находившихся на лечении в психотерапевтическом отделении КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница имени Эрдмана Юрия Карловича» в 2021 г. В 54 (13%) медицинских картах пациенты перенесли COVID-19 и считали его причиной ухудшения или изменения психического состояния, в 18 (4,3%) перенесли COVID-19, но не связывают его со своим психическим состоянием. В 31 (7,7%) медицинских картах пациенты не болели COVID-19, но связывают ухудшение или изменение своего психического состояния с пандемией, в 311 (74,9%) пациенты не болели COVID-19 и не связывали с ним свое психическое состояние. В соответствии с поставленными задачами нами была разработана анкета, которая включала социо-демографические вопросы, жалобы, причины госпитализации, а также данные сопутствующей соматической патологии. С помощью данной анкеты были проанализированы медицинские карты пациентов, перенесших COVID-19 и связывавших с ним ухудшение своего психического состояния (54 медицинские карты). В выборку вошли жители только Алтайского края.

Анализ данных осуществляли с помощью компьютерной программы Statistica 12.0 (StatSoft). Значения изучаемых признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. Для сравнения долей использовали критерий $\chi 2$ Пирсона для четырехпольных таблиц сопряженности. При наличии малых частот (от 5 до 10) использовали поправку Йейтса. При частотах меньше 5 использовали точный метод

Фишера. Статистически значимыми считали различия при p<0,05, где p – вероятность ошибки первого рода при проверке нулевой гипотезы. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев.

Результаты и обсуждение

Изучив анамнестические данные пациентов, мы описали их социальный портрет: средний возраст составил 50 [47; 55] лет. Стоит отметить, что мужчины оказались моложе женщин, так их средний возраст составил 48 лет, а у женщин 53 года. 23 (42,6%) пациента состояли в официальном браке, 10 (18,5%) находились в разводе, 11 (20,37%) были холосты, а 10 (18,5%) – вдовы. Среди пациентов 17 человек (31,5%) имели высшее образование, среднее-профессиональное - 38 человек (70,4%), среднее 2 (3,7%). Большая часть женщин являлись пенсионерами - 27 женщин (50%), работающих было 10 человек (18,5%), еще 5 (9,3%) женщин нигде не работали. Все обследуемые мужчины были трудоустроены - 10 человек (18,5%). 36 (66,7%) пациентов были городскими жителями, а 18 (33,3%) проживали в сельской местности.

Женщины чаще мужчин страдали сопутствующей соматической патологией, что отчасти объясняется их возрастом. Так 33 (75% среди всех женщин) имели хронические соматические заболевания, такие как гипертоническая болезнь, сахарный диабет, остеохондроз, хронический гастрит. Среди мужчин 5 (50% мужчин) отметили наличие гипертонической болезни, остеохондроза, хронического гастрита.

Анализ сезонности был следующим: 21 человек (20%) пациентов болели COVID-19 осенью 2020 г., 11 человек зимой 2020 г. (9,6%), 7 человек летом 2020 г. (6,7%). 12 человек (11,5%) весной 2021г., 6 - летом (5,7%), 4 - осенью 2021 г. (3,8%). Эти данные соотносятся с волнами коронавирусной инфекции в Алтайском крае. После перенесенной инфекции психические симптомы возникали у 11 человек (9,6%) случаев через 1-2 месяца, 19 человек (18,2%) через 2-3 месяца, 31 человек (30%) спустя 4-6 месяца после болезни.

Среди всех пациентов 31 (57,4%) впервые обратились за психиатрической помощью (6 мужчин и 25 женщин), остальные 23 ранее уже наблюдались у психиатра.

Таблица 1

Психопатологические симптомы

Жалобы	Общее, n=54	Мужчины, абс. (%) n=10	Женщины, абс. (%) n=44	Статистическая значимость различий, P
Головные боли	18 (33,33)	2 (20,0)	16 (36,4)	0,466
Забывчивость	5(9,26)	1 (10,0)	4 (9,1)	0,999
Повышенная утомляемость	28 (51,85)	5 (50,0)	23 (52,3)	0,825
Раздражительность	10 (18,52)	2 (20,0)	8 (18,2)	0,999
Снижение аппетита	18 (33,33)	2 (20,0)	16 (36,4)	0,466
Подавленное настроение	45 (83,33)	10 (100,0)	35 (79,5)	0,273
Плаксивость	18 (33,33)	0 (0,0)	18 (40,9)	0,021
Нарушение ночного сна	38 (70,37)	6 (60,0)	32 (72,7)	0,680
Внутреннее беспокойство, тревога	40 (74,07)	8 (80,0)	32 (72,7)	0,941
Страхи	24 (44,44)	5 (50,0)	19 (43,2)	0,736
Панические атаки	15 (27,78)	4 (40,0)	11 (25,0)	0,438
Метеочувствитель-ность	45 (83,33)	10 (100,0)	35 (79,5)	0,273

Как мы видим, психопатологическая картина психических расстройств у мужчин и женщин весьма разнообразна (табл. 1). Так, у женщин чаще возникали жалобы на плаксивость, снижение аппетита, забывчивость и апатию. Мужчины же чаще предъявляли жалобы на раздражительность и панические атаки. Такие симптомы как тревога, страхи, подавленное настроение и нарушение ночного сна встречались как у мужчин, так и у женщин. В общем среди всех обследуемых чаще встречались аффективные нарушения (подавленное настроение и тревога), а также нарушения сна, что согласуется с данными литературы.

Нами была проанализирована структура психопатологических синдромов у обследуемых больных (табл. 2).

Таким образом, у женщин наиболее часто встречался тревожно-депрессивный синдром, у мужчин не удалось выявить наиболее распространенных синдромов. Данные синдромы вошли в структуру диагнозов, которые представлены в таблице 3.

Таблица 2

Психопатологические синдромы

Жалобы	Общее, n=54	Мужчины, абс. (%) n=10	Женщины, абс. (%) n=44	Статистическая значимость различий, Р
Тревожно-депрессивный	22 (40,7%)	2 (10,0)	20 (45,5)	0,069
Тревожно-ипохондрический	5 (9,3%)	1 (0,0)	4 (9,1)	0,999
Астено-депрессивный	6 (11,1%)	1 (0,0)	5 (11,4)	0,571
Астено-ипохондрический	3 (5,6%)	1 (0,0)	2 (4,5)	0,999
Тревожно-фобический	6 (11,1%)	1 (0,0)	5 (11,4)	0,571
Фобический	7 (13,0%)	2 (10,0)	5 (11,4)	0,999
Диссомнический	6 (11,1%)	2 (10,0)	4 (9,1)	0,999

Таблица 3

Соотношение диагнозов у пациентов обеих групп

Диагнозы	Общее, n=54	Мужчины, абс. (%) n=10	Женщины, абс. (%) n=44	Статистическая значимость различий, Р
F06 - 09	35 (64,8%)	2 (20,0)	33 (75,0)	0,002
F31 - 39	4 (7,4%)	2 (20,0)	2 (4,5)	0,152
F40 – 48	14 (25,9)	6 (60,0)	8 (18,2)	0,020
F60 - 69	1(1,8%)	0 (0,0)	1 (2,3)	0,999

В целом из результатов анализа следует, что у тех пациентов, которые перенесли COVID-19 или связывали возникновение психических расстройств с данной инфекцией, чаще всего выставлялись диагнозы из рубрики МКБ-10 F40 – 48 (Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства), на втором месте F06 – 09 (органические, включая симптоматические психические расстройства).

В терапии в большинстве случаев использовались следующие препараты: эсциталопрам (30 случаев), флувоксамин (22 случая), алимемазин (26 случаев), сульпирид (23 случая), бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (36 случаев). Всем пациентам проводилась индивидуальная и групповая психотерапия.

Данная таблица демонстрирует высокую эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Далее представлено описание клинического примера типичного случая непсихотического психического расстройства, обусловленного COVID-19:

Больная *Л.*, 62 года. Впервые обратилась к психиатру и поступила на лечение со следующими жалобами: на подавленное настроение, апатию; плохой аппетит; недостаточный ночной сон; забывчивость и невнимательность, плаксивость.

Анамнез заболевания: Мать покончила жизнь самоубийством в 34 года.

Родилась в Барнауле, младшим ребёнком из двоих детей, воспитывалась отцом. Раннее развитие без особенностей. В школу пошла по возрасту, окончила 10 классов, затем медицинский университет. Работала гинекологом, физиотерапевтом, на пенсии около года. Была замужем, от брака 3 детей. Разведена. Проживает одна, дети отдельно в другом городе.

Оперирована под наркозом: аппендектомия, кардиостентирование. В 2016 году перенесла инфаркт миокарда. В 2020 г. перенесла новую коронавирусную инфекцию в тяжелой степени (3 месяца назад). Проходила лечение в стационаре. Страдает сахарным диабетом 2 типа. Туберкулёз, инфекционные заболевания отрицает. Употребление алкоголя, наркотиков отрицает. Не курит. Аллергологический анамнез не отягощён.

Обращается впервые. Настоящее ухудшение около 3-х недель назад. Связывает с перенесенной коронавирусной инфекцией, после которой нарушился сон, снизилось настроение, появились страхи за жизнь, апатия. Психический статус: В кабинет вошла самостоятельно. Сознание ясное. В месте, времени, личности ориентирована в целом верно. Выражение лица печальное. Фон настроения снижен. На вопросы отвечает охотно, речь тихая, спокойная. Фиксирована на своём самочувствии. Мышление последовательное, несколько обстоятельное. Невнимательна, забывчива. Утомляема. Обманов восприятия на момент беседы не выявлено. Суицидальные мысли отрицает. Критика к своему состоянию сохранена. Проведенное лечение: т. Бромдигидрохлорфенилбензодиазе-

пина 0.001 на ночь. Т. Флувоксамин 0,1 на ночь; т. Алимемазин 0,005 на ночь. На фоне лечения состояние улучшилось. Выровнялось настроение, нормализовался сон, стала более активна в бытовых вопросах, стала меньше беспокоить забывчивость.

Таблица 4

Динамика психопатологических симптомов

Жалобы	При поступлении, абс (%) n=54	При выписке абс (%) n=54	Статистическая значимость различий, Р
Головные боли	18 (33,33)	2 (20,0)	0,466
Забывчивость	5(9,26)	1 (10,0)	0,999
Повышенная утомляемость	28 (51,85)	10 (50,0)	0,825
Раздражительность	10 (18,52)	2 (20,0)	0,999
Снижение аппетита	18 (33,33)	2 (20,0)	0,466
Подавленное настроение	45 (83,33)	0 (100,0)	0,273
Плаксивость	18 (33,33)	0 (0,0)	0,021
Нарушение ночного сна	38 (70,37)	6 (60,0)	0,680
Внутреннее беспокойство, тревога	40 (74,07)	0 (80,0)	0,941
Страхи	24 (44,44)	0 (50,0)	0,736
Панические атаки	15 (27,78)	0 (40,0)	0,438
Метеочувствительность	45 (83,33)	10 (100,0)	0,273

Резюме: в клинико-психопатологическом континууме данного случая представлена типичная для данного контингента больных аффективная и психоорганическая симптоматика.

Заключение

Результаты исследования показывают, что COVID-19 является существенным фактором в развитии непсихотических психических расстройств. Было установлено, что женщины более подвержены таким нарушениям, чем мужчины. Лечение в условиях психотерапевтического отделения круглосуточного психиатрического стационара показало высокую эффективность. Необходимо продолжить изучение клинико-динамических особенностей психических расстройств, обусловленных COVID-19, у разных групп населения. Необходимо выработать алгоритм предоставления психиатрической помощи больным, перенесшим COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. ВОЗ. Психическое здоровье и COVID-19. Available at: https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/noncommunicable-diseases/mental-health-and-covid-19

2. Короткова И.С., Яковлева М.В., Щелкова О.Ю., Еремина Д.А. Особенности психологического реагирования и механизмы адаптации к стрессу, вызванному пандемией COVID-19. Консультативная психология и психотерапия. 2021; 29(1): 9—27. DOI: https://doi.org/10.17759/cpp.2021290102

3. Барденштейн Л.М., Алешкина Г.А. Острые и преходящие психотические расстройства. Монография. М., ИД «МЕДПРАКТИКА-М». 2017; 180 с.

4. Одинцова М.А., Радчикова Н.П., Степанова, Л.В. Оценка пандемии COVID-19 россиянами с разным уровнем жизнестойкости. Российский психологический журнал. 2020; 17(3): 76-88. doi: 10.21702/ rpj.2020.3.6

5. 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. https://doi.org/10.31684/25418475_2022_3_117

6. 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. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-4(113)-71-78

7. Cellini N., Canale N., Mioni G. et al. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. J of Sleep Research. 2020; e13074. DOI: 10.1111/jsr.13074

8. Odriozola-González P., Planchuelo-Gómez Á., Irurtia-Muñiz M.J. et al. Psychological symptoms of the outbreak of the COVID-19 crisis and confinement in the population of Spain, 2020. DOI: 10.31234/osf.io/mq4fg

9. Sonderskov K.M., Dinesen P.T., Santini Z.I. et al. The depressive state of Denmark during the COVID-19 pandemic. Acta Neuropsychiatr. 2020; 32 (4): 226-228. DOI: 10.1017/neu.2020.15

10. Ениколопов С.Н., Бойко О.М., Медведева Т.И. и др. Динамика психологических реакций на начальном этапе пандемии COVID-19. Психолого-педагогические исследования. 2020; 12 (2): 108-126.

11. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARSCoV-2. Современная терапия психических расстройств. 2021; 3: 2–23. DOI: 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001

12. Jafri M.R., Zaheer A., Fatima S. et al. Mental health status of COVID-19 survivors: across-sectional study. Virology Journal. 2022; 19: 3. Doi: 10.1186/s12985-021-01729-3.).

13. Fernandez-de-las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gomez-Mayordomo V. et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. J Infect. 2021; 83 (2): 237–279. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.04.036

14. Сорокин М.Ю., Касьянов Е.Д., Рукавишников Г.В. и др. Структура тревожных переживаний, ассоциированных с распространением COVID-19: данные онлайн-опроса. Вестник Российского государственного медицинского университета. 2020; 3: 77-84. EDN FWINKB.

References

1. WHO. Mental health and COVID-19. Available at: https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/noncommunicable-diseases/mental-health-and-covid-19

2. Korotkova I.S., Yakovleva M.V., Shchelkova O.Y., Yeremina D.A. Peculiarities of psychological response and adaptation mechanisms to stress caused by the COVID-19 pandemic. Counseling Psychology and Psychotherapy. 2021; 29(1): 9-27. DOI: https://doi.org/10.17759/cpp.2021290102 (In Russ.)

3. Bardenstein L.M., Aleshkina G.A. Acute and transient psychotic disorders. Monograph. M., ID MEDPRAKTIKA-M. 2017; 180 p. (In Russ.)

4. Odintsova M.A., Radchikova N.P., Stepanova L.V. Assessment of the COVID-19 pandemic by Russians with different levels of resilience. Russian Psychological Journal. 2020; 17(3): 76-88. doi: 10.21702/ rpj.2020.3.6 (In Russ.)

5. Sorokin M.Yu. Affective and cognitive symptoms in COVID-19 survivors: organizational findings on psychiatric care during and after the pandemic. Bulletin of Medical Science. 2022; 3(27): 117-127. https://doi.org/10.31684/25418475_2022_3_117 (In Russ.)

6. Sheremetyeva 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. https://doi.org/10.26617/1810-3111-2021-4(113)-71-78 (In Russ.)

7. Cellini N., Canale N., Mioni G. et al. Changes in sleep pattern, sense of time and digital media use during COVID-19 lockdown in Italy. J of Sleep Research. 2020; e13074. DOI: 10.1111/jsr.13074.

8. Odriozola-González P., Planchuelo-Gómez Á., Irurtia-Muñiz M.J. et al. Psychological symptoms of the outbreak of the COVID-19 crisis and confinement in the population of Spain, 2020. DOI: 10.31234/osf.io/mq4fg

9. Sonderskov K.M., Dinesen P.T., Santini Z.I. et al. The depressive state of Denmark during the COVID-19 pandemic. Acta Neuropsychiatr. 2020; 32 (4): 226-228. DOI: 10.1017/neu.2020.15

10. Enikolopov S.N., Boyko O.M., Medvedeva T.I. et al. Dynamics of psychological reactions at the initial stage of the COVID-19 pandemic. Psychological and pedagogical research. 2020; 12 (2): 108-126. (In Russ.)

11. Mosolov S.N. Prolonged mental disorders after acute coronavirus infection SARSCoV-2. Modern Therapy of Mental Disorders. 2021; 3: 2-23. DOI: 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001 (In Russ.)

12. Jafri, M.R., Zaheer, A., Fatima, S. et al. Mental health status of COVID-19 survivors: across-sectional study. Virology Journal. 2022; 19: 3. Doi: 10.1186/s12985-021-01729-3.).

13. Fernandez-de-las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gomez-Mayordomo V. et al. Long-term post-COVID symptoms and associated risk factors in previously hospitalized patients: A multicenter study. J Infect. 2021; 83 (2): 237–279. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.04.036

14. Sorokin M.Yu., Kasyanov E.D., Rukavishnikov G.V. et al. The structure of anxiety experiences associated with the spread of COVID-19: data from an online survey. Bulletin of the Russian State Medical University. 2020; 3: 77-84. EDN FWINKB. (In Russ.)

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, г. Барнаул.
656056, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Луговая, 19.
E-mail: dezinsector@yandex.ru

Информация об авторах
Шереметьева Ирина Игоревна, д.м.н., профессор, ректор, заведующая кафедрой психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО, Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
E-mail: rector@agmu.ru. Тел.: (3852) 566800
https://orcid.org/0000-0001-8513-9869

Строганов Александр Евгеньевич, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
E-mail: jazz200261@mail.ru. Тел.: (3852) 566867.
https://orcid.org/0000-0002-1791-7996

Трунова Юлия Алексеевна, заведующая психотерапевтическим отделением КГБУЗ «Алтайской краевой клинической психиатрической больницы имени Юрия Карловича Эрдмана», г. Барнаул
656922, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Суворова, 13.
E-mail: Yulen42@mail.ru. Тел.: (3852) 313221.
https://orcid.org/0000-0003-4731-013X

Кулешова Елена Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656056, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Луговая, 19.
E-mail: emoryll@rambler.ru
https://orcid.org/0000-0002-4122-8138

Субботин Евгений Александрович, к.м.н., доцент кафедры физики и информатики Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656056, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Молодежная, 7.
E-mail: subbotin70@bk.ru

Contact information
Corresponding author: Plotnikov Andrey Viktorovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul.
656056, RF, Altai Krai, Barnaul, Lugovaya str. 19.
E-mail: dezinsector@yandex.ru

Author information
Sheremetyeva Irina Igorevna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul.
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave. 40.
E-mail: rector@agmu.ru. Tel: (3852) 566800
https://orcid.org/0000-0001-8513-9869

Stroganov Alexander Evgenievich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul.
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave. 40,
E-mail: jazz200261@mail.ru. Tel.: (3852) 566867.
https://orcid.org/0000-0002-1791-7996

Trunova Julia Alekseevna, Head of the Psychotherapeutic Department of the Altai Krai Clinical Psychiatric Hospital named after Yuri Karlovitch Erdman, Barnaul
656922, Altai Krai, Barnaul, Suvorova St., 13.
E-mail: Yulen42@mail.ru. Tel: (3852) 313221.
https://orcid.org/0000-0003-4731-013X

Kuleshova Elena Olegovna, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul.
656056, Altai Krai, Barnaul, Lugovaya str. 19.
E-mail: emoryll@rambler.ru
https://orcid.org/0000-0002-4122-8138

Subbotin Evgeny Aleksandrovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Physics and Informatics, Altai State Medical University, Barnaul.
656056, Altai Krai, Barnaul, Molodezhnaya st., 7.
E-mail: subbotin70@bk.ru

Поступила в редакцию *14.11.2022*
Принята к публикации *03.12.2022*

Для цитирования: Шереметьева И.И., Строганов А.Е., Трунова Ю.А., Плотников А.В., Кулешова Е.О., Субботин Е.А. Клинико-динамические особенности течения непсихотических психических расстройств у лиц, перенесших COVID-19. *Бюллетень медицинской науки*. 2022; 4(28): 20-26.

Citation: Sheremetyeva I.I., Stroganov A.E., Trunova Yu.A., Plotnikov A.V., Kuleshova E.O., Subbotin E.A. Clinical and dynamic features of the course of non-psychotic mental disorders in persons who have undergone COVID-19. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 20-26. (In Russ.)

УДК 616-006.66
DOI 10.31684/25418475-2022-4-27

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

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)
656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40
[2]Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск (НГМУ)
630091, РФ, г. Новосибирск, Красный проспект, 52
[3]Алтайский филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, г. Барнаул
[4]Городская больница №5, г. Барнаул
656045, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, Змеиногорский тракт, 75
[5]Алтайский краевой онкологический диспансер, г. Барнаул
656043, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Никитина, 77

Цеймах А.Е.[1], Штофин С.Г.[2], Лазарев А.Ф.[1,3], Куртуков В.А.[4], Теплухин В.Н.[4], Секержинская Е.Л.[5], Шойхет Я.Н.[1], Цеймах М.Е.[1]

Резюме

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 фотодинамической терапии (ФДТ) на выживаемость у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы.*

Методы*: в основной группе, состоявшей из 32 пациентов с гистологически верифицированным злокачественным новообразованием поджелудочной железы, проводилось паллиативное лечение с применением ФДТ. В группе сравнения, состоявшей из 83 пациентов с гистологически верифицированным злокачественным новообразованием поджелудочной железы, проводилось паллиативное лечение без применения ФДТ.*

Результаты*: на фоне применения локальной и системной фотодинамической терапии в основной группе наблюдалось статистически значимое увеличение продолжительности жизни больных по сравнению с группой сравнения.*

Заключение*: комплексное лечение с применением фотодинамической терапии злокачественных новообразований поджелудочной железы позволяет увеличить выживаемость пациентов, которым не показано радикальное хирургическое лечение.*

Ключевые слова: *злокачественные новообразования поджелудочной железы, фотодинамическая терапия, паллиативное лечение, выживаемость.*

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

[1]Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave., 40.
[2]Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk (NSMU)
630091, RF, Novosibirsk, Krasny Prospekt, 52
[3]Altai branch of «Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin» Ministry of Health Russia, Barnaul
[4]State Hospital №5, Barnaul
656045, RF, Altai Krai, Barnaul, Zmeinogorsky Trakt, 75
[5]Altai Regional Oncologic Dispensary, Barnaul
656043, RF, Altay krai, Barnaul, Nikitina street, 77

Tseimakh A.E.[1], Shtofin S.G.[2], Lazarev A.F.[1,3], Kurtukov V.A.[4], Teplukhin V.N.[4], Sekerzhinskaya E.L.[5], Shoykhet Ya.N.[1], Tseimakh M.E.[1]

Abstract

Background: *the complex treatment of patients with malignant neoplasms of the pancreas in two nosologically comparable groups of patients is analyzed.*

Purpose of the study: *to evaluate the effect of complex palliative treatment on the use of PDT on survival in patients with malignant neoplasms of the pancreas.*

Methods: *in the main group, which consisted of 32 patients with histologically verified malignant neoplasms of the pancreas, palliative treatment was performed using PDT. In the comparison group, which consisted of 83 patients with histologically verified malignant neoplasms of the pancreas, palliative treatment was performed without the use of PDT.*

Results: *on considering the use of local and systemic photodynamic therapy in the main group, there was a statistically significant increase in the life expectancy of patients compared with the comparison group.*

Conclusion: *complex treatment with the use of photodynamic therapy of malignant neoplasms of the pancreas, can increase the survival of patients who are not indicated for radical surgical treatment.*

Keywords: *malignant neoplasms of the pancreas; photodynamic therapy, palliative treatment, survival.*

Введение

Рак поджелудочной железы является одной из ведущих причин смертности среди онкологических заболеваний в развитых странах. Занимая 11-ое место в мире по встречаемости, рак поджелудочной железы обладает не только наихудшей пятилетней выживаемостью среди гастроинтестинальных опухолей, но и одним из наихудших показателей по проценту ранней диагностики [1,2,3,4,5]. Современным стандартом лечения рака поджелудочной железы принято считать комплексное хирургическое лечение. Однако на момент постановки диагноза более 80 процентов пациентов являются нерезектабельными, из них почти 60% пациентов имеют запущенную IV стадию основного заболевания [6,7,8,9,10]. Это обусловлено диагностированием рака поджелудочной железы на стадии осложнений, таких как механическая желтуха и холангит [6,7,8,9,10]. На фоне развития технологий декомпрессии желчевыводящих протоков, позволяющих ликвидировать клинику этих осложнений, развития таргетной химиотерапии результаты лечения по-прежнему не меняются, оставаясь неудовлетворительными [2].

Одним из новых методов паллиативного лечения пациентов с раком поджелудочной железы 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. ФДТ в сочетании с хирургическими методами может быть перспективным методом паллиативного лечения, позволяющим повысить продолжительность жизни пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы [8,9].

Цель исследования

Оценить влияние комплексного паллиативного лечения с применением ФДТ на выживаемость у больных злокачественными новообразованиями поджелудочной железы.

Материалы и методы

В сравнительном проспективном исследовании участвовало 115 пациентов с гистологически верифицированными злокачественными новообразованиями поджелудочной железы, проходивших комплексное лечение на базе краевого гепатологического центра КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул» (г. Барнаул, Российская Федерация) с 2017 по 2020 гг. Больные поделены на две группы: в основную группу вошло 32 пациента с гистологически верифицированным раком поджелудочной железы, которым проводилось паллиативное лечение с применением ФДТ; в группу сравнения вошло 83 пациента с гистологически верифицированным злокачественным новообразованием поджелудочной железы, которым проводилось паллиативное 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 [5,10].

У всех больных основной группы проводилась локальная и системная ФДТ двухэтапным методом по оригинальной методике, предложенной в клинике, с достижением через эндоскопический или антеградный транспеченочный доступ эффекта апоптоза раковых клеток по границе новообразования [11].

Статистический анализ проводился с помощью пакета статистических программ SigmaPlot 14.0 (регистрационный номер 775400014). Для

связанных выборок в статистическом анализе использовался 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. Результаты представлены в виде медианы (Me), первого (Q1), третьего (Q3) квартилей, среднего значения (M) и его стандартного отклонения (SD). Для анализа относительных величин использовался z-критерий Фишера. Для оценки общей продолжительности жизни использовалась функция Каплан-Мейер с лог-ранговым критерием. Пороговым значением статистической значимости результатов исследования принималось p <0,05.

Обсуждение и результаты

Сравнительная характеристика групп по полу и стадии основного заболевания представлена в таблице 1. Выявлена большая запущенность основной группы по сравнению с группой сравнения, поскольку в основную группу вошло больше пациентов с запущенной IV стадией основного заболевания, которым были не показаны другие методы лечения. Обе группы не отличались статистически значимо по возрасту больных (p=0,494) (табл. 2).

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

У одного пациента группы сравнения (1,20%) была выявлена серома послеоперационного шва после проведенной гепатикоеюностомии, у одного пациента группы сравнения (1,20%) была выявлена подпеченочная гематома после проведенного чрескожного чреспеченочного монолобарного дренирования желчных протоков, у одного пациента группы сравнения (1,20%) была выявлена подпеченочная гематома после проведенной гепатикоеюностомии. Обе группы статистически значимо не отличались по количеству осложнений оперативного лечения (p=0,434).

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	43	51,81	0,973
Женский пол	16	50,00	40	48,19	0,973
Ia стадия	0	0	3	3,61	0,662
Ib стадия	1	3,13	2	2,41	0,663
IIa стадия	5	15,63	12	14,46	0,893
IIb стадия	1	3,13	2	2,41	0,663
III стадия	5	15,63	27	32,53	0,114
IV стадия	20	62,50	29	34,94	< 0,014

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	64,50 (57,25;72,00)	64,00±10,29	65,00 (59,00;74,00)	65,47±10,04	0,494

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

При проведении оценки продолжительности жизни в параллельно сравниваемых группах (табл. 3) обнаружено статистически значимо большая медиана выживания в основной группе по сравнению с группой сравнения (p = 0,011) (рис. 1).

Таблица 3

Сравнительный анализ выживаемости больных

Table 3

Comparative analysis of survival of patients

Группа	Медиана выживания, дни Me (Q_1; Q_3)	95% доверительный интервал	p
Основная	202 (-;162)	72,079-331,921	0,011
Сравнения	175 (321;67)	125,025-224,975	

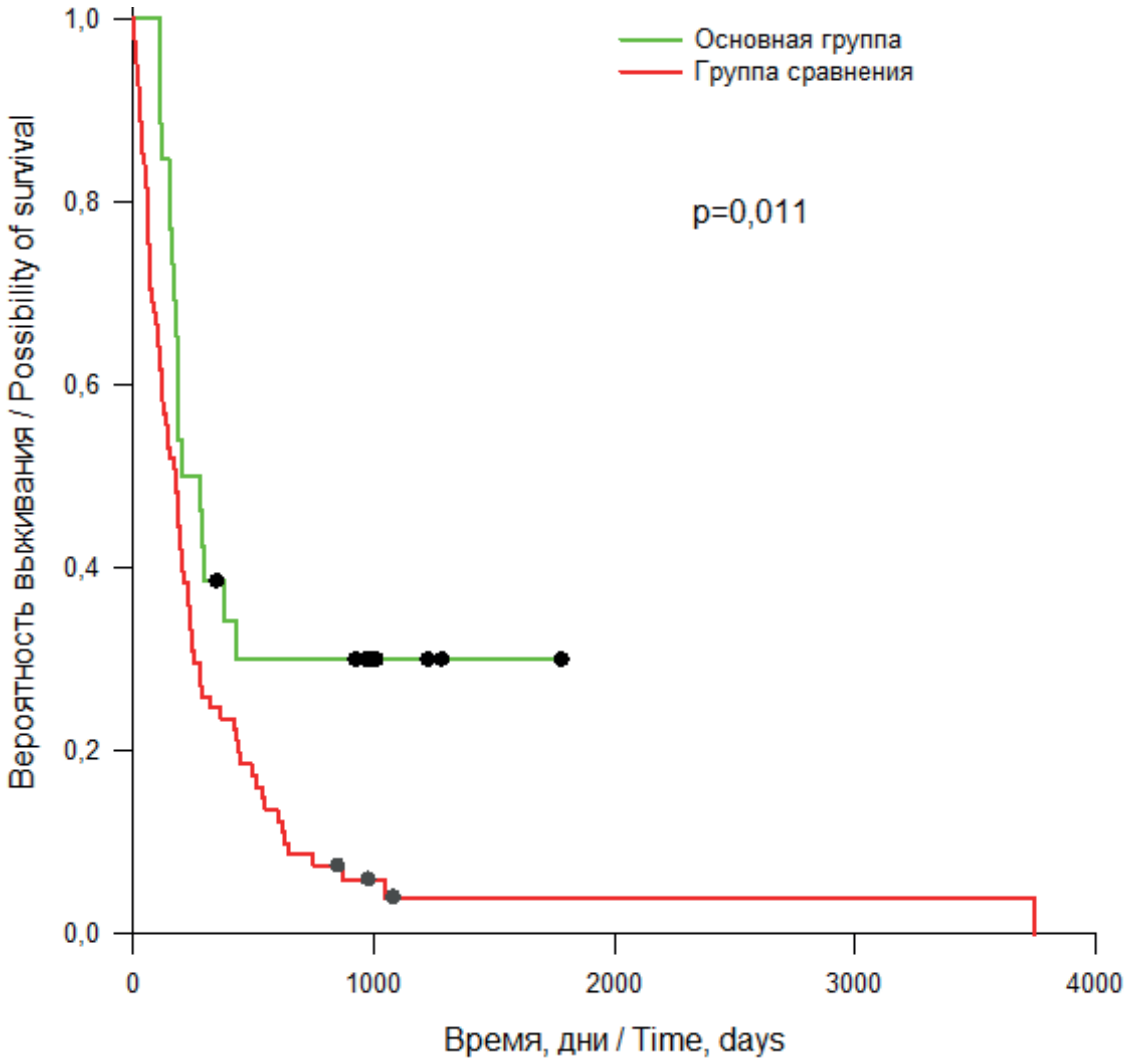


Рисунок **1.** Сравнительная характеристика выживаемости у пациентов, которым было проведено паллиативное хирургическое лечение рака pancreas с применением локальной и системной фотодинамической терапии и без ее применения.

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 without using of it.

В целом, полученные в процессе нашего исследования результаты подтверждают данные литературы о том, что ФДТ повышает выживаемость у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы при паллиативном лечении, что особенно актуально для пациентов с запущенной IV стадией заболевания, у которых ФДТ позволяет значительно увеличить продолжительность жизни при отсутствии побочных эффектов от терапии.

Заключение

Таким образом, комплексное паллиативное лечение с применением ФДТ злокачественных новообразований поджелудочной железы позволяет увеличить продолжительность жизни пациентов, 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 паллиативного лечения.

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;239 с., илл.

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):18-24. 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. Цеймах А.Е., Лазарев А.Ф., Куртуков В.А., Бедян Н.К., Шойхет Я.Н. Способ комплексного мини-инвазивного лечения механической желтухи, холангита, внутрипеченочных абсцессов опухолевого генеза с применением локальной и системной фотодинамической терапии. Патент РФ №2704474, 2019.

References

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

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 Russian) 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. 106p. Accessed March 17, 2022 (In Russian)] 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):18-24. 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. 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 Russian)

Контактные данные

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

Штофин Сергей Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии (лечебного факультета) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск.
630091, Новосибирская обл., г. Новосибирск, Красный проспект, 52
E-mail: alevtsei@rambler.ru, sshtofin@yandex.ru

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

Секержинская Елена Львовна, врач-онколог, Алтайский краевой онкологический диспансер, г. Барнаул
656049, Барнаул, Россия; e-mail: sekeelena@yandex.ru.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8271-7528

Шойхет Яков Нахманович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент Российской Академии Наук, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом хирургии 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

Цеймах Михаил Евгеньевич, студент 501 группы института клинической медицины, Алтайский государственный медицинский университет.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40; e-mail: mishatsey@gmail.com.
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-1324-1810

Contact information

Corresponding author: Alexander E. Tseimakh, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Faculty Surgery named after Professor I.I. Neimark with a Course of Surgery, Altai State Medical University.
656038, RF, Barnaul, Lenin Ave., 40
E-mail: alevtsei@rambler.ru. Phone: +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

Author information
Sergey G. Shtofin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery (medical faculty) of "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health Care of the Russian Federation.
630091, RF, Novosibirsk, Krasny Prospekt, 52
E-mail: alevtsei@rambler.ru, sshtofin@yandex.ru

Alexander F. Lazarev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Oncology, Radiation Therapy and Radiation Diagnostics with the course of APE, Altai State Medical University.
656038, RF, Barnaul, Lenin Ave., 40. E-mail: lazarev@akzs.ru.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-1080-5294
Scopus Author ID: 36166916600

Vitaly A. Kurtukov, Cand. Sci. (Med.), Head of the Endoscopy Department, City Hospital No. 5, Barnaul.
656045, RF, Barnaul, Zmeinogorsky tract, 75. E-mail: vakurtukov@yandex.ru.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5582-1178

Valeriy N. Tepluhin, Head of the Department of Surgery, City Hospital No. 5, Barnaul. 656045, RF, Barnaul, Zmeinogorsky tract, 75.
E-mail: valera.tepl69@inbox.ru.
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0788-1421

Elena L. Sekerzhinskaya, Doctor Oncologist, Altai Regional Oncologic Dispensary, Barnaul.
E-mail: sekeelena@yandex.ru.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8271-7528

Yakov N. Shoikhet, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Faculty Surgery named after Professor I.I. Neimark with a course of surgery, APE, Altai State Medical University.
656038, RF, Barnaul, Lenin Ave., 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

Mikhail E. Tseimakh, Student of group 501 of the Institute of Clinical Medicine, Altai State Medical University.
656038, RF, Barnaul, Lenin Ave., 40. E-mail: mishatsey@gmail.com.
ORCID: https://orcid.org/ 0000-0002-1324-1810

Поступила в редакцию *24.09.2022*
Принята к публикации *15.10.2022*

Для цитирования: Цеймах А.Е., Штофин С.Г., Лазарев А.Ф., Куртуков В.А., Теплухин В.Н., Секержинская Е.Л., Шойхет Я.Н., Цеймах М.Е. Влияние локальной и системной фотодинамической терапии на выживаемость у пациентов со злокачественными новообразованиями поджелудочной железы после паллиативного хирургического лечения. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 27-33.

Citation: Tseimakh A.E., Shtofin S.G., Lazarev A.F., Kurtukov V.A., Teplukhin V.N., Sekerzhinskaya E.L., Shoykhet Ya.N., Tseimakh M.E. Influence of local and systemic photodynamic therapy on survival in patients with pancreatic malignant tumors after palliative surgical treatment. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 27-33. (In Russ.)

УДК 618.49:616-053.31-08.39.11
DOI 10.31684/25418475-2022-4-34

ОПЫТ ПРОВЕДЕНИЯ КОМАНДНОГО ТРЕНИНГА НЕОТЛОЖНОЙ ПОМОЩИ НОВОРОЖДЕННОМУ РЕБЕНКУ ПРИ УРГЕНТНЫХ СОСТОЯНИЯХ В АКУШЕРСТВЕ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)
656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Черкасова Т.М., Кравцов И.В., Кравцова Е.С., Гуревич Н.Л., Казанина А.Б.

Резюме
Успешное проведение реанимации новорожденному с явлениями средней или тяжелой асфиксии зависит от слаженной работы всего медицинского персонала. Во время оказания неотложной помощи на положительный исход для ребенка влияют как компетенция лидера команды, так и отлаженные навыки командного взаимодействия.
Цель исследования: *оценка эффективности оказания неотложной помощи роженице при тяжелой эклампсии/приступе эклампсии во втором периоде родов и реанимации новорожденного при асфиксии средней/тяжелой степени тяжести в условиях междисциплинарного командного тренинга врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и неонатологов в условиях типичного родильного зала симуляционного центра, с использованием карт самооценки выполнения практических навыков.*
Материалы и методы. *Проведен анализ качества симуляционного обучения в условиях командного тренинга 31 врача (16 врачей акушеров-гинекологов, 4 врача анестезиолога-реаниматолога, 11 врачей-неонатологов) на курсе повышения квалификации «Неотложные состояния у новорожденных», с использованием «Тест-карт самооценки».*
Результаты. *Проведенный анализ самооценки выполнения навыков при тяжелой эклампсии/приступе эклампсии во втором периоде родов и реанимации новорожденного при асфиксии средней/тяжелой степени тяжести врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и неонатологов показал высокую эффективность симуляционных модулей, реализуемых в рамках программы повышения квалификации.*
Ключевые слова: *командный симуляционный тренинг, реанимация новорожденного, тяжелая преэклампсия, эклампсия.*

EXPERIENCE OF TEAM TRAINING OF EMERGENCY AID TO A NEWBORN IN URGENCY CONDITIONS IN OBSTETRICS

Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)
656038, Russian Federation, Altai Krai, Barnaul, Lenina av. 40

Cherkasova T.M., Kravtsov I.V., Kravtsova E.S., Gurevich N.L., Kazanina A.B.

Abstract
Successful resuscitation of a newborn with moderate or severe asphyxia depends on the coordinated work of all medical personnel. During the provision of emergency care, a positive outcome for the child is influenced by both the competence of the team leader and well-established teamwork skills.
The purpose of the study: *to evaluate the effectiveness of emergency care for a woman in labor with severe eclampsia/an attack of eclampsia in the second stage of labor and resuscitation of a newborn with asphyxia of moderate/severe severity in an interdisciplinary team training of obstetrician-gynecologists, anesthesiologists-resuscitators and neonatologists in a typical delivery room of a simulation center, using self-assessment cards for the implementation of practical skills.*
Materials and methods*. The analysis of the quality of simulation training was carried out in the conditions of team training of 31 doctors (16 obstetrician-gynecologists, 4 anesthesiologist-resuscitator, 11 neonatologists) on the advanced training course «Emergency conditions in newborns», using «Test-cards self-esteem».*
Results. The analysis of self-assessment of the performance of skills in severe eclampsia/eclampsia attack in the second stage of labor and resuscitation of a newborn with moderate/severe asphyxia of obstetrician-gynecologists, anesthesiologists-resuscitators and neonatologists showed the high efficiency of simulation modules implemented as part of the advanced training program.
Keywords: *team simulation training, neonatal resuscitation, severe pre-eclampsia, eclampsia.*

Введение

Последствием ургентных состояний в акушерстве зачастую становится рождение детей в состоянии асфиксии. Условиями успешного оказания неотложной помощи новорожденному в состоянии средней и тяжелой асфиксии являются ее компетентность, своевременность, согласованная работа всей дежурной бригады, включающей в себя врача-неонатолога, врача акушера-гинеколога и врача анестезиолога-реаниматолога, преемственность служб, участвующих в выхаживании этого ребенка. Четкое соблюдение последовательности этапов оказания реанимации новорожденному является результатом не только конкретных знаний и умений отдельного врача, но и слаженной работы всего медицинского персонала. Возможность отработки навыка командной работы в реальных условиях родильного зала должна быть предоставлена в рамках циклов повышения квалификации для врачей в виде симуляционного обучения.

Симуляционное обучение широко внедрено в систему непрерывного медицинского образования и постдипломного обучения врачей, как одно из средств оптимизации и повышения качества учебного процесса. Ключевыми преимуществами симуляционных тренингов являются обучение без вреда пациенту в реалистичных условиях, неограниченное число повторов, отработка алгоритма действий при жизнеугрожающих состояниях, объективная оценка достигнутого уровня профессиональной подготовки каждого специалиста [1, 2]. Существующее симуляционное оборудование можно условно представить в виде отдельных уровней, которые, наслаиваясь друг на друга, повышают достоверность имитации, ее реализм [3].

Тяжелая анте- и интранатальная асфиксия является одной из основных причин перинатальной заболеваемости и смертности в Российской Федерации [4]. В случае рождения ребенка в асфиксии ему требуется проведение реанимационных мероприятий [5]. Объема реанимационных мероприятий зачастую достаточно для стабилизации состояния новорожденных с минимальными признаками живорождения [6, 7]. Правильно организованная помощь в родильном зале позволяет уменьшить число неблагоприятных последствий перинатальной гипоксии для жизни и здоровья детей. При этом, базовыми принципами оказания реанимационной помощи новорожденным являются готовность медицинского персонала к немедленному оказанию реанимационных мероприятий и четкий алгоритм действий в родильном зале. Работа в родильном зале должна быть организована таким образом, чтобы специалисту, который проводит реанимационные мероприятия, с первой минуты могли оказывать содействие не менее двух других медицинских работников (врач-акушер-гинеколог, врач анестезиолог-реаниматолог, врач-неонатолог, медицинская сестра-анестезист, акушерка, детская медицинская сестра, врач-педиатр), которые должны уметь оказывать реанимационную помощь новорожденным [4, 8, 9, 10]. Залогом успеха в реанимации является единый методологический подход и согласованность действий врачей различных специальностей.

Целью исследования стала оценка эффективности оказания неотложной помощи роженице при тяжелой эклампсии/приступе эклампсии во втором периоде родов и реанимации новорожденного при асфиксии средней/тяжелой степени тяжести в условиях междисциплинарного командного тренинга врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и неонатологов в условиях типичного родильного зала симуляционного центра, с использованием карт самооценки выполнения практических навыков.

Материалы и методы

Проведен анализ эффективности симуляционного обучения в условиях командного тренинга 31 врача (11 врачей-неонатологов, 16 врачей акушеров-гинекологов, 4 врача анестезиолога-реаниматолога) на курсе повышения квалификации «Неотложные состояния у новорожденных» с использованием «Тест-карт самооценки квалификационных возможностей врача по выполнению навыков оказания неотложной помощи роженице во втором периоде родов с тяжелой преэклампсией и/или при приступе эклампсии с оценкой командной работы врачей акушера-гинеколога и анестезиолога-реаниматолога» (табл. 1) и «Тест-карт самооценки квалификационных возможностей врача по выполнению навыков оказания реанимационной помощи новорожденному ребенку, рожденному в асфиксии различной степени тяжести с оценкой командной работы врача-неонатолога и врача-анестезиолога и/или врача акушера-гинеколога» (табл. 2).

Курс обучения традиционно включает в себя 18 часов теоретической подготовки и 18 часов симуляционного обучения на базе типичного родильного зала, организованного в условиях Симуляционного центра ФГБОУ ВО АГМУ МЗ России. Междисциплинарный командный тренинг состоял из двух условных этапов: 1. Оказание неотложной помощи роженице с тяжелой преэклампсией и/или при/после приступа эклампсии во втором периоде родов с оценкой совместной работы акушера-гинеколога и анестезиолога-реаниматолога. 2. Оказание реанимационной помощи новорожденному ребенку в состоянии асфиксии различной степени тяжести, с оценкой командной работы врачей-не-

онатологов, акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов. В условиях тренинга внимание уделялось не только освоению практических навыков работы команды в ургентной ситуации, но и коммуникативной и информационной составляющей.

Таблица 1

Тест-карта самооценки квалификационных возможностей врача по выполнению навыков оказания неотложной помощи роженице во втором периоде родов с тяжелой преэклампсией и/или при приступе эклампсии с оценкой командной работы врачей акушера-гинеколога и анестезиолога-реаниматолога

ОЦЕНИТЕ СВОЮ КВАЛИФИКАЦИОННУЮ ХАРАКТЕРИСТИКУ:
(по 5-балльной системе; 1 – min, 5 – max)
Возраст _____ лет
Специальность_____ стаж работы _____лет
Квалификационная категория _____ научная степень_____
Уровень акушерского стационара_____

Навыки	Оценка до курса	Оценка после курса
Навыки оценки тяжести преэклампсии		
- оценки общего состояния пациента, акушерского осмотра и оценки акушерской ситуации, определения объема мониторинга и использования соответствующего оборудования;		
- сбора информации, оценки и интерпретации данных лабораторных и инструментальных исследований, формулирования диагноза;		
Навык информационного обеспечения		
Навыки оказания неотложной помощи при тяжелой преэклампсии		
Навыки неотложной помощи при/после приступа эклампсии		
- при сохраненном спонтанном дыхании		
- при дыхательном апноэ		
- при продолжающемся приступе эклампсии		
Навыки выбора тактики родоразрешения и родоразрешение с помощью акушерских щипцов с учетом уровня положения головки плода		
Навык антикризисного управления и взаимодействия в условиях командной работы		
Навык корректного общения с пациенткой на протяжении выполнения всего сценария		
Итого		

Первый условный этап включает в себя отработку практических навыков в условиях типичного родильного зала: оценка тяжести преэклампсии с интерпретацией вводных данных и информации, предоставляемой по запросу обучающихся, и информационное обеспечение; оказание неотложной помощи при тяжелой преэклампсии и неотложной помощи при/после приступа эклампсии (при сохраненном спонтанном дыхании, при дыхательном апноэ, при продолжающемся приступе эклампсии); родоразрешение с помощью акушерских щипцов с учетом уровня положения головки плода; взаимодействие в условиях командной работы и общение с пациенткой.

Второй условный этап включает - готовность медицинского персонала к немедленному оказанию реанимационных мероприятий новорожденному ребенку с интерпретацией вводных данных и информации, предоставляемой по запросу обучающихся, и информационное обеспечение; оказание реанимационной помощи новорожденному при тяжелой/средней степени асфиксии, взаимодействие в условиях командной работы; заполнение медицинской документации.

Каждый условный этап, осуществляемый в виде тренинга, имеет четыре составляющие:

- входной контроль уровня подготовленности;
- инструктаж, постановка целей и задач тренинга;
- непосредственно этап симуляционного занятия - выполнение учебного задания;
- дебрифинг, обсуждение выполнения, итоговое завершение [2].

Таблица 2

Тест-карта самооценки квалификационных возможностей врача по выполнению навыков оказания реанимационной помощи новорожденному ребенку, рожденному в асфиксии различной степени тяжести с оценкой командной работы врача-неонатолога, врача акушера-гинеколога, врача анестезиолога-реаниматолога.

ОЦЕНИТЕ СВОЮ КВАЛИФИКАЦИОННУЮ ХАРАКТЕРИСТИКУ:
(по 5-балльной системе; 1 – min, 5 – max)
Возраст _____ лет
Специальность_____ стаж работы _____лет
Квалификационная категория _____ научная степень_____
Уровень акушерского стационара_____

Навыки	Оценка до курса	Оценка после курса
Навыки оценки тяжести состояния новорожденного ребенка:		
-сбора информации, оценки и интерпретации данных анамнеза (течение беременности и родов)		
-оценки признаков живорождения		
-оценки показаний для начала реанимационных мероприятий		
-оценки состояния новорожденного с использованием шкал Апгар, Сильвермана, Даунса		
Навыки обеспечения функции внешнего дыхания		
-масочной искусственной вентиляции легких		
-интубации трахеи		
Навыки восстановления кровообращения (непрямой массаж сердца)		
Навыки применения лекарственных препаратов		
Навык антикризисного управления и взаимодействия в условиях командной работы		
Навыки ведения медицинской документации (вкладыш - карта первичной и реанимационной помощи новорожденному в родильном зале)		
Итого		

Учитывая проведение междисциплинарного командного тренинга, нами разработаны ситуационные задачи и созданы контрольные листы по каждой специальности. Профессиональные технические навыки, прописанные в них, согласованы между собой по порядку выполнения и времени.

Анонимное анкетирование проводилось до и после освоения темы. Врачам предлагалось оценить свои навыки по шкале от 1 до 5 баллов.

Для проведения статистического анализа имеющихся данных использовались прикладные лицензионные программы MS Office 2010, Statistica for Windows 6.0. Проводили математическую обработку результатов исследования по общепринятым методам вариационной статистики. Вычисляли среднюю арифметическую величину (M), среднее квадратичное отклонение (σ), ошибку среднего (x). Методы статистической обработки выбраны в зависимости от поставленных целей и задач исследования. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Значения непрерывных величин представлены в виде M±x и M±σ, где M – выборочное среднее, x – стандартная ошибка среднего, а σ – среднее квадратичное отклонение. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий для сравнения средних использовали t-критерий Стьюдента. Статистически значимым расценивали уровень $p<0,05$.

Результаты исследования

Средний возраст обучающихся докторов составил 41,26±6,93 лет. Средний возраст акушеров-гинекологов - 42,19±7,43 года, стаж работы среди врачей данной специальности – 18,06±9,52 лет, средний возраст среди врачей анестезиологов-реаниматологов - 46,0±5,88 лет, средний стаж врачей данной специальности – 20,0±5,88 лет, средний возраст врачей-неонатологов – 38,18±5,51 лет, средний стаж – 12,18±5,51 лет. Достоверно чаще обучались доктора со стажем более 5 лет ($p<0,05$). Большая часть врачей имели высшую квалификационную категорию – 32,3% случаев и первую квалификационную категорию – 22,6% случаев. Лишь один врач-не-

онатолог имел стаж менее 5 лет. Большая часть обучающихся работала в акушерских стационарах третьего (29,0% случаев) и второго (35,5% случаев) уровня.

При прохождении первого условного этапа вводные данные курсанты узнают от преподавателя, остальную информацию курсанты получают в ходе опроса пациентки (робота-симулятора). Данные витальных функций, мониторинг сердцебиения плода и сокращений матки выводятся оператором по запросу курсантов. Дополнительная информация предоставляется обучающимся по их запросу симулированным коллегой. Катетеризация мочевого пузыря проводится акушеркой (конфедерат) по запросу курсантов. Влагалищное исследование и интерпретация его данных проводится непосредственно обучающимися. Результаты анонимного анкетирования показали наиболее высокие как исходные и выходные данные уверенного выполнения этого этапа обучения. Самой частой ошибкой этапа было назначение катетеризации мочевого пузыря и спровоцированное жалобами пациентки (робота-симулятора) влагалищное исследование при цифрах артериального давления выше целевых значений.

Важным разделом интерактивного обучения является тренинг по организации и оказанию неотложной помощи при постановке диагноза тяжелой преэклампсии и/или развитии приступа эклампсии. Отрабатываются навыки:

- информационного обеспечения;
- формирования междисциплинарной бригады врачей;
- работы в команде и демонстрация лидерских качеств;
- алгоритма оказания неотложной помощи ургентной больной:
- вызов специалистов;
- обеспечения проходимости дыхательных путей;
- искусственной вентиляции легких дыхательным мешком и оксигенотерапии;
- обеспечения периферического венозного доступа;
- технологии стартовой противосудорожной, гипотензивной терапии;
- мониторинга состояния роженицы и плода, оценки эффективности проводимой терапии.

Реалистичность интерактивного искусственного пациента, автоматическое изменение его физиологического состояния, соответствующий ответ на введение лекарств, на некорректные действия, позволяет на этом уровне напрямую оценить квалифицированность курсанта. Навык информационного обеспечения вызвал наибольшие сложности реализации в симулированной среде. По данным анонимного анкетирования врачи акушеры-гинекологи, чаще молодые специалисты из акушерских стационаров 2 уровня (25,0%) и врачи-анестезиологи (50%), в том числе и с большим стажем работы, отмечают, что не всегда чувствуют себя достаточно уверенно при прохождении интерактивного тренинга этапа оказания мануальных навыков при продолжающемся приступе эклампсии.

Определение тактики родоразрешения пациентки после стабилизации состояния в зависимости от высоты стояния предлежащей части плода, является следующим этапом симуляционного обучения, включает в себя как навыки работы в команде с коллегиальным решением вопроса о способе окончания родов, так и выполнение операции наложения выходных акушерских щипцов. Анонимное анкетирование показало большую сложность прохождения врачами акушерами-гинекологами данного этапа, поскольку доктора не имеют опыта наложения выходных акушерских щипцов.

Задачей второго условного этапа симуляционного тренинга является отработка обучающимися следующих навыков:

- проверка готовности места для проведения реанимационной помощи и стабилизации состояния новорожденного;
- сбор анамнестических данных (уточнение факторов риска рождения ребенка в асфиксии);
- обеспечение готовности других членов дежурной бригады к коллективным действиям по оказанию реанимационной и медицинской помощи;
- оценка признаков живорождения и определение показаний для начала реанимационной помощи новорожденному на основе клинических и параклинических данных.

Вводные данные курсанты узнают от коллег, принимавших участие в первом условном этапе тренинга. Отсроченное пережатие и пересечение пуповины проводится по запросу курсантов. Данные витальных функций выводятся оператором на монитор после подключения соответствующих датчиков (датчики температуры, пульсоксиметра, ЭКГ).

Важным разделом интерактивного обучения является тренинг по оказанию неотложной и реанимационной помощи новорожденному с асфиксией средней или тяжелой степени тяжести. Отрабатываются навыки:

- работы в команде и демонстрация лидерских качеств;
- оказания реанимационной помощи новорожденному ребенку:
- начальные мероприятия;
- искусственная вентиляция легких;
- непрямой массаж сердца;
- введения лекарственных препаратов;

- мониторинга состояния новорожденного ребенка;

- оценки эффективности проводимой терапии.

Катетеризация пупочной вены проводится по запросу курсантов конфедератом.

По данным анонимного анкетирования врачи-неонатологи (36,4% случаев), врачи-анестезиологи (50,0% случаев), врачи акушеры-гинекологи (100,0%), отмечают, что не всегда чувствуют себя уверенно при прохождении интерактивного тренинга этапа оказания мануальных навыков, что, вероятно, связано с отсутствием регулярной практики на рабочем месте. Возможность многократного самостоятельного повторения алгоритма неотложной помощи при тяжелой и средней степени тяжести антеи интранатальной асфиксии с оказанием реанимационных мероприятий на реалистичном манекене-симуляторе позволяют отработать его выполнение до автоматизма.

Заполнение вкладыша-карты реанимации и стабилизации состояния новорожденного в родильном зале является следующим этапом симуляционного обучения. Освоение навыка проводится с использованием стандартных вкладных листов к форме 097/у «История развития новорожденного». Вкладыш-карта заполняется на каждого новорожденного, которому проводилась реанимация и стабилизация состояния (РСН), во всех медицинских организациях врачом (неонатологом, педиатром, акушером-гинекологом, анестезиологом-реаниматологом) или, при отсутствии врача, акушеркой или медицинской сестрой после завершения комплекса первичных реанимационных мероприятий. Анонимное анкетирование показало большую сложность прохождения данного этапа врачами всех специальностей.

Обсуждение

При анализе тест-карт отмечено значительное увеличение уровня самооценки выполнения отрабатываемых практических навыков у врачей всех специальностей после цикла повышения квалификации. Среднее количество баллов самооценки навыков оценки тяжести преэклампсии до проведения курса повышения квалификации 4,0 (3-5) баллов и 4,8 (4-5) баллов после цикла обучения (p=0,05). Самооценка навыка информационного обеспечения возросла с 2,8 (2-4) баллов до 4,8 (4-5) баллов соответственно (p=0,001). Самооценка навыков помощи при тяжелой преэклампсии исходно 4,2 (3-5) баллов, после цикла обучения 4,8 (4-5) баллов. Высокая самооценка исходного и заключительного уровней навыка была показана и врачами акушерами-гинекологами, и врачами анестезиологами-реаниматологами. Самооценка навыков неотложной помощи при/после приступа эклампсии уровня исходного уровня 2,1 (1-3) балла после курса достоверно возросла до 4,6 (4-5) баллов (p=0,001). Возможность многократного самостоятельного повторения навыка на реалистичном роботе-симуляторе позволяет отработать его выполнение до автоматизма. Самооценка навыков влагалищной родоразрешающей операции наложения выходных акушерских щипцов достоверно повысилась с 1,0 (0-2) балла до 3,8 (3-5) баллов (p=0,001). Проведение симуляционного тренинга позволяет врачу не только освоить технику проведения этой влагалищной родоразрешающей операции и приобрести мануальный навык в симулированной среде путем многократных повторений, но и на протяжении всего сценария отработать алгоритмы действий при неотложных состояниях, навыки антикризисного управления и взаимодействия в условиях командной работы и корректного общения с пациенткой в условиях экстренных ситуаций. Достоверно повысился средней балл самооценки навыка оценки тяжести состояния новорожденного ребенка до проведения курса повышения квалификации 4,0 (3-5) баллов и 4,8 (4-5) баллов после цикла обучения (p=0,05). Самооценка навыка обеспечения функции внешнего дыхания выросла с 2,5 (2-3) баллов до 4,0 (3-5) баллов (p=0,001). Самооценка навыков восстановления кровообращения у новорожденного исходно 3,2 (3-4) балла, после цикла обучения 4,4 (4-5) баллов. Самооценка навыков применения лекарственных препаратов исходного уровня 2,3 (1-3) балла после курса достоверно возросла до 4,7 (4-5) баллов (p=0,001). Самооценка навыков ведения медицинской документации достоверно повысилась с 1,3 (0-2) балла до 3,5 (3-5) баллов (p=0,001). Самооценка навыка антикризисного управления и взаимодействия в условиях командной работы показала достоверный прирост от исходного уровня в 2,2 (2-3) балла до 4,6 (4-5) баллов после прохождения цикла обучения.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ тест-карт самооценки обучающихся выполнения навыков при тяжелой эклампсии/приступе эклампсии во втором периоде родов с родоразрешением с помощью выходных акушерских щипцов и реанимации новорожденного при асфиксии средней/тяжелой степени тяжести врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов и неонатологов, показал высокую эффективность представленных симуляционных модулей, реализуемых в рамках программы повышения квалификации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Панова И.А., Рокотянская Е.А., Сытова Л.А., Салахова Л.М. Опыт симуляционного об-

учения акушеров-гинекологов навыкам оказания помощи при акушерских кровотечениях. Современные проблемы науки и образования. 2020; 3. https://science-education.ru/ru/article/view?id=29778.

2. Симуляционное обучение в акушерстве, гинекологии и педиатрии. Росомед, 2015. https://rosomed.ru/system/documents/files/000/000/031/original/2015-Simulation-Akusherstvo-gynekologia-pediatria-ROSOMED.pdf?1441907053

3. Горшков М.Д. Специалист медицинского симуляционного обучения. М.: РОСОМЕД. 2016; 320 с. https://rosomed.ru/system/documents/files/000/000/057/original/2016-specialist-MSO.pdf?1477461040

4. Министерство здравоохранения Российской Федерации: официальный сайт. Методическое письмо «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале». https://minzdrav.gov.ru/documents/8025-metodicheskoe-pismo-pervichnaya-i-reanimatsionnaya-pomosch-novorozhdennym-detyam

5. Heathcote A.C., Jones J., Clarke P. Timing and documentation of key events in neonatal resuscitation. Eur. J. Pediatr. 2018; 177(7): 1053–1056.

6. Patel A., Khatib M.N., Kurhe K. et al. Impact of neonatal resuscitation trainings on neonatal and perinatal mortality: a systematic review and meta-analysis. BMJ Paediatr. Open. 2017; 1. Article ID e000183. DOI: 10.1136/bmjpo-2017-000183.

7. Шилова Н.А., Харламова Н.В., Андреев А.В., Межинский С.С., Панова И.А., Дудов П.Р. Частота асфиксий и объем оказания реанимационной помощи новорожденным в родильном зале. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2020; 8(2): 47–53. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-47-53.

8. Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации: официальный сайт. 2021. URL: Профессиональный стандарт «Врач-акушер-гинеколог» утвержден приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 19 апреля 2021 № 262Н. 2021. URL: https://mintrud.gov.ru/docs/mintrud/orders/1949

9. Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации: официальный сайт. Профессиональный стандарт «Врач-неонатолог» утвержден приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 14 марта 2018 № 136Н. 2018. URL: https://classinform.ru/profstandarty/02.026-vrach-neonatolog.html

10. Министерство труда и социальной защиты Российской Федерации: официальный сайт. Профессиональный стандарт «Врач-анестезиолог-реаниматолог» утвержден приказом Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации от 27 августа 2018 №554Н. 2018. URL: https://classinform.ru/profstandarty/02.040-vrach-anesteziolog-reanimatolog.html

References

1. Panova I.A., Rokotyanskaya E.A., Sytova L.A., Salakhova L.M. The experience of simulation training of obstetricians-gynecologists in the skills of providing assistance with obstetric bleeding. Modern problems of science and education. 2020; 3. https://science-education.ru/ru/article/view?id=29778. (In Russ.)

2. Simulation training in obstetrics, gynecology and pediatrics. Rosomed, 2015. https://rosomed.ru/system/documents/files/000/000/031/original/2015-Simulation-Akusherstvo-gynekologia-pediatria-ROSOMED.pdf ?1441907053 (In Russ.)

3. Gorshkov M.D. Medical Simulation Specialist. M.: ROSOMED, 2016. 320 p. https://rosomed.ru/system/documents/files/000/000/057/original/2016-specialist-MSO.pdf?1477461040 (In Russ.)

4. Ministry of Health of the Russian Federation: official site. Methodical letter «Resuscitation and stabilization of the condition of newborns in the delivery room». https://minzdrav.gov.ru/documents/8025-metodicheskoe-pismo-pervichnaya-i-reanimatsionnaya-pomosch-novorozhdennym-detyam. (In Russ.)

5. Heathcote A.C., Jones J., Clarke P. Timing and documentation of key events in neonatal resuscitation. Eur. J. Pediatr. 2018; 177(7): 1053–1056.

6. Patel A., Khatib M.N., Kurhe K. et al. Impact of neonatal resuscitation trainings on neonatal and perinatal mortality: a systematic review and meta-analysis. BMJ Paediatr. Open. 2017; 1. Article ID e000183. DOI: 10.1136/bmjpo-2017-000183.

7. Shilova N.A., Kharlamova N.V., Andreev A.V., Mezhinsky S.S., Panova I.A., Dudov P.R. The frequency of asphyxia and the volume of resuscitation care for newborns in the delivery room. Neonatology: news, opinions, training. 2020; 8(2): 47–53. DOI: 10.33029/2308-2402-2020-8-2-47-53. (In Russ.)

8. Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation: official site. 2021. URL: Professional standard «Obstetrician-gynecologist» approved by order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated April 19, 2021 No. 262N. 2021. https://mintrud.gov.ru/docs/mintrud/orders/1949. (In Russ.)

9. Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation: official site. The professional standard «Neonatologist» was approved by the order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation dated March 14, 2018 No. 136N. 2018. URL: https://classinform.ru/profstandarty/02.026-vrach-neonatolog.html. (In Russ.)

10. Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation: official site. The professional standard «Anesthesiologist-resuscitator» was approved by order of the Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation of August 27, 2018 No. 554N. 2018. https://classinform.ru/profstandarty/02.040-vrach-anesteziolog-reanimatolog.html. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Кравцова Елена Станиславовна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО Алтайского государственного медицинского университета МЗ РФ, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, г. Барнаул.
656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Попова, 29.
E-mail: es.kravcova@yandex.ru
Телефон: +7 (3852) 566-888

Информация об авторах

Черкасова Татьяна Михайловна, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой неонатологии и детской анестезиологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, врач -неонатолог высшей квалификационной категории, г. Барнаул.
656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Попова, 29.
ID Scopus 57215580696, ORCID 0000-0001-6841-7134

Кравцов Илья Владимирович, студент института клинической медицины ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, г. Барнаул
656099, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
E-mail: es.kravcova@yandex.ru

Гуревич Наталья Леонидовна, ассистент кафедры неонатологии и детской анестезиологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ, врач-неонатолог, г. Барнаул. 656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Попова, 29.
E-mail: es.kravcova@yandex.ru
Researcher ID Wos ABA-2142-2021, Scopus 57226139456, ORCID 0000-0002-8309-2398

Казанина Анастасия Борисовна, ассистент кафедры неонатологии и детской анестезиологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, врач-неонатолог, г. Барнаул.
656031, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Попова, 29.
E-mail: es.kravcova@yandex.ru

Contact information

Corresponding author: Kravtsova Elena Stanislavovna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University of the RF Ministry of Health, Obstetrician-gynecologist of the highest qualification category, Barnaul.
656031, Altai Krai, Barnaul, Popova St., 29.
E-mail: es.kravcova@yandex.ru
Phone: +7 (3852) 566-888

Author information

Cherkasova Tatiana Mikhailovna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Neonatology and Pediatric Anesthesiology with a Course of Advanced Training, ASMU, Barnaul. 656031, Altai Krai, Barnaul, Popova str. 29.
Scopus ID 57215580696, ORCID 0000-0001-6841-7134

Kravtsov Ilya Vladimirovich, student of the Institute of Clinical Medicine, ASMU, Barnaul. 656099, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave. 40.
E-mail: es.kravcova@yandex.ru

Gurevich Natalia Leonidovna, Assistant of the Department of Neonatology and Pediatric Anesthesiology with a Course of Advanced Training, ASMU, Neonatologist, Barnaul. 656031, Altai Krai, Barnaul, Popova str. 29.
E-mail: es.kravcova@yandex.ru
Researcher ID Wos ABA-2142-2021, Scopus 57226139456, ORCID 0000-0002-8309-2398

Kazanina Anastasia Borisovna, Assistant of the Department of Neonatology and Pediatric Anesthesiology with a Course of Advanced Training, ASMU, Neonatologist, Barnaul.
656031, Altai Krai, Barnaul, Popova str. 29.
E-mail: es.kravcova@yandex.ru

Поступила в редакцию *22.09.2022*
Принята к публикации *13.11.2022*

Для цитирования: Черкасова Т.М., Кравцов И.В., Кравцова Е.С., Гуревич Н.Л., Казанина А.Б. Опыт проведения командного тренинга неотложной помощи новорожденному ребенку при ургентных состояниях в акушерстве. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 34-41.

Citation: Cherkasova T.M., Kravtsov I.V., Kravtsova E.S., Gurevich N.L., Kazanina A.B. Experience of team training of emergency aid to a newborn in urgency conditions in obstetrics. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 34-41. (In Russ.)

УДК 616.711-053.2-08:616-018.2
DOI 10.31684/25418475-2022-4-42

ВОССТАНОВИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДЛЯ ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЕМ ОСАНКИ НА ФОНЕ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40

Метальников А.И., Строзенко Л.А., Кулишова Т.В., Субботин Е.А., Грибова Г.В., Лескова С.С.

Резюме

Цель *исследования – отразить значимые аспекты в восстановительной терапии у детей с нарушением осанки на фоне диспластических изменений соединительной ткани.*

Материалы и методы*. В работе приняли участие 90 пациентов. 30 пациентов - основная группа, 30 - группа сравнения. 30 здоровых детей вошли в группу контроля. Средний возраст пациентов на момент начала наблюдения составил 5,5±0,46 лет. Кроме клинического осмотра в схемы обследования включали стабилографический, рентгенологический, электронейромиографический методы.*

Результаты*. Подходы в восстановительной терапии для пациентов основной группы способствовали снижению развития осложнений. Лабораторные показатели стабилизировались. В группе сравнения положительная динамика отсутствовала (p=0,024). Дети в группе сравнения отмечали чувство усталости, боль в грудно-поясничном отделе позвоночника, неудовлетворительный мышечный корсет (p=0,233).*

Заключение*. Предложенные подходы в восстановительной терапии для детей с нарушением осанки на фоне диспластических изменений соединительной ткани целесообразно использовать на ранних этапах лечения. Данные схемы минимизируют развитие ряда осложнений со стороны позвоночника. Детям с неправильной осанкой, которые находятся в группе риска по возможному развитию осложнений со стороны костно-суставной системы, рекомендовать лечебно-профилактические, восстановительные программы, включающие занятия в бассейне, образовательной школе, залеЛФК.*

Ключевые слова: *дисплазия, восстановительная терапия, дети, образовательная школа.*

RECOVERY THERAPY FOR CHILDREN WITH DISORDERS OF POSTURE ON THE BACKGROUND OF DYSPLASTIC CHANGES IN THE CONNECTIVE TISSUE

Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave., 40

Metalnikov A.I., Strozenko L.A., Kulishova T.V., Subbotin E.A., Gribova G.V., Leskova S.S.

Abstract

The study reflects significant aspects of rehabilitation therapy in children with postural disorders against the background of dysplastic changes in the connective tissue.

Materials and methods*. 90 patients took part in the work. 30 patients - the main group, 30 - the comparison group. 30 healthy children were included in the control group. The average age of patients at the time of observation was 5.5±0.46 years. In addition to the clinical examination, the examination schemes included stabilographic, radiological, electroneuromyographic methods.*

Results. *Approaches to rehabilitation therapy for patients of the main group helped to reduce the development of complications. Laboratory parameters have stabilized. There were no positive dynamics in the comparison group (p=0.024). Children in the comparison group noted a feeling of fatigue, pain in the thoracic-lumbar spine, poor muscle corset (p=0.233).*

Conclusion. *The proposed approaches in rehabilitation therapy for children with impaired posture against the background of dysplastic changes in the connective tissue should be used in the early stages of treatment. These schemes minimize the development of several spinal complications. For children with incorrect posture, who are at risk of the possible development of complications from the musculoskeletal system, we recommend treatment and prevention, rehabilitation programs, including classes in the pool, an educational school, an exercise therapy room.*

Keywords: *dysplasia, rehabilitation therapy, children, educational school.*

Врачам педиатрического звена, детским травматологам-ортопедам в последние годы становится очевидным, что восстановительная терапия для детей с нарушением осанки на фоне диспластических изменений соединительной ткани нуждается в некоторых дополнениях, пересмотрах прежних схем и подходов. Диспластические изменения соединительной ткани в практике детского врача встречаются всё чаще [1]. Лечебные, профилактические подходы, направленные на минимизацию осложнений у детей с нарушением осанки на фоне диспластических изменений соединительной ткани, значимы [1,2,3]. Пороки развития костно-суставной структуры в практике травматолога-ортопеда встречаются ежедневно [4]. Высокий процент патологий со стороны двигательного аппарата на фоне диспластических изменений соединительной ткани описывают в своих работах авторы научных публикаций [5].

Актуальность темы диспластических изменений соединительной ткани обусловлена распространённостью, ранними патологическими проявлениями структур организма, развитием осложнений [6,14].

Распространённость диспластических изменений соединительной ткани в литературных источниках последних пяти лет, по нашему мнению, обозначена не всегда однозначно. В последнее время наследственные диспластические изменения соединительной ткани в детском возрасте доминируют [7]. Диспластический внешний вид пациента, в том числе гипермобильность суставов, является важным признаком патологии, диагностируется по данным литературы в разных популяциях у каждого пятого ребёнка [8,9]. Среди достаточного количества признаков диспластических изменений соединительной ткани у детей отмечают: до 60% - астеническое телосложение, до 58% - кифосколиотические проявления позвоночника [10]. Диспластические изменения соединительной ткани всё чаще проявляются отклонениями со стороны костно-суставной системы.

К вопросу инвалидизации ребёнка отметим, что диспластические изменения соединительной ткани не являются нозологической единицей [11]. В периоды интенсивного линейного роста пациента часто присоединяются некоторые осложнения, которые напрямую связаны с диспластическими изменениями соединительной ткани [12].

Педиатры, травматологи-ортопеды поликлиник акцентируют внимание на изменения со стороны опорно-двигательного аппарата, другие проявления на фоне дисплазий у детей.

Клиническая картина со стороны костно-суставной системы, на фоне диспластических изменений соединительной ткани у детей представлены в различных аспектах [13].

Нередко, клиника не в достаточном формате отображает истинную ситуацию. Внешний диспластический вид пациента и иные проявления могут сочетаться с изменениями внутренних органов [15]. Диспластические проявления - гипермобильность суставов, нарушенная осанка, могут быть главными признаками изменений соединительной ткани [13,15].

В литературных источниках авторами работ представлены разные мнения в рамках диспансерного наблюдения пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Малое количество лечебно-профилактических схем, восстановительных мероприятий по снижению формирования возможных осложнений в период роста ребёнка, свидетельствует об актуальной проблеме данной темы.

Цель исследования**:** отразить значимые аспекты в восстановительной терапии у детей с нарушением осанки на фоне диспластических изменений соединительной ткани.

Материал и методы

В исследовательской работе приняли участие 90 пациентов: 30 пациентов - основная группа, 30 - группа сравнения, 30 здоровых детей вошли в группу контроля. По половому и возрастному признаку пациенты распределились одинаково. Пациенты наблюдались в городской детской поликлинике г. Барнаула в период с 2013 по 2022 годы. Средний возраст больных на момент начала наблюдения составил 5,5±0,46 лет. Представляем дизайн исследования групп (рис. 1).

Для характеристики кривой распределения с целью учета распространения признаков использовали параметры асимметрии и эксцесса. Результаты непрерывных величин представлены в виде M±SE, где M – выборочное среднее и SE – стандартная ошибка среднего. Качественные признаки и их значения представлены в виде исследуемых частот и процентов.

В случаях нормального распределения, а также равенства дисперсий, для сравнения средних использовали Т-критерий Стьюдента. Равенство дисперсий оценивали по F-критерию Фишера. С целью сравнения связанных выборок применяли парный Т-критерий Стьюдента.

При распределениях, которые не соответствовали нормальному закону, при неравенстве дисперсий, применяли непараметрические U-критерий Манна-Уитни для независимых выборок, а также W-критерий Вилкоксона для связанных выборок.

С целью сравнения качественных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона для четырехпольных таблиц сопряженности. С малыми частотами, более 5, но менее 10 включали поправку на непрерывность Йейтса. В случае частот менее 5 применяли точный метод Фишера для четырехпольных таблиц сопряженности.

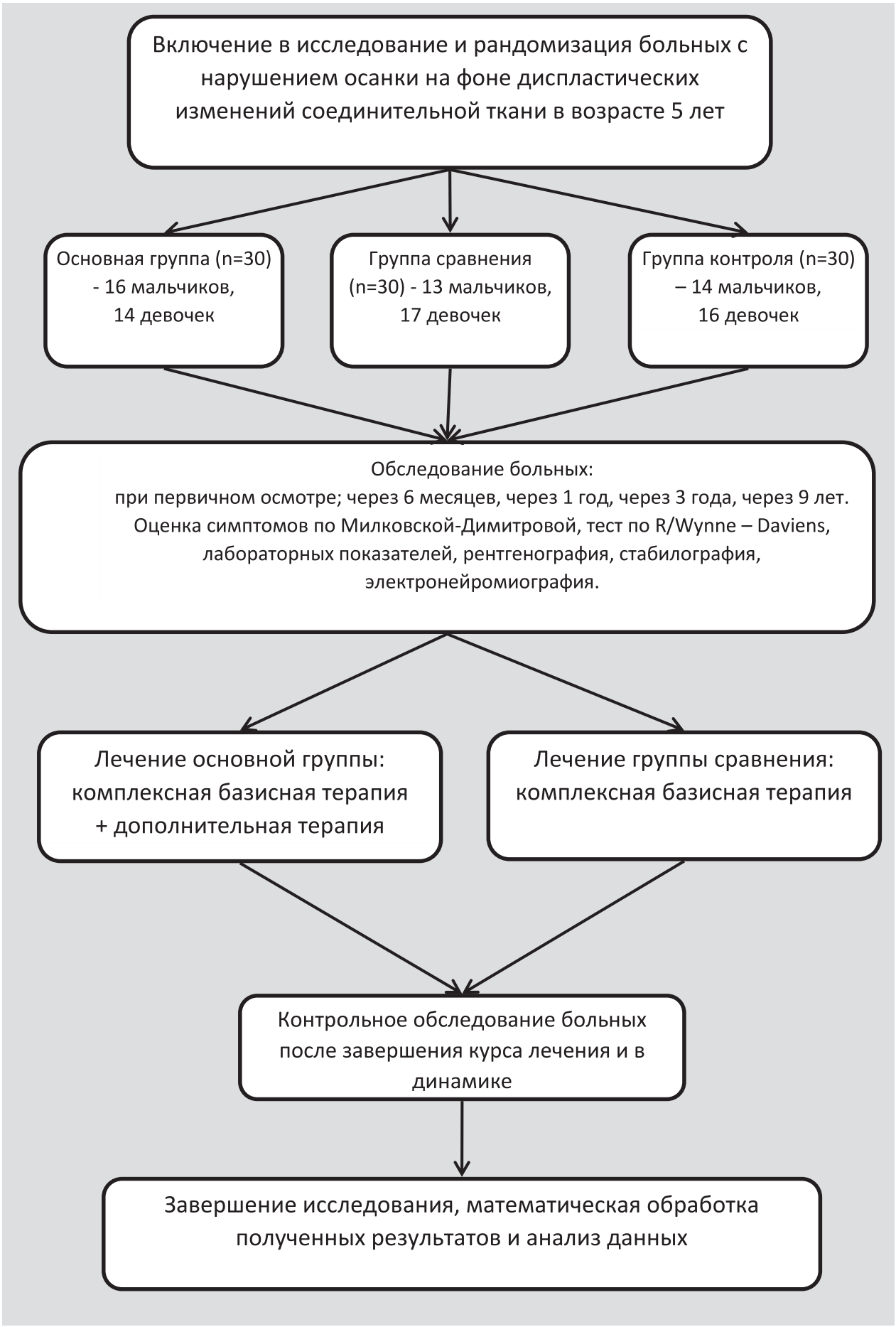


Рисунок 1. Дизайн исследования групп

Уровень значимости (критический) при оценке нулевой гипотезы принимали равный 0,05. Во всех случаях использовали двусторонние варианты критериев. При сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений.

Обработку и графическое представление данных осуществляли с помощью компьютерных программ Statistica 12.0 корпорации Stat Soft (США) и Microsoft Office Excel 2017 (США).

Результаты

Патологические признаки диспластических изменений соединительной ткани диагностированы у пациентов двух групп (основной и сравнения). Критерии диагностики, выраженность диспластических изменений базировались на параметрах Т. Милковской – Димитровой. Степень выраженности патологического процесса проводили с учётом количества баллов. У обследуемых пациентов в группах диагностировалась средняя степень тяжести. Доминирующими проявлениями оказались нарушение осанки, гипермобильность суставов, килевидная (воронкообразная) грудь, вальгусная (варусная) деформация стоп.

Первый раз нарушение осанки определяли у пациентов основной группы и группы сравнения в возрасте 5-ти лет на диспансерных осмотрах в детских садах. В дальнейшем, проводимые дополнительные методы обследования - рентгенологический, электронейромиографический, стабилографический, денситометрический, подтверждали диагноз.

Лабораторные показатели в группах были различными. Важным было определение количества оксипролина. В группе контроля изменения этого параметра не определялись (табл. 1).

Таблица 1

Лабораторные показатели в группах пациентов

Группы пациентов	Параметры					
	Фосфор крови (ммоль/л)	Кальций крови (ммоль/л)	Оксипролин крови (мкрмоль/л)	Кальций мочи (ммоль/л)	Фосфор мочи (ммоль/л)	Оксипролин мочи (мкрмоль/ мг креатинина)
Основная группа **1** (n=30) M±m	1,55±0,02	2,39±0,02	28,20±0,46	3,79±0,07	24,89±0,39	25,22±0,37
Группа сравнения **2** (n=30) M±m	1,59±0,01	2,47±0,01	27,41±0,36	3,68±0,08	25,57±0,51	26,68±0,33
Группа здоровых детей **3**(n=30) M±m	1,56±0,02	2,39±0,02	14,08±0,07	2,43±0,09	25,52±0,64	19,58±0,04
p_{1-2}	0,318	0,989	0,999	0,999	0,852	0,844
p_{1-3}	0,687	0,983	<0,001	<0,001	0,941	<0,001
p_{2-3}	0,966	0,842	<0,001	<0,001	0,999	<0,001

Примечание: p – уровень значимости при проверке гипотез принимали соответствующий p меньше 0,05. Сравнивали показатели между группами: 1-2; 1-3; 2-3.

Пациентам основной группы назначали восстановительную терапию. Занятия были акцентированы на укрепление мышц спины, сбалансированное питание, обучение в образовательной школе «Коррекция осанки» для детей и родителей с теоретической и практической составляющей – 6 занятий по 60 минут, ЛФК на «шведской стенке» и ортопедическом мяче в зале ЛФК, плавание в бассейне, дозированное корсетирование – на 4 часа 6 месяцев, сон на жёсткой постели.

Восстановительная терапия была направлена на улучшение функции органов и систем, дыхания, лимфообращения, кровоснабжения, укрепления мышц, выпрямляющие позвоночник и мышц передней поверхности брюшной стенки.

Для основной группы назначали кальций-содержащую диету, сбалансированные кальцийсодержащие составы, куда входил кальций в форме гидроксиаппатита, микроэлементы, хондроитинсульфат, витамины. Курсы лечения проводили 3 раза в год.

Физиотерапевтические мероприятия были следующими:

1) электрофорез 2% $CaCl_2$ по 15 сеансов 2 раза в 12 месяцев;

2) электрофорез с полиминеральными салфетками по 15 сеансов 2 раза в 12 месяцев;

3) электрическая стимуляция мышц спины по 15 сеансов 2 раза в 12 месяцев.

Обсуждение

В основной группе пациентов лабораторные показатели стабилизировались. Снизилось количество осложнений к 14 годам. Это сколиозы, кифозы, ряд других патологических деформаций позвоночного столба, остеохондропатии позвоночника, развитие раннего остеохондроза. В группе сравнения положительная динамика не прослеживалась (p=0,024) (табл. 2).

Таблица 2

Развитие осложнений в подростковом возрасте

Группы пациентов	Осложнения		
	Ювенильный остеохондроз грудного отдела	Сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника	Болезнь Шейермана-Мау
Основная группа **1** (n=30), абс. (%)	0 (0,0)	2 (6,7)	6 (16,7)
Группа сравнения **2** (n=30), абс. (%)	5 (16,7)	8 (26,7)	17 (50,0)
Группа здоровых детей **3** (n=30), абс. (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,0)
p_{1-2}	0,175	0,230	0,024
p_{1-3}	0,999	0,853	0,852
p_{2-3}	0,175	0,023	0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами.

Пациенты группы сравнения чаще обращали внимание на чувство усталости, дискомфорта в спине, длительные боли в грудном, поясничном отделах позвоночника, слабый мышечный корсет (p=0,233). К 14 годам в основной группе определялась хорошая осанка. В группе сравнения патологический процесс прогрессировал. На рентгенограммах позвоночного столба определялись проявления остеофитов на телах позвонков, сужение замыкательных пластинок в передних и задних отделах тел позвонков.

Авторами статьи отмечена целесообразность назначения восстановительной терапии для детей с нарушением осанки на фоне диспластических изменений соединительной ткани. Применяемая восстановительная терапия позволяет на ранних этапах минимизировать развитие патологических изменений со стороны позвоночника.

У всех пациентов группы сравнения отмечались осложнения. Это болезнь Шейермана-Мау, сколиотическая деформация грудного отдела позвоночника, ранний остеохондроз. Для данной группы пациентов не назначалась восстановительная терапия (рис. 2).

Динамические проявления процесса в группах исследуемых пациентов оценивались путём сопоставления данных антропометрических, клинических, дополнительных методов обследования. Сравнительный анализ позволил выявить зависимость между степенью развития патологического процесса у пациентов и применением восстановительной терапии.

Заключение

Результаты проделанной работы позволили статистически обосновать эффективность предложенных методов восстановительной терапии для детей с нарушением осанки на фоне диспластических изменений соединительной ткани. Доказано, что в течение динамического наблюдения у пациентов основной группы формировалась состоятельная осанка, удовлетворительный мышечный корсет, минимизировалось число осложнений, что не отмечено в группе сравнения (p<0,001).

Таким образом, при нарушениях осанки у детей 5-летнего возраста на фоне диспластических изменений соединительной ткани, целесообразно рекомендовать восстановительное лечение на ранних этапах в условиях поликлиники. Детям с неправильной осанкой, которые находятся в группе риска по возможному развитию осложнений со стороны костно-суставной системы, рекомендовать лечебно-профилактические, восстановительные программы, включающие занятия в бассейне, образовательной школе, зале ЛФК.

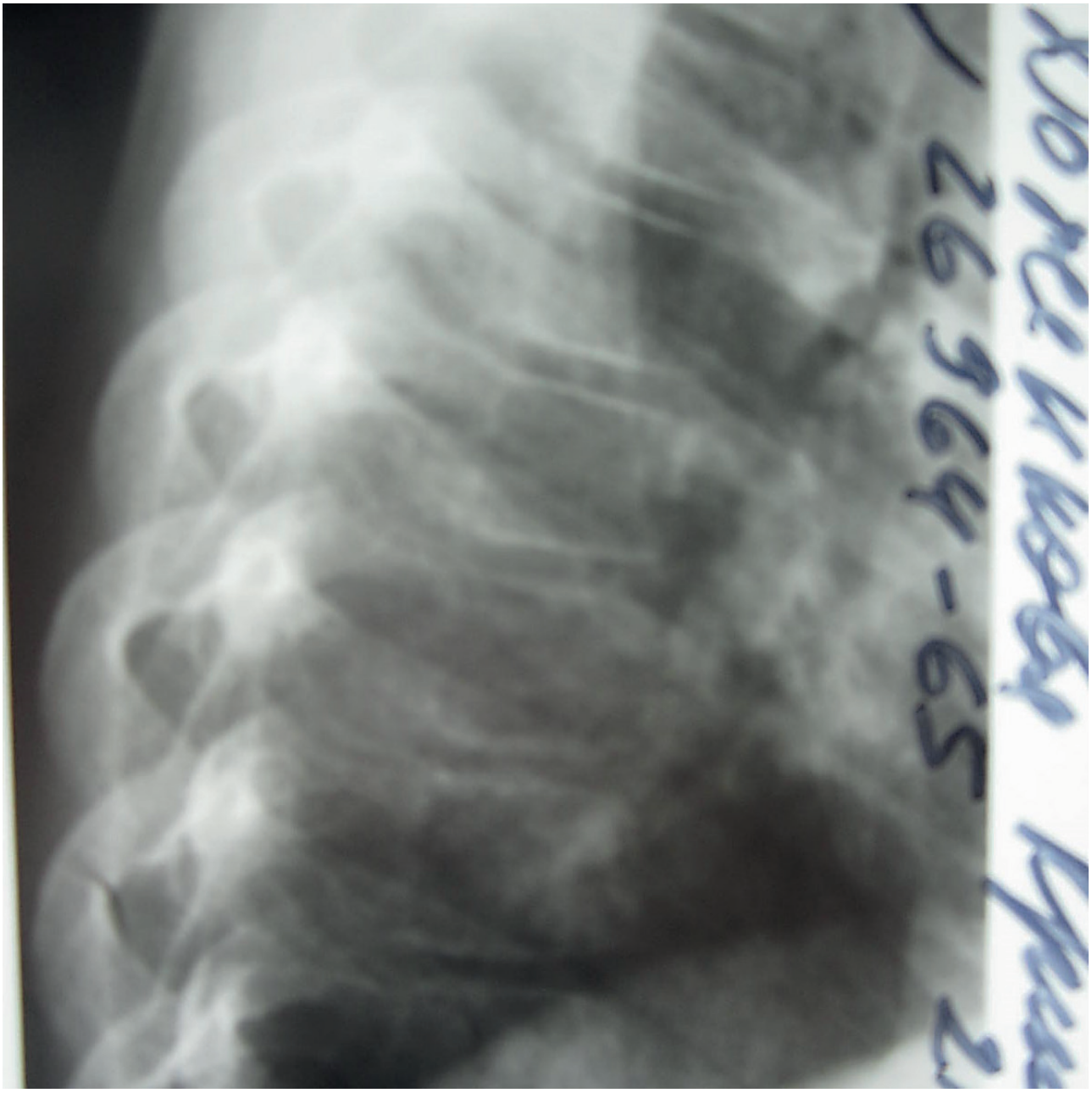


Рисунок 2. Рентгенограмма начального проявления болезни Шейермана-Мау в боковой проекции у пациента 12 лет группы сравнения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Вершинина М.В., Нечаева Г.И., Хоменя А.А., Дрокина О.В. Эффективность медицинской реабилитации при бронхолегочном синдроме у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2015; 10 (1): 50-55.

2. Воробьёва О.В. Полинейропатии, обусловленные соматическими заболеваниями: подходы к диагностике, основные направления лечения. Неврология и ревматология (Прил.). 2016; 1: 74-78.

3. Громова О.А., Торшин И.Ю., Калачёва А.Г., Гришина Т.Р. О синергизме калия и магния в поддержании функции миокарда. Кардиология. 2016; 56 (3): 73-80.

4. Казанбаева А.В., Легостина В.А., Ганеева Е.Р. Дисплазия соединительной ткани. Международный студенческий научный вестник. 2018; 4: 3.

5. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Загртдинова Р.М. Оценка биологического возраста и темпа старения у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Архив внутренней медицины. 2017; 7 (4): 287-291.

6. Кадурина Т.И., Аббакумова Л.Н. Дисплазия соединительной ткани: путь к диагнозу. Вестник Ивановской Медицинской академии. 2014; 3: 5-11.

7. Конев В.П., Голошубина В.В., Московский С.Н. Особенности формулирования судебно-медицинского диагноза при синдроме дисплазии соединительной ткани. Вестник судебной медицины. 2017; 6 (2): 22-26.

8. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Стяжкина С.Н. Является ли дисплазия соединительной ткани предиктором преждевременного старения? (Результаты 5-летнего мониторинга). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11 (2.2): 326-330.

9. Казанбаева А.В., Легостина В.А., Ганеева Е.Р. Дисплазия соединительной ткани. Международный студенческий научный вестник. 2018; 4: 3.

10. Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Дисплазия соединительной ткани: сердечно-сосудистые изменения, современные подходы к диагностике и лечению. Москва. ООО «Медицинское информационное агенство». 2017.

11. Тюрин А.В., Хусаинова Р.И., Лукманова Л.З., Давлетшин Р.А., Хуснутдинова Э.К. Поиск маркёров генетической предрасположенности к развитию гипермобильности суставов и остеоартрита у больных из республики Башкортостан. Молекулярная медицина. 2016; 14 (6): 41-47.

12. Хусаинова Р.И., Тюрин А.В., Шаповалова Д.А., Хуснутдинова Э.К. Генетические маркёры остеоартрита у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Генетика. 2017; 53 (7): 816-826.

13. Яворская М.В., Кравцов Ю.А., Кильдиярова Р.Р., Кучеров В.А., Матвеев С.В. Критерии диагностики синдрома дисплазии соединительной ткани и задержки полового развития у детей и подростков. Уральский медицинский журнал. 2017; 8: 111-117.

14. Степина О.М. Сравнительное исследование распространенности мезенхимальной дисплазии среди спортсменов. Бюллетень медицинской науки. 2019; 4(16): 50-54.

15. Яковлев В.М., Нечаева Г.И., Мартынов А.И., Викторова И.А. Дисплазия соединительной ткани в практике врачей первичного звена здравоохранения. Руководство для врачей. М.: КСТ Интерфорум. 2016.

References

1. Vershinina M.V., Nechaeva G.I., Khomenya A.A., Drokina O.V. Effectiveness of medical rehabilitation for bronchopulmonary syndrome in patients with connective tissue dysplasia. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2015; 10 (1): 50-55. (In Russ.)

2. Vorobyova O.V. Polyneuropathies caused by somatic diseases: approaches to diagnosis, main directions of treatment. Neurology and rheumatology (Appl.). 2016; 1: 74-78. (In Russ.)

3. Gromova O.A., Torshin I.Y., Kalacheva A.G., Grishina T.R. On potassium and magnesium synergism in the maintenance of myocardial function. Cardiology. 2016; 56 (3): 73-80. (In Russ.)

4. Kazanbaeva AV, Legostina VA, Ganeeva ER Connective tissue dysplasia. International student scientific newsletter. 2018; 4: 3. (In Russ.)

5. Kononova N.Y., Chernyshova T.E., Zagrtdinova R.M. Evaluation of biological age and the rate of aging in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia. Archives of Internal Medicine. 2017; 7 (4): 287-291. (In Russ.)

6. Kadurina T.I., Abbakumova L.N. Connective tissue dysplasia: the way to diagnosis. Bulletin of the Ivanovo Medical Academy. 2014; 3: 5-11. (In Russ.)

7. Konev V.P., Goloshubina V.V., Moskovsky S.N. Peculiarities of the formulation of the forensic medical diagnosis in connective tissue dysplasia syndrome. Bulletin of forensic medicine. 2017; 6 (2): 22-26. (In Russ.)

8. Kononova N.Y., Chernyshova T.E., Styazhkina S.N. Is connective tissue dysplasia a predictor of premature aging? (Results of 5-year monitoring). Medical Bulletin of the North Caucasus. 2016; 11 (2.2): 326-330. (In Russ.)

9. Kazanbaeva A.V., Legostina V.A., Ganeeva E.R. Connective tissue dysplasia. International student scientific newsletter. 2018; 4: 3. (In Russ.)

10. Nechaeva G.I., Martynov A.I. Connective tissue dysplasia: cardiovascular changes, modern approaches to diagnosis and treatment. Moscow. Medical Information Agency LLC. 2017. (In Russ.)

11. Tyurin A.V., Khusainova R.I., Lukmanova L.Z., Davletshin R.A., Khusnutdinova E.K. Search for markers of genetic predisposition to development of joint hypermobility and osteoarthritis in patients from the Republic of Bashkortostan. Molecular Medicine. 2016; 14 (6): 41-47. (In Russ.)

12. Khusainova R.I., Tyurin A.V., Shapovalova D.A., Khusnutdinova E.K. Genetic markers of osteoarthritis in women with undifferentiated connective tissue dysplasia. Genetics. 2017; 53 (7): 816-826. (In Russ.)

13. Yavorskaya M.V., Kravtsov Yu.A., Kildiyarova R.R., Kucherov V.A., Matveev S.V. Diagnostic criteria for connective tissue dysplasia syndrome and delayed sexual development in children and adolescents. Ural Medical Journal. 2017; 8: 111-117. (In Russ.)

14. Stepina O.M. Comparative study of the prevalence of mesenchymal dysplasia among athletes. Bulletin of medical science. 2019; 4(16): 50-54. (In Russ.)

15. Yakovlev V.M., Nechaeva G.I., Martynov A.I., Viktorova I.A. Connective tissue dysplasia in the practice of primary care physicians. Guidelines for physicians. Moscow: KST Interforum. 2016. (In Russ.)

Контактные данные
Автор, ответственный за переписку: Метальников Антон Иванович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой хирургических болезней детского возраста, АГМУ, г. Барнаул.
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 720-815, 8-923-164-76-03
E-mail: ametalnickov@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-5383-0225
Роль автора - сбор и обработка материала, написание текста.

Информация об авторах
Строзенко Людмила Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры пропедевтики детских болезней, АГМУ, г. Барнаул
E-mail: strozen@mail.ru
Роль автора - анализ дополнительных методов обследования.
ORCID: 0000-0002-8586-1330

Кулишова Тамара Викторовна, д.м.н., профессор кафедры медицинской реабилитологии с курсом ДПО, АГМУ, г. Барнаул.
Тел.: (3852) 499-444
E-mail: tkulishova@bk.ru
Роль автора - концепция и дизайн исследования.

Субботин Евгений Александрович, к.м.н., доцент кафедры физики и информатики, АГМУ, г. Барнаул.
Тел.: (3852) 566-931
E-mail: subbotin70@bk.ru
Роль автора – статистическая обработка данных.

Грибова Галина Викторовна, к.пед.н., заведующая кафедрой физики и информатики, АГМУ, г. Барнаул.
Тел.: (3852) 566-930
E-mail: galina_gribova@mail.ru
Роль автора – коррекция текста статьи.

Лескова Светлана Сергеевна, канд. физико-математических наук, доцент кафедры физики и информатики, АГМУ, г. Барнаул.
Тел.: (3852) 566-931
E-mail: leskova_sveta@mail.ru
Роль автора – обработка и сбор информированного согласия родителей, корректировка перевода на английский язык.

Contact information
Corresponding author: Metalnikov Anton Ivanovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pediatric Surgical Diseases, ASMU, Barnaul.
656038, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave. 40.
Tel.: (3852) 720-815, 8-923-164-76-03
E-mail: ametalnickov@yandex.ru
ORCID: 0000-0001-5383-0225
Author's role - collecting and processing material, writing the text.

Author information
Strozenko Lyudmila Anatolievna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Propaedeutics of Children's Diseases, ASMU, Barnaul
E-mail: strozen@mail.ru
Author's role - analysis of additional methods of examination.
ORCID: 0000-0002-8586-1330

Kulishova Tamara Viktorovna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Medical Rehabilitation with a Course of Advanced Training, ASMU, Barnaul,
Tel.: (3852) 499-444
E-mail: tkulishova@bk.ru
Author's role - concept and design of the study.

Subbotin Evgeny Aleksandrovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Physics and Informatics, ASMU, Barnaul.
Tel.: (3852) 566-931
E-mail: subbotin70@bk.ru
Author's role - statistical data processing.

Gribova Galina Viktorovna, Cand. Sci. (Ped.), Head of the Department of Physics and Informatics, ASMU, Barnaul.
Tel.: (3852) 566-930
E-mail: galina_gribova@mail.ru
Authors' role - correction of the text of the article.

Leskova Svetlana Sergeevna, Cand. Sci. (Phys.-Mathem.), Associate Professor, Department of Physics and Informatics, ASMU, Barnaul.
Tel.: (3852) 566-931
E-mail: leskova_sveta@mail.ru
Author's role - processing and collecting informed parental consent, correcting translation into English.

Поступила в редакцию *08.10.2022*
Принята к публикации *13.11.2022*
Для цитирования: Метальников А.И., Строзенко Л.А., Кулишова Т.В., Субботин Е.А., Грибова Г.В., Лескова С.С. Восстановительная терапия для детей с нарушением осанки на фоне диспластических изменений соединительной ткани. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 42-49.
Citation: Metalnikov A.I., Strozenko L.A., Kulishova T.V., Subbotin E.A., Gribova G.V., Leskova S.S. Recovery therapy for children with disorders of posture on the background of dysplastic changes in the connective tissue. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 42-49. (In Russ.)

УДК 616-053.31:616.8-005.4
DOI 10.31684/25418475-2022-4-50

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У МАЛОВЕСНЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПУТЕМ МАТЕМАТИЧЕСКОГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40
[2]Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск (СибГМУ)
634050, г. Томск, Московский тракт, 2
[3]Городская поликлиника №14, г. Барнаул
656067, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Сиреневая 7, корпус 1

Долгова Н.С.[1], Яворская С.Д.[1], Михалев Е.В.[2], Кореновский Ю.В.[3], Сузопов Е.В.[1], Жарикова Г.В.[1], Дмитриенко К.В.[1]

Резюме
Малый вес при рождении – предиктор низкого качества и продолжительности жизни ребенка в последующие годы. Структурные и функциональные нарушения головного мозга, полученные в антенатальный период, повышают младенческую заболеваемость и смертность. Однако, в ранний неонатальный период большинство маловесных новорожденных не имеют клинических проявлений перенесенного антенатального дистресса и остаются без последующего постнатального неврологического патронажа. В дальнейшем у данной категории детей возможно развитие неврологических осложнений, варьирующих от легких трудностей в обучении до грубых нейроповеденческих проблем. Методы раннего прогнозирования доклинических проявлений церебральных нарушений у новорожденных в практике родовспомогательных учреждений отсутствуют.
Цель исследования: *разработать модель раннего прогнозирования перинатальных поражений ЦНС гипоксически-ишемического генеза у маловесных доношенных новорожденных.*
Материалы и методы*: Проведено проспективное исследование в 2-х сравниваемых группах: 1 группа (n=24) – доношенные новорожденные с массой тела при рождении от 10 до 3 процентилей при росте выше 10 перцентиль, 2 группа (n=38) – доношенные новорожденные массой тела и ростом выше 10 перцентиль. Проведена комплексная оценка уровня ряда лабораторных маркеров (лактата, общей креатинкиназы, МВ-креатинкиназы, нейронспецифической энолазы) в сыворотке венозной крови артерии пуповины.*
Результаты*. Предлагаемая математическая модель, построенная с учетом массы тела при рождении и концентрации ряда биохимических маркеров в пуповинной крови (лактат, нейронспецифическая енолаза, общая и МВ- креатинкиназа), позволяет с высокой чувствительностью (71,8%) и специфичностью (87,1%) в первые часы жизни маловесного новорожденного диагностировать наличие церебральной ишемии уже на субклиническом уровне.*
Заключение*. Внедрение данного метода в клиническую практику позволит диагностировать патологию на субклиническом уровне, с первых дней жизни новорожденного проводить терапию, улучшить качество здоровья маловесных новорожденных в последующие годы.*
Ключевые слова: *маловесный новорожденный, перинатальные поражения ЦНС, предикция.*

PREDICTING CEREBRAL DISORDERS IN LOW BIRTH WEIGHT NEWBORNS BY MATHEMATICAL MODELING

[1]Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)
656038, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave. 40
[2]Siberian State Medical University, Tomsk (SibMed)
634050, Tomsk, Moskovsky Trakt 2
[3]Municipal Polyclinic No. 14, Barnaul
656067, Barnaul, Sirenevaya st. 7, building 1

Dolgova N.S.[1], Yavorskaya S.D.[1], Mikhalev E.V.[2], Korenovskiy Yu.V.[3], Suzopov E.V.[1], Zharikova G.V.[1], Dmitrienko K.V.[1]

Abstract
Low birth weight is a predictor of poor quality and life expectancy in the following years. Brain antenatal structural

and functional disorders increase infant morbidity and mortality. However, most low-birth-weight newborns do not have clinical manifestations of antenatal distress in the early neonatal period and they grow without following postnatal neurological care.

In the future, this category of children may develop neurological complications ranging from mild learning difficulties to severe neurobehavioral problems.

Early preclinical prediction methods of cerebral disorders in newborns are not developed yet in the practice of obstetric institutions.

***The aim of the research** is to develop a model for early hypoxic-ischemic perinatal central nervous system lesions in low birth weight full-term newborns.*

***Materials and methods.** Two comparison groups were formed for prospective studies. Group 1 (n = 24) is full-term low birth weight newborns with birth weights <10 percentile and >3 percentile and with normal length (ICD code - P05.0), group 2 (n=38) comprised full-term newborns with normal weight and body length.*

A multipurpose evaluation of the laboratory markers (lactate, total creatine kinase, MB-creatine kinase, neuron-specific enolase) in the serum of venous umbilical cord of full-term newborns in the first hours of life was carried out.

***Result.** The proposed mathematical model based on the birth baby's weight and the level of some biochemical markers in cord blood (lactate, neuron-specific enolase, total and MB-creatine kinase) allows the birth of subclinical perinatal hypoxic-ischemic central nervous system lesions in low-birth-weight full-term newborns in the first hours of life with high sensitivity (71.8%) and specificity (87.1%)*

***Conclusion.** The method included in clinical practice will allow for putting diagnosis at the subclinical stage and to conduct therapy from the first days of a newborn's life and to improve the quality of low birth weight newborns' health in subsequent years.*

***Keywords:** low birth weight infant, perinatal CNS lesions, prediction.*

Введение

Масса тела при рождении является одной из основных антропометрических характеристик новорожденных. Установлена прямая корреляционная связь между массой тела при рождении и перинатальными осложнениями, включая показатели мертворождаемости, неонатальной заболеваемости и смертности с момента рождения и на протяжении всей жизни человека [1]. У маловесных новорожденных в неонатальном периоде чаще наблюдаются такие фатальные осложнения как: респираторный дистресс-синдром, перинатальная асфиксия, легочное кровотечение, сепсис, гематологические и метаболические нарушения. В последующие годы жизни они входят в группу риска по развитию неврологических нарушений в виде задержки нервно-психического развития, формирования детского церебрального паралича, эпилепсии, нейрокогнитивной дисфункции, ожирения и сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний и т.д. [2].

Новорожденных с недостаточной прибавкой массы тела к сроку гестации, согласно современным дефинициям, следует разделять на: новорожденных с задержкой роста плода (ЗРП) и истинно маловесных [3]. Постнатальная тактика ведения новорожденных с ЗРП на сегодняшний день обоснована и четко определена, тогда как маловесные дети, рожденные в срок с удовлетворительными критериями по шкале Апгар и отсутствием явных признаков гипоксически-ишемического поражения ЦНС, как правило, остаются без последующего постнатального неврологического патронажа. Однако ряд ученых считает, что маловесность при рождении не во всех случаях генетически детерминирована и часть таких детей развивались в условиях антенатального дистресса, чем и обусловлена их маловесность [4].

Поиск эффективных методов предикции и ранней диагностики церебральных нарушений у новорожденных на субклиническом уровне в настоящее время продолжается. Наибольший интерес вызывает возможность использования в акушерстве биохимических маркеров, ассоциированных с повреждением головного мозга [5,6].

Материалы и методы

В ходе проспективного исследования по типу «случай - контроль» были сформированы две группы сравнения: 1 группа (n=24) – доношенные новорожденные с массой тела при рождении 3-10 процентиль и длиной тела больше 10 перцентиля (шифр МКБ - P05.0); 2 группа (n=38) – доношенные новорожденные с массой и длиной тела больше 10 перцентиля. Критерии включения: родители европеоидной расы, срочные роды одним плодом, информированное согласие роженицы на забор биоматериала. Критерии исключения: тяжелая ЭГП и/или преэклампсия у матери, наличие пороков развития, маркеров ВУИ, нарушения плодово-плацентарного кровотока накануне родов, срок гестации менее 37 недель, отсутствие информированного согласия.

Для оценки наличия или отсутствия гипоксически-ишемического повреждения ЦНС у новорожденных были использованы биомаркеры:

лактат, общая креатинкиназа, МВ-креатинкиназа, нейронспецифическая энолаза. Материалом для определения активности биомаркеров была пуповинная кровь. Забор крови проводили из артерии пуповины, со стороны материнской части, в первые минуты после рождения плода, до момента отделения последа. Кровь забирали в сухую пробирку в объеме не менее 5 мл посредством вакуумной системы, затем её центрифугировали в течение 15 минут. Активность биомаркеров определяли в сыворотке крови, с использованием анализатора биохимического фотометрического кинетического АБхФк-02 - «НПП-ТМ иммуноферментного анализатора MultiSkan Ascent. Для подготовки образцов сыворотки пуповинной крови использовали центрифугу настольную для микропробирок типа Eppendorf МиниСпин и универсального водного термостата BWT-U.

Для статистического анализа использован многомерный регрессионный анализ. Вклад отдельных предикторов отражался величиной Вальда (Wald chi-square) и величиной стандартизированного коэффициента регрессии (Estimate). Статистическая значимость принималась при $p < 0,05$. Для определения качества алгоритма полученной бинарной спецификации был использован метод ROC-анализа, с расчетом показателя AUC (area under curve). ROC-анализ проводился с использованием статистического пакета обработки данных JMP7.

Для оценки информативности методов ранней диагностики церебральной ишемии у доношенных маловесных новорожденных определяли чувствительность (вероятность получения положительного результата диагностического теста при наличии болезни) и специфичность (вероятность получения отрицательного результата диагностического теста при отсутствии заболевания). Чувствительность и специфичность теста определяли по формулам: чувствительность = [a / (a + c)] × 100 %; специфичность = [d / (b + d)] × 100 %, где a – истинно положительный результат, b – ложноположительный результат, c – ложноотрицательный результат, d – истинно отрицательный результат.

Результаты исследования

При оценке валидности каждого теста в отдельности прогностическая значимость оказалась низкой (табл. 1).

Таблица 1

Характеристики биохимических тестов как диагностических маркеров церебральной ишемии у доношенных новорожденных

Показатель	Истинно отрицательный результат, n	Истинно положительный результат, n	Ложноположительный, n	Ложноотрицательный, n
Нейронспецифическая енолаза, нг/мл	27	20	4	11
Лактат, ммоль/л	30	6	1	25
Общая креатинкиназа, Ед/л	27	11	4	20
МВ-креатинкиназа, Ед/л	30	7	1	24
Математическая модель, Logit P (Beta)	27	25	4	6

Наиболее информативным биохимическим показателем для идентификации новорожденных с церебральной ишемией по данным ROC-анализа (receiver operating characteristic) была концентрация нейронспецифической енолазы (табл. 2).

При оценке комбинации ряда биохимических маркеров, установлено, что диагностическая значимость теста резко возросла за счет её чувствительности (с 65% до 81%). Графическое отображение модели представлено на рисунке 1.

Полученные в исследовании результаты легли в основу создания математической модели идентификации маловесных новорожденных, имеющих церебральную ишемию. Характеристика математической модели представлена в таблице 3.

Таблица 2

Результаты ROC-анализа биохимических тестов для ранней диагностики церебральной ишемии у новорожденных

Показатель	Диагностический порог	Площадь под ROC-кривой	Чувствительность %	Специфичность %
Нейронспецифическая енолаза, нг/мл	18,8	0,80	65	87
Лактат, ммоль/л	13,2	0,50	19	97
Общая креатинкиназа, Ед/л	107,3	0,55	35	87
МВ-креатинкиназа, Ед/л	92,8	0,47	23	97
Математическая модель, Logit P (Beta)	-0,27	0,89	81	87

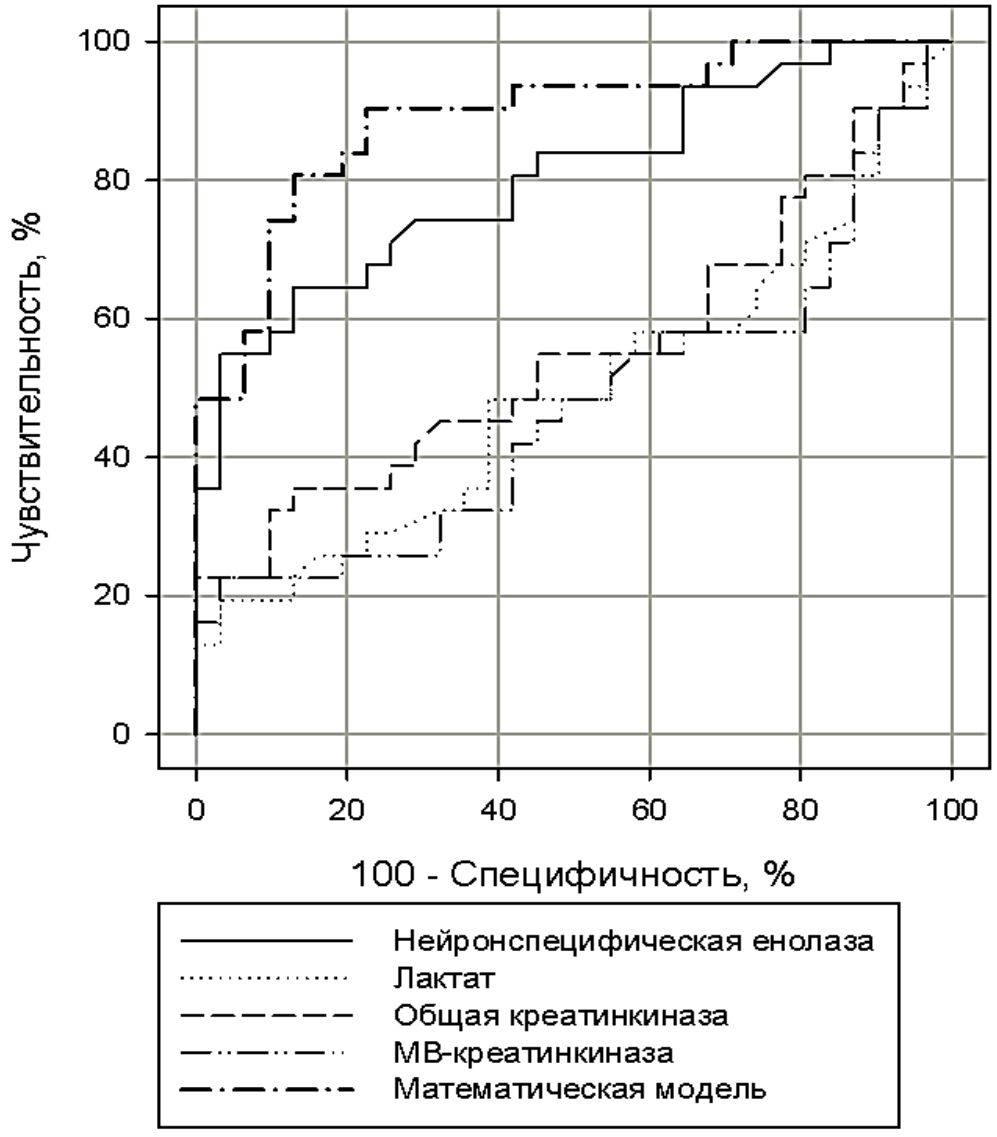


Рисунок 1. ROC – кривые отдельных биохимических тестов и результата математического моделирования предикции развития перинатальных поражений ЦНС у новорожденных.

Таблица 3

Признаки, влияющие на развитие церебральной ишемии у доношенных маловесных плодов

№ п/п	Предиктор	Коэффициент (Estimate)	Стандартная ошибка (Standard Error)	Проверочная статистика Вальда (Wald ChiSquare)	Значимость (Pr >ChiSq)	Отношение шансов (Standardiezed Estimate)
1	Маловестность (есть или нет)	0,796	0,912	0,763	0,382	2,217
2	Нейронспецифическая еноалаза, нг/мл	0,123	0,0352	12,210	<0,001	1,131
3	Лактат, ммоль/л	0,132	0,0979	1,821	0,177	1,141
4	Общая креатинкиназа, ед/л	0,0158	0,0107	2,175	0,140	1,016
5	МВ-креатинкиназа, ед/л	-0,00594	0,0179	0,111	0,739	0,994

Сконструированная математическая модель ранней диагностики церебральной ишемии у доношенных маловесных новорожденных представлена ниже.

Logit P = -4,344 + (0,796 * D (вес)) + (0,123 * нейронспецифическая енолаза, нг/мл) + (0,132 * лактат, ммоль/л) + (0,0158 * креатинкиназа, ед/л) - (0,00594 * МВ-креатинкиназа, ед/л). Для полученного значения (beta) вычисляется вероятность (p) по формуле расчета вероятности (beta):

$$p = exp\ (beta) / (1+exp\ (beta)$$

При p >0,5 у новорожденных имеется повышенная вероятность развития церебральных нарушений, при p <0,5 вероятность развития церебральных нарушений низкая. Специфичность модели - 87,1%, чувствительность - 71,8%.

Обсуждение

Еще в 2015 году в систематическом обзоре Meher S et al. было показано, что доношенные маловесные новорожденные часто имеют стойкие нарушения развития нервной системы, даже без отсутствия нарушений показателей допплерометрии перед и во время родов [7]. В другом исследовании было установлено, что объём лобной доли у маловесных плодов, измеренный методом трехмерной ультрасонографии, был значительно уменьшен, при этом показатели кровотока в пупочной артерии в третьем триместре беременности и накануне родов были в пределах нормативных значений [8]. Впоследствии каждый третий такой новорожденный имеет когнитивные нарушения.

Зная, что поражение головного мозга в перинатальном периоде могут клинически не проявляться, необходимо иметь эффективные диагностические инструменты, которые позволят быстро диагностировать патологию, оценить степень её тяжести и начать превентивную терапию. Многие ученые считают, что при ранней диагностике церебральных нарушений и раннем начале превентивных мер, можно было бы значимо улучшить неврологический прогноз, а также качество здоровья и жизни детей в последующие годы [8,9].

Предлагаются методы сочетанного использования клинических, нейровизуализационных и нейрофизиологических методов диагностики церебральных нарушений у новорожденных. Однако эти методы, как правило, имеют временные ограничения, нацелены на определение церебральных нарушений средней и тяжелой степени тяжести [5, 10].

Для ранней диагностики уже в первые часы жизни ребенка, мы попробовали использовать известные в медицине биомаркеры гипоксии, такие как лактат, нейронспецифическая енолаза (NSE) и креатинкиназа (КК). Наиболее изученным и часто применяемым в медицине в целом и в акушерской практике в частности, является лактат [11]. Креатинкиназа (КК) – фермент, участвующий в регуляции энергообеспечения клетки путем сохранения стабильного уровня АТФ и креатинфосфата. В клинической практике чаще всего определяют активность общей КК и ее изоферментов, в большей степени этот маркер используют в кардиологии [12]. Высокоспецифичным маркером нейронного повреждения, локализующимся в цитозоле и дендритах нейронов и нейроэндокринных клеток, который отражает последний этап созревания нервной системы и нейронной дифференцировки, является нейронспецифическая

енолаза (NSE) [6]. И действительно, при первичной оценке каждого теста в отдельности именно тест на активность нейронспецифической енолазы (NSE) показал наибольшую значимость и специфичность, однако в целом прогностическая ценность каждого теста в отдельности была очень низкой, что отмечают и другие исследователи [6].

Принято считать, что оптимальной схемой для диагностики любой патологии представляется использование комбинаций двух или более биомаркеров [6,9,11]. Этот постулат был подтвержден и в нашем исследовании. При сочетанной оценке трех биомаркеров чувствительность теста значимо повысилась (+16%). Еще большей прогностической значимостью обладает математическая модель, построенная с учетом антропометрии новорожденного (вес новорожденного) и активности 3-х биомаркеров гипоксии. Использование последней позволяет уже в первые часы жизни новорожденного диагностировать доклиническую диагностику церебральной ишемии.

Заключение

Таким образом, предложенная математическая модель прогнозирования церебральных нарушений у маловесных доношенных новорожденных обладает высокой прогностической ценностью и внедрение её в акушерскую практику позволит выявлять риск развития неврологической патологии в первые часы жизни, проводить неврологический патронаж и терапию, улучшить долгосрочный прогноз здоровья в данной группе новорожденных.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Hassan S, Jahanfar S, Inungu J, Craig JM. Low birth weight as a predictor of adverse health outcomes during adulthood in twins: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2021 Jun 24; 10(1): 186. DOI: 10.1186/s13643-021-01730-5.

2. Fung C, Zinkhan E. Short- and Long-Term Implications of Small for Gestational Age. Obstet Gynecol Clin North Am. 2021 Jun; 48(2): 311-323. DOI: 10.1016/j.ogc.2021.02.004.

3. Министерство Здравоохранения Российской Федерации Клинический протокол. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). – 2022-2023-2024 (14.02.2022). – URL: https://clck.ru/uwGQC (дата обращения: 26.08.2022)

4. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol Clin North Am. 2020 Mar; 47(1): 81-98. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.008.

5. Sosnin DY, Gal'kovich KR, Khovaeva YB, Gil'manov AZ. Comparative Content of Neuron-Specific Enolase in Human Blood Serum and Seminal Plasma. Bull Exp Biol Med. 2022 Jul; 173(3): 298-301. DOI: 0.1007/s10517-022-05537-9.

6. Mazarico E, Llurba E, Cabero L, Sánchez O, Valls A, Martín-Ancel A, Cardenas D, Gómez Roig MD. Associations between neural injury markers of intrauterine growth-restricted infants and neurodevelopment at 2 years of age. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Oct; 32(19): 3197-3203. DOI: 10.1080/14767058.2018.1460347

7. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Oct; 46(4): 398-404. DOI: 10.1002/uog.14818.

8. Caetano AC, Zamarian AC, Araujo Júnior E, Cavalcante RO, Simioni C, Silva CP, Rolo LC, Moron AF, Nardozza LM. Assessment of Intracranial Structure Volumes in Fetuses With Growth Restriction by 3-Dimensional Sonography Using the Extended Imaging Virtual Organ Computer-Aided Analysis Method. J Ultrasound Med. 2015 Aug; 34(8): 1397-405. DOI: 10.7863/ultra.34.8.1397.

9. Nardozza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, Lobo TF, Peixoto AB, Araujo Júnior E. Fetal growth restriction: current knowledge. Arch Gynecol Obstet. 2017 May; 295(5): 1061-1077. DOI: 10.1007/s00404-017-4341-9.

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

11. Зарубин А.А., Михеева Н.И., Филиппов Е.С., Белогорова Т.А., Ваняркина А.С., Шишкина А.А. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии. Acta Biomedica Scientifica. 2017; 2(2): 95-101. DOI: 10.12737/article_59a614fd4eb886.85071185.

12. Третьякова О.С., Заднипряный И.В. Биоэнергетика миокарда в условиях гипоксии: возрастные аспекты. Оперативная хирургия и клиническая анатомия. 2020; 4(1): 52-62. DOI: 10.17116/operhirurg2020401152.

References

1. Hassan S, Jahanfar S, Inungu J, Craig JM. Low birth weight as a predictor of adverse health outcomes during adulthood in twins: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2021 Jun 24; 10(1): 186. DOI: 10.1186/s13643-021-01730-5.

2. Fung C, Zinkhan E. Short- and Long-Term Implications of Small for Gestational Age. Obstet Gynecol Clin North Am. 2021 Jun; 48(2): 311-323. DOI: 10.1016/j.ogc.2021.02.004.

3. Ministry of Health of the Russian Federation Clinical Protocol. Inadequate fetal growth requiring maternal medical care (fetal growth retardation). - 2022-2023-2024 (14.02.2022). - URL: https://clck.ru/uwGQC (accessed 26.08.2022) (In Russ.)

4. Zur RL, Kingdom JC, Parks WT, Hobson SR. The Placental Basis of Fetal Growth Restriction. Obstet Gynecol Clin North Am. 2020 Mar; 47(1):81-98. DOI: 10.1016/j.ogc.2019.10.008.

5. Sosnin DY, Gal'kovich KR, Khovaeva YB, Gil'manov AZ. Comparative Content of Neuron-Specific Enolase in Human Blood Serum and Seminal Plasma. Bull Exp Biol Med. 2022 Jul; 173(3): 298-301. DOI: 0.1007/s10517-022-05537-9.

6. Mazarico E, Llurba E, Cabero L, Sánchez O, Valls A, Martín-Ancel A, Cardenas D, Gómez Roig MD. Associations between neural injury markers of intrauterine growth-restricted infants and neurodevelopment at 2 years of age. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019 Oct; 32(19): 3197-3203. DOI: 10.1080/14767058.2018.1460347

7. Meher S, Hernandez-Andrade E, Basheer SN, Lees C. Impact of cerebral redistribution on neurodevelopmental outcome in small-for-gestational-age or growth-restricted babies: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2015 Oct; 46(4): 398-404. DOI: 10.1002/uog.14818.

8. Caetano AC, Zamarian AC, Araujo Júnior E, Cavalcante RO, Simioni C, Silva CP, Rolo LC, Moron AF, Nardozza LM. Assessment of Intracranial Structure Volumes in Fetuses With Growth Restriction by 3-Dimensional Sonography Using the Extended Imaging Virtual Organ Computer-Aided Analysis Method. J Ultrasound Med. 2015 Aug; 34(8): 1397-405. DOI: 10.7863/ultra.34.8.1397.

9. Nardozza LM, Caetano AC, Zamarian AC, Mazzola JB, Silva CP, Marçal VM, Lobo TF, Peixoto AB, Araujo Júnior E. Fetal growth restriction: current knowledge. Arch Gynecol Obstet. 2017 May; 295(5): 1061-1077. DOI: 10.1007/s00404-017-4341-9.

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

11. Zarubin AA, Mikheeva NI, Filippov ES, Belogorova TA, Vanyarkina AS, Shishkina AA Hypoxic-ischemic encephalopathy in newborns born in severe asphyxia. Acta Biomedica Scientifica. 2017; 2(2): 95-101. DOI: 10.12737/article_59a614fd4eb886.85071185. (In Russ.)

12. Tret'yakova O.S., Zadnipryany I.V. Bioenergetics of myocardium under hypoxia: age aspects. Operative surgery and clinical anatomy. 2020; 4(1): 52-62. DOI: 10.17116/operhirurg2020401152. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Долгова Надежда Сергеевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ, г. Барнаул.
656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40
E-mail: dolgovans@yandex.ru
Тел.: +7(913)2551432
https://orcid.org/0000-0002-3646-6596

Информация об авторах

Яворская Светлана Дмитриевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ, г. Барнаул
E-mail: L2001@bk.ru. Тел.: +7(962)7927942
https://orcid.org/0000-0001-6362-5700

Михалев Евгений Викторович, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск
634050, г. Томск, Московский тракт, 2
Телефон: 8 (3822) 909-826

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

Сузопов Егор Валерьевич, преподаватель кафедры биологической химии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава РФ, г. Барнаул
E-mail: suzopov1egor@gmail.com. Тел: +7(960)9502879
https://orcid.org/0000-0003-4730-5058

Жарикова Ганна Викторовна, к.б.н., доцент кафедры биологической химии, клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО АГМУ МЗ РФ, г. Барнаул.
E-mail: ganna1704@mail.ru. Тел.: +7(913)2790451
https://orcid.org/0000-0002-3227-2348

Дмитриенко Ксения Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, врач акушер-гинеколог второй категории, г. Барнаул.
E-mail: tishkovakseni@mail.ru. Телефон: +7 (3852) 566-888, 656-038

Contact information
Corresponding author:
Dolgova Nadezhda Sergeevna, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul. 656038, Russian Federation, Altai Krai, Barnaul, Lenina Pr., 40
E-mail: dolgovans@yandex.ru. Tel.: +7(913)2551432
https://orcid.org/0000-0002-3646-6596

Author information
Yavorskaya Svetlana Dmitrievna, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul.
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave., 40
E-mail: L2001@bk.ru. Tel.: +7(962)7927942
https://orcid.org/0000-0001-6362-5700

Mikhalev Evgeny Viktorovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Siberian State Medical University, Tomsk
634050, RF, Tomsk, Moskovsky Trakt 2
Tel.: 8 (3822) 909-826

Korenovskiy Yury Vladimirovich, Cand. Sci. (Med.), Clinical Laboratory Diagnostic Physician, Barnaul City Polyclinic № 14.
656067, RF, Barnaul, Sirenevaya str. 7, building 1.
E-mail: timidin@gmail.com.
https://orcid.org/0000-0002-4434-5217

Suzopov Egor Valeryevich, Lecturer, Department of Biological Chemistry, Clinical Laboratory Diagnostics, ASMU, Ministry of Health of the Russian Federation, Barnaul
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave., 40
E-mail: suzopov1egor@gmail.com.
Tel: +7(960)9502879
https://orcid.org/0000-0003-4730-5058

Zharikova Ganna Viktorovna, Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Biological Chemistry, Clinical Laboratory Diagnostics, Altai State Medical University, Barnaul.
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave., 40
E-mail: ganna1704@mail.ru. Tel.: +7(913)2790451
https://orcid.org/0000-0002-3227-2348

Dmitrienko Kseniya Vladimirovna, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Second Category Obstetrician-Gynecologist, Barnaul.
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave., 40
E-mail: tishkovakseni@mail.ru. Tel.: +7 (3852) 566-888, 656-038

Поступила в редакцию *05.10.2022*
Принята к публикации *27.10.2022*

Для цитирования: *Долгова Н.С., Яворская С.Д., Михалев Е.В., Кореновский Ю.В., Сузопов Е.В., Жарикова Г.В., Дмитриенко К.В.* Возможности прогнозирования церебральных нарушений у маловесных новорожденных путем математического моделирования. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 50-57.

Citation: Dolgova N.S., Yavorskaya S.D., Mikhalev E.V., Korenovskiy Yu.V., Suzopov E.V., Zharikova G.V., Dmitrienko K.V. Predicting cerebral disorders in low birth weight newborns by mathematical modeling. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 50-57. (In Russ.)

УДК 618.3-06+618.4-06:616.988(571.16)
DOI 10.31684/25418475-2022-4-58

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 В ТОМСКОЙ ОБЛАСТИ

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск (СибГМУ)
634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Матусевич Е.М., Юрьев С.Ю.

Резюме

Цель. *Изучить влияние новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 на течение беременности, родов и частоту перинатальных осложнений на сплошной выборке рожениц Томска и Томской области.*

Материалы и методы. *Проведено открытое сравнительное исследование, включающее анализ 270 случаев беременности и родов женщин Томской области. В зависимости от перенесенной во время беременности новой коронавирусной инфекции пациентки разделены на 2 группы: основная – 170 женщин, перенесших НКИ при беременности и контрольная – 100 пациенток, у которых факт заболевания НКИ при беременности не был зарегистрирован. Выборка была сплошная, пациентки обеих групп значимо не отличались по антропометрическим данным, паритету, сопутствующей патологии.*
Исследованы осложнения беременности, родов и перинатальные осложнения на фоне НКИ COVID-19.

Результаты. *Выявлены особенности течения беременности, родов и перинатальные осложнения при НКИ COVID-19 в зависимости от степени тяжести инфекции, штамма SARS-CoV-2 («альфа», «бета», «гамма», «дельта» и «омикрон»). Определены ассоциации между сроком гестации, на котором произошло инфицирование вирусом SARS-CoV-2 и осложнениями беременности, перинатальными исходами. Частота гестационных осложнений в основной группе была значимо больше, чем в группе контроля. В 15% наблюдений роды были преждевременными (p=0,038), у 16% пациенток беременность осложнилась преэклампсией, чаще тяжелой формы (p=0,012), в 20% случаев диагностирована задержка роста плода (p=0,028), у 3% - зафиксирована антенатальная гибель плода (p=0,0512). При сравнении осложнений в зависимости от штамма, большинство преждевременных родов и случаев тяжелой преэклампсии пришлось на период циркуляции бета штамма (p=0,034). Также было доказано, что преэклампсия достоверно чаще встречалась при инфицировании во II триместре беременности (p=0,026). При оценке зависимости осложнений беременности от степени тяжести инфекции было выявлено, что только гестационный сахарный диабет достоверно чаще встречается при средне - тяжелой форме НКИ COVID-19 (p=0,01). У 10% новорожденных была диагностирована асфиксия при рождении (p=0,045), 16% новорожденных потребовали перевода в отделение реанимации и палаты интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН/ПИТ) (p>0,0568).*

Заключение. *НКИ COVID-19 оказывает выраженное влияние на гестационный процесс. Формирование осложнений зависит от штамма вируса и срока беременности на момент инфицирования.*

Ключевые слова: *COVID-19, беременность, гестационный диабет, преэклампсия, преждевременные роды.*

FEATURES OF THE PREGNANCY, CHILDBIRTH AND PERINATAL COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19 IN THE TOMSK REGION

Siberian State Medical University, Tomsk (SibMed)
634050, Tomsk, Moskovsky Trakt 2

Matusevich E.M., Yuryev S.Yu.

Abstract

Target. *To study the impact of the new coronavirus infection (NCI) COVID-19 on pregnancy, childbirth and the frequency of perinatal complications in a continuous sample of parturient women in Tomsk and the Tomsk region.*

Materials and methods. *An open comparative study was conducted, including the analysis of 270 pregnancy and childbirth cases of women in the Tomsk region. Depending on the new coronavirus infection experienced during pregnancy, the patients were divided into 2 groups: the main group - 170 women who underwent NCI during pregnancy and the control group - 100 patients in whom the fact of NCI during pregnancy was not*

registered. The sample was continuous, the patients of both groups did not differ significantly in anthropometric data, parity, comorbidities. The complications of pregnancy, childbirth and perinatal complications during NCI COVID-19 were studied.

Results. *The features of pregnancy, childbirth and perinatal complications in NCI COVID-19 were detected depending on the infection severity, the strain of SARS-CoV-2 ("alpha", "beta", "gamma", "delta" and "omicron"). Associations between the gestational age at which infection with SARS-CoV-2 occurred and pregnancy complications and perinatal outcomes were determined. The frequency of gestational complications in the main group was significantly higher than in the control group. The 15% of births were premature (p=0.038), 16% of patients had a pregnancy complicated by preeclampsia, more often severe (p=0.012), fetal growth retardation was diagnosed in 20% of cases (p=0.028), antenatal fetal death was recorded in 3% of cases (p=0.0512). When comparing complications depending on the strain, most preterm births and cases of severe preeclampsia occur during the circulation period of the beta strain (p = 0.034). It was also established that preeclampsia was significantly more common with infection in the second trimester of pregnancy (p=0.026). When assigning the dependence of pregnancy complications on the infection severity, it was found that only gestational diabetes mellitus was significantly more common in moderate-severe NCI COVID-19 (p=0.01). Asphyxia at birth was diagnosed in 10% of newborns (p=0.045), 16% of newborns required transfer to the intensive care unit and neonatal intensive care unit (NICU/NICU) (p>0.0568).*

Conclusion. *NCI COVID-19 has a pronounced effect on the gestational process. The formation of complications depends on the virus strain and the gestational age at the infection moment.*

Keywords: *COVID-19, pregnancy, gestational diabetes, preeclampsia, preterm birth.*

Введение

До начала 21 века инфекции, вызываемые РНК-содержащими вирусами семейства Coronaviridae, были объектом изучения ветеринаров и зоологов [1]. Революцию в изучении коронавирусов человека произвела вспышка атипичной пневмонии, или тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС, SARS) в ноябре 2002 года в Южном Китае. В 2015 году в Южной Корее произошла вспышка ближневосточного респираторного синдрома (MERS), возбудителем которого был бета-коронавирус С - MERS-CoV [2,20].

Декабрь 2019 года вошел в историю изучения семейства Coronaviridae в связи с идентификацией бета (β)-коронавируса В - SARS-CoV-2. Уже в феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения признала инфекцию, вызванную SARS-CoV-2 эпидемией с марта 2020 г., ввиду мирового распространения – пандемией.

Инфицирование всеми респираторными патогенами семейства Coronaviridae может быть связано с тяжелыми материнскими и перинатальными исходами [2,20].

В Томской области первый случай заражения вирусом SARS-CoV-2 был выявлен в марте 2020 г. Динамика циркуляции штаммов вируса не отличалась от мировой статистики: это было последовательное появление вариантов «альфа», «бета», «гамма», «дельта» и «омикрон». Интересен тот факт, что после верификации нового штамма в мире, в Томской области он появлялся точно через 7 месяцев.

Основные волны COVID-19, зафиксированные в 2021 году, привели к снижению рождаемости и резкому росту смертности в Томской области. Показатель рождаемости снизился до 8,9 на тысячу жителей, тогда как смертность достигла значения 15,5 на тысячу. В 2022 году продолжилось углубление отрицательного тренда демографических показателей. За первые 3 месяца 2022 года в Томской области рождено на 170 детей меньше, чем за аналогичный период 2021 года [3].

За 2 года пандемии вируса SARS-CoV-2 уже накоплен определенный опыт и структурированы данные по осложнениям гестации при НКИ COVID-19 [14,17,18]. Патогенез осложнений гестации при НКИ обусловлен как прямым воздействием вируса на клетки, имеющие рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (ACE2), так и опосредованно на фоне физиологических изменений в организме при беременности.

Известно, что вирус SARS-COV-2 инфицирует ткани через рецептор ACE2 и для проникновения в клетки требуется расщепление его структурного белка сериновой протеазой TMPSS2. Мембранная экспрессия ACE2, помимо альвеолоцитов, имеется в многочисленных не респираторных органах: сердце, печень и почки. Присутствие ACE2 на клеточной мембране имеет решающее значение для вирулентности вируса, поскольку клетки, лишенные ACE2, устойчивы к инфекции SARS-CoV-2 [4]. Плацента является мишенью для вируса SARS-COV-2, так как рецептор ACE2 обнаружен в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте и в эндотелии ворсинок [5].

Немалую роль в патогенезе клинических проявлений и осложнений новой коронавирусной инфекции (НКИ) у беременных принадлежит физиологическим гестационным изменениям, происходящим в организме. В первую очередь это девиация клеточного иммунитета. Повышение содержания кортизола, эстроге-

нов, прогестерона, появление хорионического гонадотропина при беременности способствует развитию физиологической иммуносупрессии посредством угнетения активности Т-клеточного звена, сдвига в сторону преобладания Th2-иммунорегуляторных механизмов [6,7]. Доказано, что беременность сопровождается изменениями в системе гемостаза. На 55% уменьшается содержание антикоагулянта протеина S, повышается количество фибриногена, прогрессивно снижается фибринолитическая активность крови за счет повышения концентрации ингибитора активатора плазминогена 1 типа (PAI-1) и тромбинактивируемого ингибитора фибринолиза (TAFI) [7,8].

Изменения системы гемостаза при воздействии вируса SARS-CoV-2 выделены в группу CAC - COVID ассоциированная коагулопатия (COVID associated coagulopathy), которая клинически реализуется тромботическими событиями.

Цитокиновый шторм с активацией лейкоцитов, эндотелия и тромбоцитов, приводит к усилению продукции тканевого фактора, активации свертывания крови, генерации тромбина и образованию фибрина [9,19]. Данные механизмы, вызывая системную гиперкоагуляцию, инициируют эндотелиоз и образование микротромбов в межворсинчатом пространстве [10,11,12].

По литературным источникам заболевание беременной SARS-CoV-2 ассоциировано с большей, чем в общей популяции частотой развития преэклампсии (ПЭ), преждевременных родов (ПР) и мертворождения [14,15,17,18]. При этом, в сравнении с легким COVID-19, при тяжелом риск ПЭ, ПР, гестационного сахарного диабета (СД) и задержки роста плода (ЗРП) достоверно выше [13,16,24].

Цель исследования: изучить влияние новой коронавирусной инфекции (НКИ) COVID-19 на течение беременности, родов и частоту перинатальных осложнений на сплошной выборке рожениц Томска и Томской области.

Материалы и методы

Проведен анализ 270 случаев беременности и родов женщин Томской области в сплошной выборке январь 2021 – декабрь 2021 года. В зависимости от перенесенной во время гестации новой коронавирусной инфекции пациентки разделены на 2 группы: основная – 170 женщин, перенесших НКИ при беременности и контрольная – 100 пациенток, у которых не был зарегистрирован факт заболевания НКИ при беременности. Пациентки обеих групп значимо не отличались по антропометрическим данным, паритету, сопутствующей патологии.

При поступлении в акушерское отделение пациенткам проводилось УЗИ и допплерография на аппарате Nemio XG (Toshiba, Япония), в родах проводилась запись КТГ с использованием аппаратов Sonicaid Team (Sonicaid Ltd/ Huntleigh Healthcare, Великобритания) и FC 1400 (Bionet, Южная Корея).

Родоразрешение проводилось согласно клиническим рекомендациям, утвержденным Министерством здравоохранения Российской Федерации: «Нормальные роды»; «Роды одноплодные, родоразрешение путем кесарева сечения»; «Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде»; «Задержка роста плода».

Помощь новорожденному и его обследование проводились согласно клиническим рекомендациям, утверждённым Министерством здравоохранения Российской Федерации; «Базовая мед. помощь новорожденному в родильном зале и в послеродовом отделении»; «Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом»; «Реанимация и стабилизация состояния новорожденных детей в родильном зале».

Ретроспективно проведен анализ документации по поводу течения беременности и новой коронавирусной инфекции (в основной группе во время заболевания НКИ COVID-19). Изучены особенности течения беременности, родов и перинатальные осложнения при НКИ COVID-19 в зависимости от степени тяжести инфекции, штамма SARS-CoV-2 («альфа», «бета», «гамма», «дельта» и «омикрон»). Определены ассоциации между сроком гестации, на котором произошло инфицирование вирусом SARS-CoV-2, осложнениями беременности и перинатальными исходами.

Дизайн исследования**:** одноцентровое открытое сравнительное исследование.

Критерии включения пациенток в основную группу исследования: наличие диагноза «НКИ COVID-19», подтвержденного с помощью ПЦР-исследования в настоящую беременность; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из основной группы исследования: отсутствие факта подтверждённой или предполагаемой НКИ в настоящую беременность; тяжелая экстрагенитальная патология в стадии декомпенсации; многоплодная беременность; инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека (В-20); отказ пациентки от участия в исследовании.

Методы исследования**:** анкетирование, опрос; общий и акушерско - гинекологический осмотр; УЗИ плода; допплерографическое исследование маточных артерий и сосудов плода; кардиотокография; общеклинические исследования; статистические методы - обработка с помощью компьютерных программ SPSSVersion 20, Statistica, версия 6.0.

Сравнение количественных и качественных показателей проведено с помощью методов непараметрической статистики. Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное значение и относительную величину (%), определение статистической значимости различий проводили при помощи критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Для количественных переменных использовали U-критерий Манна-Уитни. Для анализа взаимосвязей количественных переменных использовали ранговый корреляционный анализ Спирмена.

Работа выполнялась с соблюдением этических принципов, согласно протоколу, утвержденному локальным биоэтическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России № 8993 от 21.02.2022 г.

Результаты

Зная эпидемиологические и патогенетические особенности НКИ, в 2021 году в каждом регионе можно было ожидать резкого ухудшения перинатальных показателей, поскольку экстрагенитальная патология в развитых странах главенствует среди причин материнской заболеваемости и смертности и негативно отражается на состоянии здоровья новорожденных. Вопреки этой логике Томские областные показатели перинатальной и младенческой смертности даже несколько улучшились относительно 2020 и 2019 годов. В 2021 году показатель мертворождаемости в Томской области составил 5 ‰ (в 2020г. – 6,4 ‰; в 2019г. – 6,1 ‰), младенческой смертности – 4,1 ‰ (в 2020г. – 4,5 ‰; 2019г. – 4,4 ‰). Вероятно, этот феномен связан с тем, что при малом абсолютном числе заболевших беременных, общие показатели не отражают реальных процессов, связанных с пандемией, в то время как выделение заболевших в отдельную группу риска и усиление динамического наблюдения за ними на амбулаторном и стационарном этапах может эффективно профилактировать критические состояния и тяжелые перинатальные осложнения.

Анализ исходов всех случаев беременности, завершенных родами в ТО в 2021 году (n=9579) показал значимое ухудшение показателей перинатальной статистики, по сравнению с 2019 (n=9803) и 2020 (n= 9322) годами. Так, ПЭ в 2021 году (n=482) встречалась достоверно чаще, чем в 2019 (n=304) и 2020 (n=271) годах (p=0,013). Значимо увеличилась частота поздних ПР в 2021 году (n=511), в 2019 году было зафиксировано 305 случаев ПР, а в 2020 г. – 372 (p=0,016). Достоверно выросло число беременных с гестационным диабетом (p=0,0101). В 2019 г. было выявлено 1677 пациенток с ГСД, в 2020 г. – 1864, а в 2021 г. – 2381.

При анализе группы пациенток, перенесших COVID-19 при беременности, зарегистрировано 15% преждевременных родов. В 3 раза чаще зарегистрирована антенатальная гибель плода, удвоилась частота асфиксии в родах. Каждый пятый ребенок, рожденный живым, имел задержку роста (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительная характеристика осложнений в зависимости от перенесенного COVID-19 во время гестации

Оцениваемый критерий	Основная группа, n=170		Группа сравнения, n=100		Статистические показатели		
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	OR	95%CI	p
Преэклампсия	27	16	5	5	3,619	1,27-10,30	0,012
Задержка роста плода	34	20	9	9	2,528	1,089-5,86	0,028
Гестационный СД	66	39	24	24	2,025	1,10-3,72	0,023
Преждевременные роды	25	15	6	6	2,765	1,026-7,443	0,038
Преждевременная отслойка плаценты	25	15	2	2	8,647	1,92-38,90	0,001
Антенатальная гибель плода	5	3	1	1	6,1	0,63-59,94	0,056

При анализе степени тяжести НКИ у беременных Томска и Томской области выявлено, что в 77% случаев пациентки перенесли легкое и бессимптомное заболевание COVID-19. Эти данные совпадают с показателями в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах. В 21% наблюдений заболевание характеризовалось средней степенью и только в 2% случаев тяжелой степенью тяжести. Пневмония вирусной этиологии была диагностирована у 11% пациенток с НКИ [21].

Перинатальные осложнения чаще встречались в основной группе исследования. Так, у 10% новорожденных была диагностирована асфиксия. Перевод в ОРИТН/ПИТ потребовалось 16% новорожденных (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная характеристика перинатальных исходов
в зависимости от перенесенного COVID-19 во время гестации

Оцениваемый критерий	Основная группа, n=170		Группа сравнения, n=100		Статистические показатели		
	абс.	уд. вес (%)	абс.	уд. вес (%)	OR	95%CI	p
Асфиксия при рождении	17	10	3	3	3,59	1,05-13,46	0,045
Перевод новорожденных в ОРИТН/ПИТ	27	16	13	13	1,27	0,57-2,86	0,568

Анализ зависимости количества осложнений беременности от определенного штамма коронавируса показал, что большинство случаев тяжелой ПЭ пришлось на период циркуляции вируса SARS-CoV-2 штамма «бета» (p=0,034). ПР при данном штамме также встречались значимо чаще (p=0,038) (рис.1).

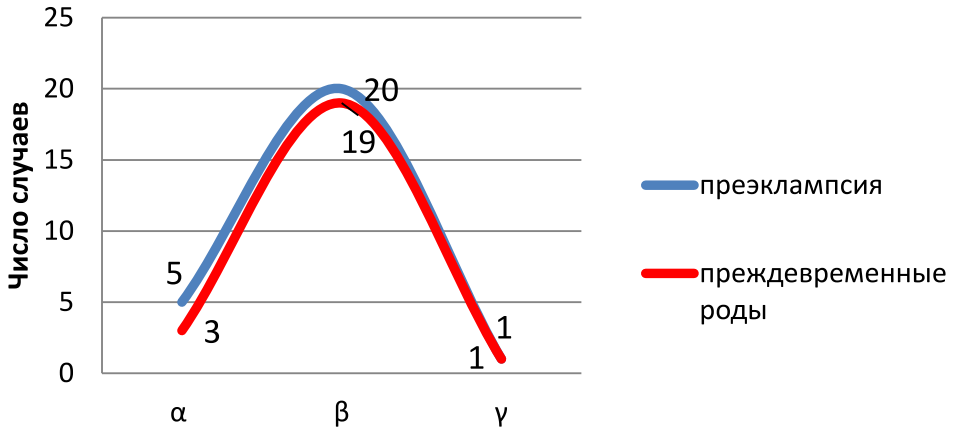


Рисунок 1. Осложнения гестации в зависимости от штамма SARS-CoV-2

Анализ зависимости тяжести осложнений от гестационного срока, который совпал с периодом инфекционного заболевания, продемонстрировал, что ПЭ достоверно чаще реализовывалась при инфицировании во II триместре беременности (p=0,026).

При оценке зависимости осложнений беременности от степени тяжести COVID-19 выявлено, что только гестационный СД достоверно чаще диагностировался при средне - тяжелой форме НКИ (p=0,01). Выделенные закономерности позволяют предположить, что степень выраженности осложнений гестации не зависит от формы COVID-19 (табл. 3).

Данное исследование свидетельствует о том, что частота и тяжесть перинатальных осложнений зависели от факта перенесенной матерью НКИ, но не имели корреляции ни со сроком инфицирования вирусом SARS-CoV-2 и штаммом вируса, ни со степенью тяжести перенесенной НКИ COVID-19.

Обсуждение

Анализ историй беременности и родов пациенток Томской области, перенесших НКИ во время беременности, позволяет предположить, что не все штаммы коронавируса имеют одинаковое влияние на исход гестации. Инфицирование штаммами «альфа», «бета», «гамма», «дельта» и «омикрон», согласно проведенному исследованию, привело к значимому увеличению частоты различных осложнений (ГСД, ЗРП, ПОНРП). Преэклампсия тяжелой степени и преждевременные роды достоверно чаще встречались при инфицировании «бета» штаммом. Опубликованных данных относительно конкретных осложнений гестации при инфицировании различными штаммами SARS-CoV-2 крайне мало. В исследовании, проведенном C.A. Murphy и соавторами в Ирландии, изучено влияние «альфа» штамма на беременных и доказано отсутствие увеличения частоты ПР и ухудшения неонатальных исходов, по сравнению с неболевшими пациентками [22]. Независимо друг от друга две группы исследователей Md M. Al Mamun, M.R. Khan и P. Rangchaikul , V. Venketaraman показали увеличение случаев тяжелого течения инфекции и неблагоприятных исходов беременности при инфицировании штаммом «дельта» SARS-CoV-2 [23,25].

Таблица 3

Зависимость осложнений гестации от формы НКИ COVID-19

Оцениваемый критерий	Легкое течение, n= 131	Среднетяжелое течение, n=39	Достоверность
Преэклампсия	16	18	p>0,05
ПОНРП	9	6	p>0,05
ЗРП	21	14	p>0,05
Преждевременные роды	16	9	p>0,05
Гестационный СД	32	58	p=0,01

Значимое увеличение числа случаев ПЭ при инфицировании во II триместре беременности имеет логичное объяснение, так как по срокам это совпадает со 2 волной инвазии цитотрофобласта в миометральные сегменты спиральных артерий. С одной стороны, физиологическое обилие рецепторов АПФ2 в синцитио- и цитотрофобласте защищает женщину от критических проявлений цитокинового шторма, ограничивая системную вазоконстрикцию, но позднее патологические изменения в эндотелии сосудов и синцитиотрофобласте приводят к развитию вторичной плацентарной недостаточности, преэклампсии и поздним преждевременным родам после 32 недель. Полученные результаты совпадают с данными многоцентрового проспективного исследования, опубликованного в 2021 году в журнале AJOG, включающего пациенток из 18 стран: COVID-19 тесно связан с развитием ПЭ и ПР, независимо от исходных факторов риска у пациентки [26].

Заключение

Анализ перинатальных показателей периода пандемии новой коронавирусной инфекции в Томской области показал, что заболевание новой COVID-19 беременных женщин статистически значимо ассоциировано с увеличением частоты преждевременных родов (p=0,038), реализацией тяжелой преэклампсии (p=0,012) и задержкой роста плода (p=0,028). Новорожденные от матерей, перенесших COVID-19, чаще переносят асфиксию при рождении (p=0,045). Ограниченность выборки не позволяет достоверно говорить о других перинатальных осложнениях, имеющих более слабую связь с коронавирусной инфекцией. Отсутствие зависимости наличия и тяжести гестационных осложнений от формы COVID позволяет предположить существование сопутствующих факторов, определяющих реализацию риска. Такими факторами, вероятно, являются индивидуальные особенности иммунной системы и системы гемостаза. Исследования в этом направлении целесообразно продолжить на более широкой выборке с применением специальных методов исследования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Щелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). Инфекция и иммунитет. 2020; 10(2): 221—246.

2. Lee JY, Kim Y-J, Chung EH, Kim D-W, Jeong I, Kim Y, et al. The clinical and virological features of the first imported case causing MERS-CoV outbreak in South Korea, 2015. BMC infectious diseases. 2017; 17(1):498.

3. Единый государственный реестр записей актов гражданского состояния (ЕГР ЗАГС) по Томской области.

4. Raffaella Di Girolamo, Asma Khalil, Sara Alameddine, Marco Liberati. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis, August 20. 2021.

5. John. E. Mongola, M.V.E. Franken, G. van Lijnschoten, N.L.A. Arenz, L.D. de Wit-Zuurendonk, A.P.A. Schimmel de Kok, P.J. van Rennard Hamel, M. Porat, S.M.T.A. Goossens. COVID-19 during pregnancy: a disappointing fetal cardiac rhythm, pathology of the placenta and coagulopathy. August 27, 2020.

6. Distribution of confirmed cases of MERS-CoV by place of infection and month of onset, from March 2012 to 2 December 2019 European Centre for Disease Prevention and Control.

7. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. Акушерство. Национальное руководство. 2-е издание. 2018; 80-82.

8. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Сичинава Л.Г., Панина О.Б., Курцер М.А. Акушерство: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020.

9. C. Merve Seymen. Being pregnant in the COVID-19 pandemic: Effects on the placenta in all aspects. 09 February, 2021.

10. Xu Z, Shi L, Wang Y et. al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med, 2020.

11. Meaghan E Colling, Yogendra Kanthi. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms Vasc Med. 2020 Oct.

12. Loghmani H., Conway E.M. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin. Blood 2018.

13. Shu Qin Wei et al. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2021

14. Benjamin J.F. Huntley, Erin S Huntley, Daniele Di Mascio, Tracy Chen, Vincenzo Berghella, Suneet P Chauhan Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection: A Systematic Review Obstet Gynecol. 2020 Aug.

15. Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, Friedlander RL, Glynn SM, Kubiak JM, Yang YJ, Zhao Z, DiPace JI, Razavi AS, Skupski DW, Snyder JR, Singh HK, Kalish RB, Oxford CM, Riley LE. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study BJOG. 2020 Nov.

16. Denise J. Jamieson, MD An update on COVID-19 and pregnancy American Journal of Obstetrics and Gynecology. September 14, 2021.

17. Francesca Crovetto, Fàtima Crispi, Elisa Llurba, Rosalia Pascal, Marta Larroya, Cristina Trilla, Marta Camacho. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection on Pregnancy Outcomes: A Population-based Study Clinical Infectious Diseases. 15 November 2020; 73(10).

18. Farida Elshafeey, Rana Magdi, Nader Hindi. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. Int J Gynaecol Obstet, 2020 Jul

19. Goshua G, Pine AB Endotheliopathy in COVID-19-related coagulopathy: data from a single-center cross-sectional study. Lancet Haematol. 2020

20. Enserink M. SARS: chronology of the epidemic. Science (New York, N.Y.). 15 March 2013; 339 (6125): 1266—1271.

21. Белокриницкая Т.Е., Артымук Н.В., Филлипов О.С. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. Акушерство и гинекология, 2021.

22. Claire A Murphy, Daniel P O'Reilly, Osasere Edebiri Pediatr The Effect of COVID-19 Infection During Pregnancy; Evaluating Neonatal Outcomes and the Impact of the B.1.1.7. Variant Infect Dis. 2021 Dec 1; 40(12):e475-e481.

23. Md Mahfuz Al Mamun, Muhammad Riaz Khan COVID-19 Delta Variant-of-Concern: A Real Concern for Pregnant Women With Gestational Diabetes Mellitus Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Nov 15

24. Золоторевская О.С., Васютинская Ю.В., Зуева С.А. и др. Исход крайне тяжелого течения новой коронавирусной инфекции у беременной (клинический случай). Бюллетень медицинской науки. 2022; 3(27): 98-103. DOI 10.31684/25418475_2022_3_98.

25. Patrida Rangchaikul, Vishwanath Venketaraman SARS-CoV-2 and the Immune Response in Pregnancy with Delta Variant Considerations Infect Dis Rep. 2021 Dec; 13(4): 993–1008.

26. Aris T Papageorghiou, Philippe Deruelle , Robert B Gunier , Stephen Rauch et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study Am J Obstet Gynecol. 2021 Sep; 225(3): 289.e1-289.e17.

References

1. Shchelkanov M.Yu., Popova A.Yu., Dedkov V.G., Akimkin V.G., Maleev V.V. History of the study and modern classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). Infection and immunity. 2020; 10(2): 221-246 (In Russ.)

2. Lee JY, Kim Y-J, Chung EH, Kim D-W, Jeong I, Kim Y, et al. The clinical and virological features of the first imported case causing MERS-CoV outbreak in South Korea, 2015. BMC infectious diseases. 2017; 17(1): 498.

3. Unified State Register of Civil Status Records (USR Registry Office) in the Tomsk region.

4. Raffaella Di Girolamo, Asma Khalil, Sara Alameddine, Marco Liberati. Placental histopathology after SARS-CoV-2 infection in pregnancy: a systematic review and meta-analysis, August 20. 2021

5. John. E. Mongola, M.V.E. Franken, G. van Lijnschoten, N.L.A. Arenz, L.D. de Wit-Zuurendonk, A.P.A. Schimmel de Kok, P. J. van Rennard Hamel, M. Porat, S.M.T.A. Goossens. COVID-19 during pregnancy: a disappointing fetal cardiac rhythm, pathology of the placenta and coagulopathy. August 27, 2020

6. Distribution of confirmed cases of MERS-CoV by place of infection and month of onset, from March 2012 to 2 December 2019 European Centre for Disease Prevention and Control.

7. Savelyeva G.M., Sukhoi G.T., Serov V.N. Obstetrics. National leadership. 2nd edition. 2018; 80–82. (In Russ.)

8. Savelieva G.M., Shalina R.I., Sichinava L.G., Panina O.B., Kurtser M.A. Obstetrics: textbook. 2nd ed., revised and updated. M.: GEOTAR-Media, 2020. (In Russ.)

9. C. Merve Seymen. Being pregnant in the COVID-19 pandemic: Effects on the placenta in all aspects. 09 February, 2021.

10. Xu Z, Shi L, Wang Y et. al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute

respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med, 2020.

11. Meaghan E Colling, Yogendra Kanthi. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms Vasc Med. 2020 Oct.

12. Loghmani H., Conway E.M. Exploring traditional and nontraditional roles for thrombomodulin. Blood 2018.

13. Shu Qin Wei et al. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2021

14. Benjamin J.F. Huntley, Erin S Huntley, Daniele Di Mascio, Tracy Chen, Vincenzo Berghella, Suneet P Chauhan Rates of Maternal and Perinatal Mortality and Vertical Transmission in Pregnancies Complicated by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-Co-V-2) Infection: A Systematic Review Obstet Gynecol. 2020 Aug.

15. Prabhu M, Cagino K, Matthews KC, Friedlander RL, Glynn SM, Kubiak JM, Yang YJ, Zhao Z, DiPace JI, Razavi AS, Skupski DW, Snyder JR, Singh HK, Kalish RB, Oxford CM, Riley LE. Pregnancy and postpartum outcomes in a universally tested population for SARS-CoV-2 in New York City: a prospective cohort study BJOG. 2020 Nov.

16. Denise J. Jamieson, MD An update on COVID-19 and pregnancy American Journal of Obstetrics and Gynecology. September 14, 2021.

17. Francesca Crovetto, Fàtima Crispi, Elisa Llurba, Rosalia Pascal, Marta Larroya, Cristina Trilla, Marta Camacho. Impact of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection on Pregnancy Outcomes: A Population-based Study Clinical Infectious Diseases. 15 November 2020; 73(10).

18. Farida Elshafeey, Rana Magdi, Nader Hindi. A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth. Int J Gynaecol Obstet, 2020 Jul

19. Goshua G, Pine AB Endotheliopathy in COVID-19-related coagulopathy: data from a single-center cross-sectional study. Lancet Haematol. 2020

20. Enserink M. SARS: chronology of the epidemic. Science (New York, N.Y.). 15 March 2013; 339 (6125): 1266—1271.

21. Belokrinitskaya T.E., Artymuk N.V., Fillipov O.S. Clinical course, maternal and perinatal outcomes of the new Covid-19 coronavirus infection in pregnant women in Siberia and the Far East. Obstetrics and Gynecology, 2021. (In Russ.)

22. Claire A Murphy, Daniel P O'Reilly, Osasere Edebiri Pediatr The Effect of COVID-19 Infection During Pregnancy; Evaluating Neonatal Outcomes and the Impact of the B.1.1.7. Variant Infect Dis. 2021 Dec 1; 40(12): e475-e481.

23. Md Mahfuz Al Mamun, Muhammad Riaz Khan COVID-19 Delta Variant-of-Concern: A Real Concern for Pregnant Women With Gestational Diabetes Mellitus Front Endocrinol (Lausanne). Nov 15, 2021

24. Zolotorevskaya O.S., Vasyutinskaya Yu.V., Zueva S.A. et al. 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.)

25. Patrida Rangchaikul, Vishwanath Venketaraman SARS-CoV-2 and the Immune Response in Pregnancy with Delta Variant Considerations Infect Dis Rep. 2021 Dec; 13(4): 993–1008.

26. Aris T Papageorghiou, Philippe Deruelle , Robert B Gunier , Stephen Rauch et al. Preeclampsia and COVID-19: results from the INTERCOVID prospective longitudinal study Am J Obstet Gynecol .2021 Sep;225(3): 289.e1-289.e17.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Матусевич Екатерина Михайловна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск.
634050, г. Томск, Московский тракт, 2
E-mail: e.matusevich@bk.ru

Информация об авторах

Юрьев Сергей Юрьевич, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск.
634050, г. Томск, Московский тракт, 2
E-mail: e.matusevich@bk.ru

Contact information

Corresponding author: Matusevich Ekaterina Mikhailovna, Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk.
634050, RF, Tomsk, Moskovsky Trakt 2.
E-mail: e.matusevich@bk.ru

Author information

Yuryev Sergey Yuryevich, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk.
E-mail: e.matusevich@bk.ru

Поступила в редакцию *19.11.2022*
Принята к публикации *02.12.2022*

Для цитирования: Матусевич Е.М., Юрьев С.Ю. Особенности течения беременности, родов и перинатальные осложнения, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в Томской области. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 58-65.

Citation: Matusevich E.M., Yuryev S.Yu. Features of the pregnancy, childbirth and perinatal complications associated with a new coronavirus infection COVID-19 in the Tomsk region. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 58-65. (In Russ.)

УДК 616.36-004-008.331.1-089.81
DOI 10.31684/25418475-2022-4-66

ПЕРВЫЙ ОПЫТ ОПЕРАЦИИ ТРАНСЪЮГУЛЯРНОГО ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОГО ШУНТИРОВАНИЯ (ТИПС) У ПАЦИЕНТОВ С ОСЛОЖНЕННОЙ ФОРМОЙ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ ЗА УРАЛОМ

[1]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40
[2]Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, г. Москва (РНИМУ им. Н.И. Пирогова)
117997, г. Москва, ул. Островитянова, дом 1
[3]Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи, г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Комсомольский, 73
[4]Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2, г. Барнаул
656050, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Малахова д. 51

Цеймах Е.А.[1,3], Шиповский В.Н.[2], Губаренко Е.Ю.[3], Арутюнова А.К.[4], Парфенова И.Н.[3], Забадаева О.Б.[2], Савеленок И.Д.[3]

Резюме
Портальная гипертензия (ПГ) – патологическое состояние, развивающееся в результате повышения давления в воротной вене из-за нарушения кровотока в бассейне воротной вены, печеночных венах или нижней полой вене. Чаще всего среди осложнений ПГ встречается кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка (ВПЖК), которое обладает наибольшей клинической значимостью. Количество летальных исходов при первом эпизоде кровотечения при этом достигает 80% при декомпенсированных формах цирроза печени (ЦП). В клиническом наблюдении представлен случай лечения тяжелого больного с диагнозом — вирусный гепатит С, активная фаза, цирроз печени, декомпенсация печёночно-клеточной недостаточности, класс В (9 баллов) по Child-Pugh, внутрипеченочная портальная гипертензия, состоявшееся кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка III степени, острая постгеморрагическая анемия тяжелой степени, спленомегалия, асцит. Применение трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования является малоинвазивным малотравматичным шунтирующим вмешательством, которое показано больным с варикозным кровотечением и возможно одновременно применять с эмболизацией левой желудочной вены. При этом процедура шунтирования не усложняется и дает хорошие результаты в раннем и отдалённом периоде наблюдения.
Ключевые слова: *цирроз печени, портальная гипертензия, кровотечение из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка, трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование.*

THE FIRST EXPERIENCE WITH TRANSJUGULAR INTRAHEPAPER BYPASS SURGERY (TIPS) IN PATIENTS WITH COMPLICATED PORTAL HYPERTENSION ON THE TERRITORY OF THE RUSSIAN FEDERATION OUTSIDE THE URALS

[1]Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)
656038, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave. 40
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow (Pirogov RNRMU)
117997, Russia, Moscow, Ostrovitjanova str. 1
[3]Regional Emergency Clinical Hospital, Barnaul
656038, Altai Krai, Barnaul, Komsomolsky Ave. 73
[4]Regional Emergency Clinical Hospital No.2, Barnaul
656050, Altai Krai, Barnaul, Malakhova str. 51

Tseimakh E.A.[1,3], Shipovsky V.N.[2], Gubarenko E.Yu.[3], Arutyunova A.K.[4], Parfenova I.N.[3], Zabadaeva O.B.[2], Savelenok I.D.[3]

Abstract

Portal hypertension (PH) is a pathological condition that develops because of increased pressure in the portal vein due to impaired blood flow in the portal vein basin, hepatic veins, or inferior vena cava.

The most common complication of PH is bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach (BVES), which has the greatest clinical significance.

The number of deaths in the first episode of bleeding in this case reaches 80% in decompensated forms of liver cirrhosis (LC).

A clinical observation presents a case of treatment of a serious patient with a diagnosis of viral hepatitis C, active phase, liver cirrhosis, decompensation of hepatocellular insufficiency, Child-Pugh class B (9 points), intrahepatic portal hypertension, bleeding from esophageal varices and stomach III degree, acute severe posthemorrhagic anemia, splenomegaly, ascites.

The use of transjugular intrahepatic portosystemic shunting is a minimally invasive, low-traumatic shunting intervention, which is indicated for patients with variceal bleeding and can be used simultaneously with embolization of the left gastric vein.

Simultaneously, the bypass procedure is not complicated and gives good results in the early and long-term follow-up period.

Keywords: *cirrhosis of the liver, portal hypertension, bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach, transjugular intrahepatic portosystemic bypass.*

Введение

Портальная гипертензия (ПГ) – патологическое состояние, развивающееся в результате повышения давления в воротной вене из-за нарушения кровотока в бассейне воротной вены, печеночных венах или нижней полой вене [1-3]. Чаще всего среди осложнений ПГ встречается кровотечение из варикозных вен пищевода и желудка (ВПЖК), которое обладает наибольшей клинической значимостью [1,3,4]. Количество летальных исходов при первом эпизоде кровотечения при этом может достигать 80% при декомпенсированных формах цирроза печени (ЦП) [5]. У больных с ЦП на фоне ПГ по ряду причин, возникающие ВПЖК носят опасный для жизни характер. Возникающие кровотечения часто носят профузный характер, что приводит к выраженным нарушениям гемодинамики [6,7]. Еще до разрыва варикозных узлов в подавляющем большинстве случаев имеются нарушения в системе гемостаза, свойственные ЦП, что в значительной мере снижает эффективность проводимой терапии [8,9]. При этом возникновение их на фоне печеночной недостаточности (ПечН) цирротического происхождения приводит к нарастанию ПечН и, как следствие, ухудшению прогноза [5,10]. Варикозное расширение вен пищевода и желудка при циррозе печени практически не встречается, как единственный симптом ПГ. Практически всегда имеются различные проявления, а именно спленомегалия, гиперспленизм, энцефалопатия, а в ряде случаев асцит. Печеночная недостаточность чаще субкомпенсированная, либо декомпенсированная, что по общепринятой классификации Child-Pugh соответствует классу В или С.

Подобные драматические исходы клинических осложнений у больных ЦП и ПГ выдвигают на первый план лечебные мероприятия, направленные на снижение давления в портальной системе [5]. Одной из новых эндоваскулярных методик является трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (Transjugular Interhepatic Portosystemic Shunt — TIPS), обладающее высокой эффективностью [11]. Так, данный метод направлен на формирование внутрипеченочного портосистемного шунта для разгрузки воротной системы. Шунтом является stent-graft (стент с покрытием). В основу работы положен первый опыт использования TIPS для лечения острого кровотечения из варикозных вен при ПГ восточнее Уральского хребта в Российской Федерации.

Материалы и методы

TIPS был применен у 4 пациентов мужского пола в возрасте 47-70 лет, с диагнозом ЦП, вирус ассоциированный (HCV) с ВПЖК. У двух больных ЦП кроме ВПЖК осложнился асцитом, печеночной недостаточностью и печеночной энцефалопатией, паренхиматозной желтухой; сопутствующие заболевания - у двоих пациентов сахарный диабет 2 типа, у двоих больных гипертоническая болезнь 2 стадии, риск 3, хроническая сердечная недостаточность 1, функциональный класс 2. Рецидивы кровотечений были от двух до трех раз, длительность заболевания составляла от 2 месяцев до 8 лет. У 3 больных был класс С по Child-Pugh. Оперативное лечение всем больным проводилось по экстренным показаниям. В предоперационном периоде устанавливался зонд Блекмора — Сенгстакена. Оперативное вмешательство выполнялось с использованием ангиографического аппарата фирмы Philips Azurion, по следующим этапам:

1. Через кожу пунктировалась правая внутренняя яремная вена (рис. 1).

2. Выполнялась флебография правой печеночной вены (рис. 2).

3. Используя данные возвратной портографии по направлению к воротной вене иглой Rosch-Uchida из печеночной вены пунктировалась воротная вена (рис. 3).

4. Вследствие высокой ригидности цирротически измененной печеночной ткани проводилось пред- и пострастяжение баллонами высокого давления для формирования внутрипеченочного канала (рис. 4,5).

5. Stent-graft (периферический фирмы HANARO 10 мм х 80-100 мм в зависимости от длины диастаза между коллектором печеночной и бифуркацией воротной вены) располагался и раскрывался в печени (рис. 6,7).

7. По завершению ТИПС выполнялась порто-фистуло-печеночная флебография (рис. 8).

Рисунок **1.** Пункция правой внутренней яремной вены.

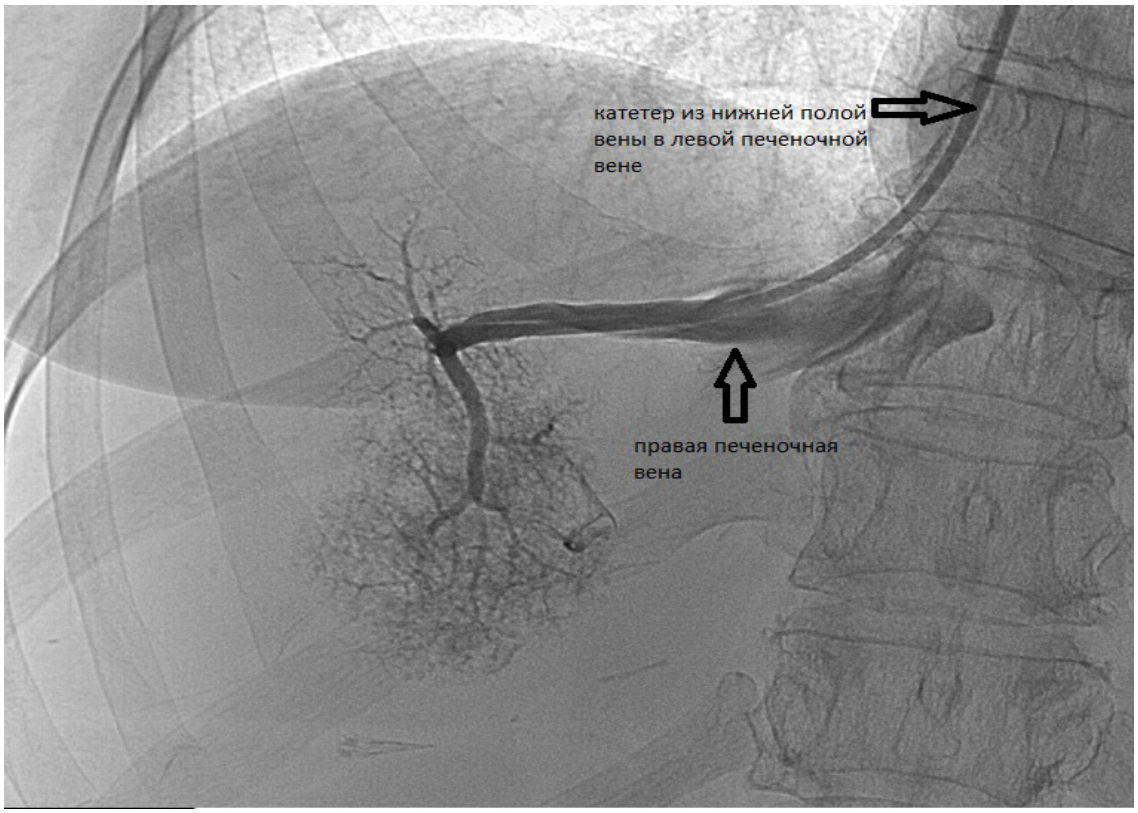


Рисунок **2.** Флебограмма правой печеночной вены.

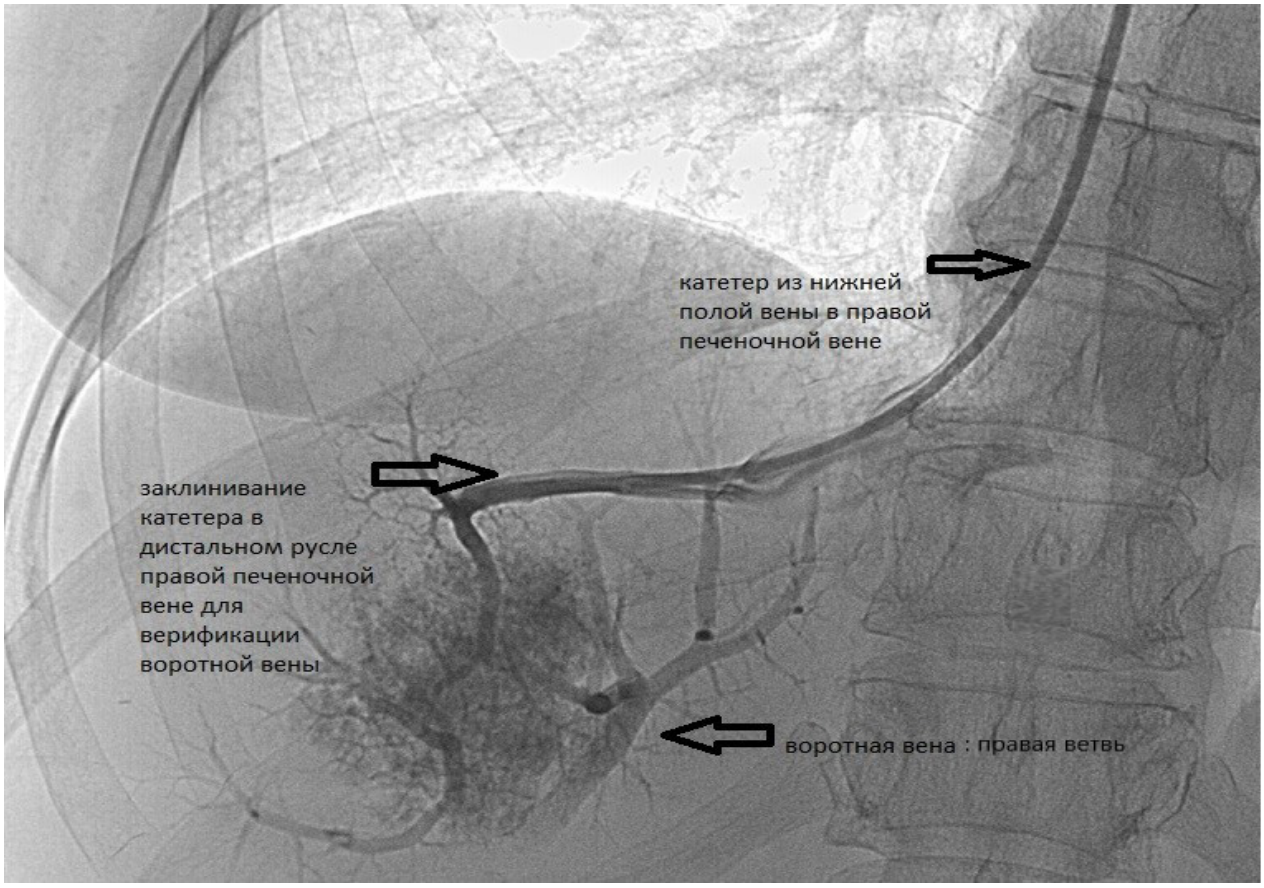


Рисунок **3.** Возвратная портография.

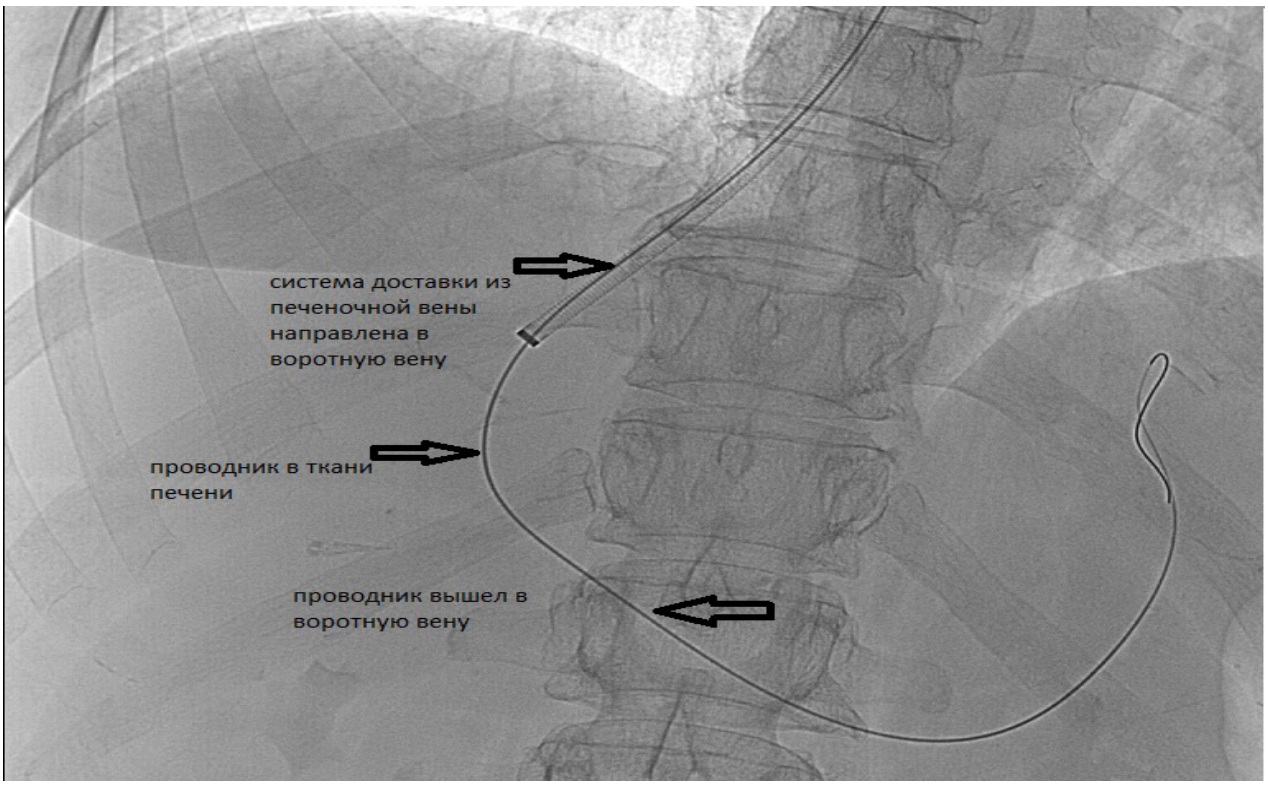


Рисунок **4.** Пункция воротной вены из печеночной вены иглой Rosch-Uchida в направлении воротной вены по данным возвратной портографии.

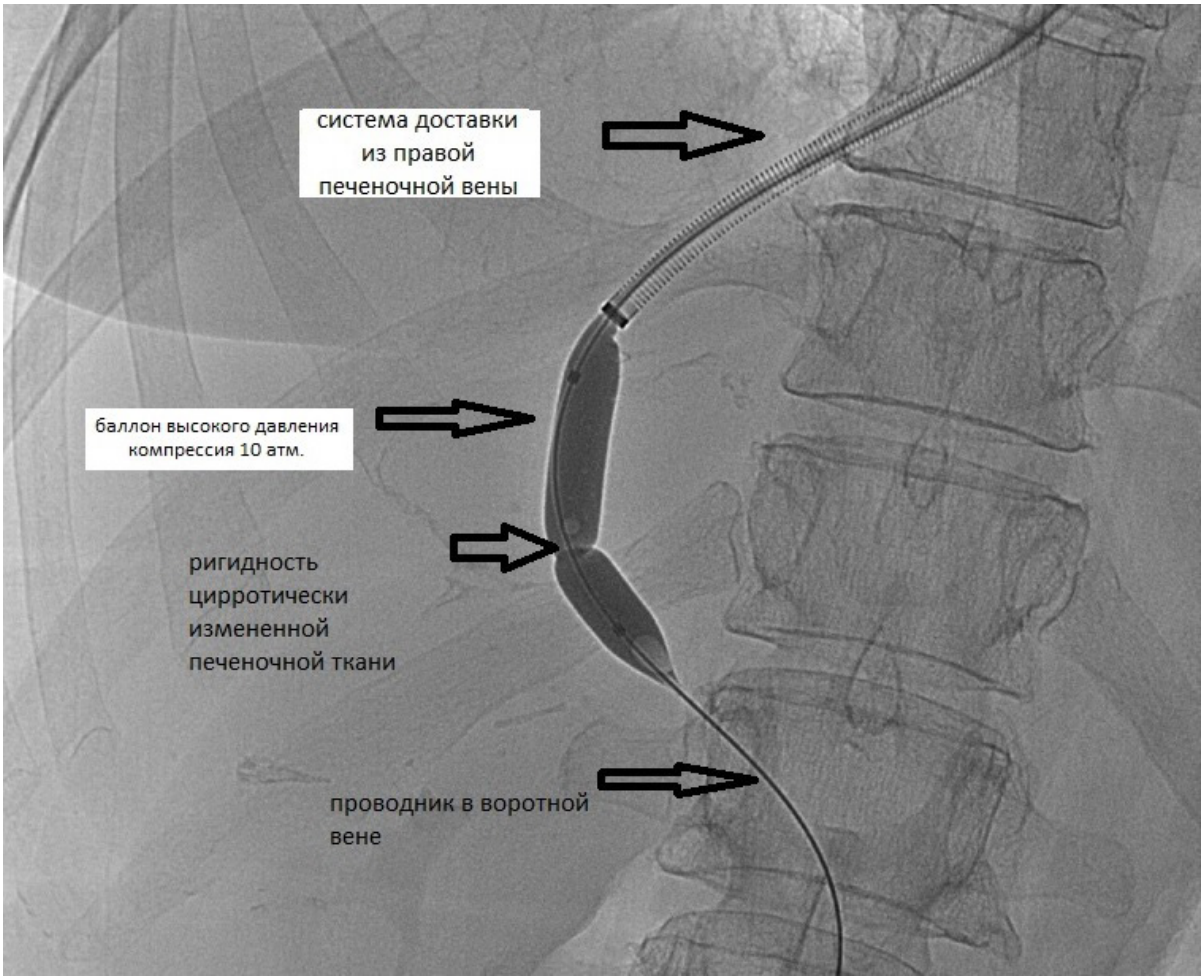


Рисунок **5.** Создание внутрипеченочного канала с предилатацией баллонами высокого давления.

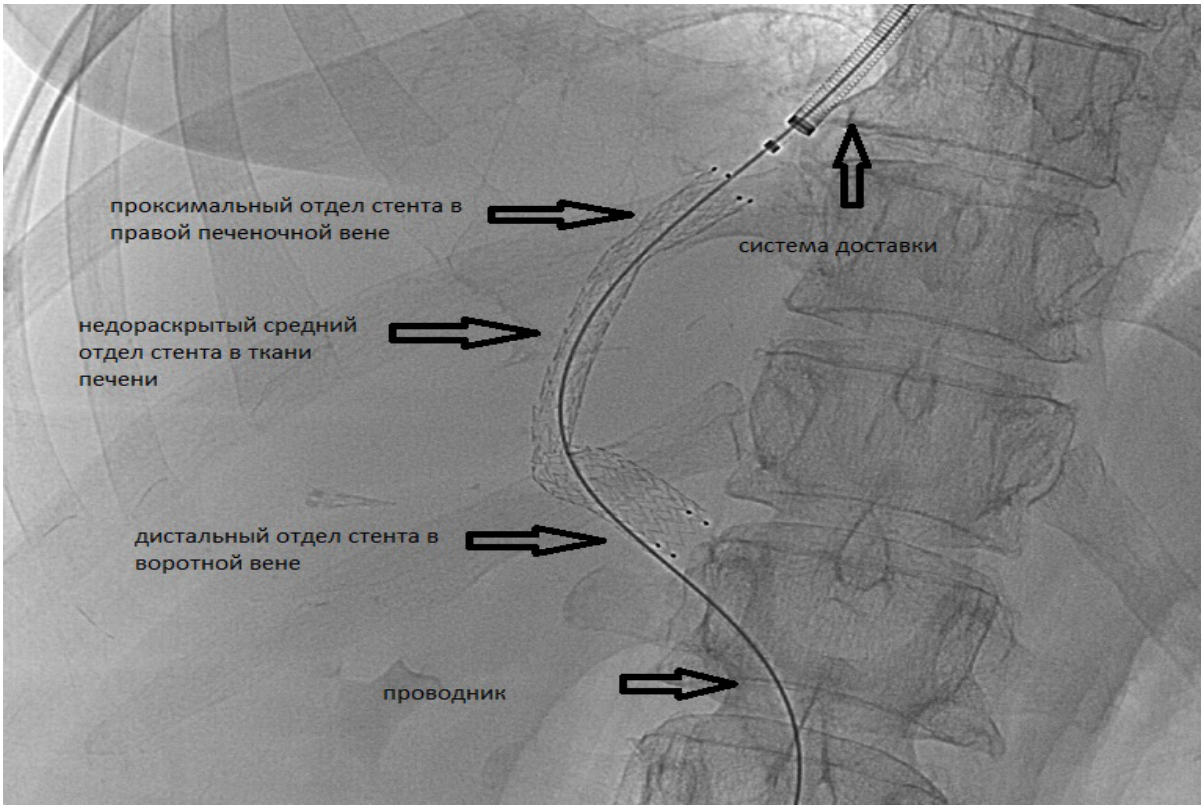


Рисунок **6.** Позиционирование и раскрытие стент-графта в печени.

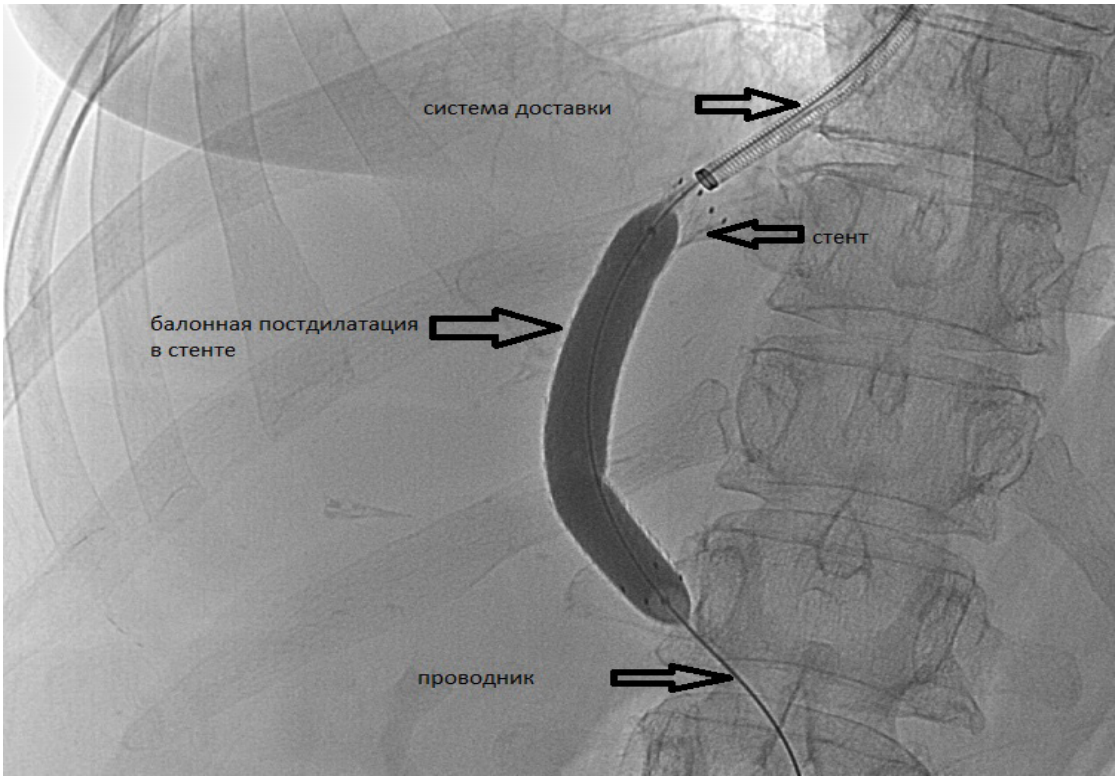


Рисунок **7.** Постдилатация стента в ткани печени.

Рисунок **8.** Выполнение порто-фистуло-печеночной флебографии после ТИПС.

Результаты и обсуждение

При использовании ТИПС успешные результаты лечения были отмечены у всех 4 (100%) больных. Об успешности проведенной операции ТИПС судили: во-первых, на основании замедления или остановки кровотока в варикозных венах пищевода и желудка после шунтирования (рис. 8) и, во-вторых, на основании снижения порто-кавального градиента. Клиническая эффективность оценивалась на основании раннего удаления сдавливающего зонда и отсутствия при этом отделяемого в виде «ко-

фейной гущи». Продолжительность операции ТИПС составляла около 2-х часов.

В послеоперационном периоде все пациенты наблюдались в палатах интенсивной терапии в условиях хирургического отделения. По истечении 4-7 суток с момента операции все больные выписаны под наблюдение хирурга по месту жительства, при этом показатель гемоглобина у всех был выше 100 г/л.

Оценка результатов эндоваскулярного лечения в отдаленном периоде проводилась у всех исследуемых больных спустя 1-3 месяца. Проведенное ультразвуковое исследование и мультиспиральная компьютерная ангиография показывали достаточную проходимость стент-шунта со снижением кровотока по варикозным венам пищевода и желудка.

Наглядно эффективность ТИПС с целью гемостаза у больного с диагнозом цирроз печени, портальная гипертензия, рецидивирующее кровотечение из варикозных вен пищевода, показывает следующий клинический случай.

Описание клинического наблюдения

26.06.2022г. в хирургическое отделение № 2 краевой клинической больницы скорой медицинской помощи госпитализирован пациент, 56 лет, в крайне тяжелом состоянии с жалобами на тошноту, рвоту с примесью крови в рвотных массах, слабость, головокружение. В течение четырех лет страдает циррозом печени вирусной С этиологии. Дважды в ноябре 2021 года и апреле 2022 года лечился по поводу кровотечения из варикозных вен пищевода, проводилась комплексная терапия с использованием тампонады пищевода зондом Блэкмора-Сенгстакена, эндоскопическим лигированием варикозно-расширенных вен пищевода. Из анамнеза жизни известно: страдает сахарным диабетом 2 типа, инсулиннезависимый. На момент госпитализации в хирургическое отделение состояние больного крайне тяжелое. Больной из приемного покоя доставлен в операционную, где проводилось предоперационное обследование под наблюдением реаниматолога. Объективно: сознание сохранено. Кожные покровы бледные, сухие, прохладные. Язык сухой. В ротовой полости - следы геморрагии. Дыхание везикулярное, хрипов нет, самостоятельное, частота дыхательных движений 16 в минуту. По пульсоксиметрии сатурация была 99%. Гемодинамика: артериальное давление 100/60 миллиметров ртутного столба при частоте сердечных сокращений 105 ударов в минуту (слабого наполнения и напряжения). При пальпации живота вздутия, напряжения, болезненности, перитонеальных симптомов нет. Диурез достаточный. Клинические анализы больного при поступлении (табл. 1):

Таблица 1

Клинические анализы больного при поступлении

Общий анализ крови	гемоглобин - 34 г/л, эритроциты - 1,91х10^{12}/л, гематокрит - 9,6%, лейкоциты - 18,0х10^{9}/л, тромбоциты — 143×10^{9}/л;
Биохимический анализ крови	билирубин общий – 13 мкмоль/л (прямой - 4 мкмоль/л), общий белок – 45,3 г/л, глюкоза – 23,9 ммоль/л, мочевина – 17,0 ммоль/л, креатинин – 93 ммоль/л, калий – 3,5 ммоль/л, натрий – 144 ммоль/л;
Коагулограмма	МНО - 2,03 мин, фибриноген - 2,3 г/л, АЧТВ - 24,8 сек.
Общий анализ мочи	цвет — желтый, мутная, удельный вес – 1037, белок 0,162 г/л, сахар +++; кетоны ++; лейкоциты 250.00 1/мкл.

Больному произведена пункция и катетеризация правой подключичной вены. С целью остановки кровотечения внутривенно введено: омепразол 80 мг, транексам 1 гр, ренестил 10 мг. Перелито 866 мл одногруппной эритроцитарной массы, налажена инфузия кристаллоидов. При электрокардиографическом исследовании установлено: ритм синусовый, тахикардия 103 уд/мин. Умеренные изменения в метаболизме миокарда. При эзофагогастродуоденоскопии выявлено: пищевод свободно проходим, начиная со средней трети определяются варикозно-расширенные вены диаметром 0,7-0,9см с подтеканием свежей крови. Смыкание кардии неплотное. Заброса желудочного содержимого не наблюдается. В желудке кровь (свежая, в небольшом количестве). Складки расправляются под действием нагнетаемого воздуха. Слизистая оболочка желудка бледная. Выраженный угол желудка, с активной перистальтикой в антральном отделе, глубокими циркулярными волнами. Привратник правильной формы, смыкание плотное, проходимость без затруднений, выявлен заброс дуоденального содержимого. Отмечается бледность слизистой оболочки луковицы двенадцатиперстной кишки и постбульбарных отделов. Складчатость сохранена. Фатеров сосок не изменен, в просвете определяется небольшое количество лизированной крови. Осмотр до нижней горизонтальной ветви. Заключение: варикозное расширение вен пищевода с продолжающимся кровотечением. На основании

данных эндоскопического исследования, в связи с продолжающимся кровотечением из варикозно-расширенных вен пищевода, в асептических условиях под местной анестезией 2% раствором лидокаина установлен зонд Блекмора-Сенгстакена, баллоны зонда раздуты, кровотечение остановлено. Гемодинамика: артериальное давление 110/60 миллиметров ртутного столба при частоте сердечных сокращений 68 ударов в минуту (удовлетворительного наполнения и напряжения).

При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости: размеры печени не изменены (КВР 150 мм, ТПД 105 мм, ККР 77 мм, ТЛД 81 мм) с неоднородной, мелкозернистой умеренно повышенной эхогенностью. Воротная вена - 10,5 мм, не расширена. Печеночные вены не изменены. Нижняя полая вена — 12 мм, не расширена, коллабирует при дыхании. Желчный пузырь — 88 х 17 мм, не увеличен, стенки не изменены, ровные, в просвете конкременты не определяются. Холедох не лоцируется. Поджелудочная железа определяется не полностью, без изменений (тело — 15 мм), с повышенной эхогенностью. Селезенка – 153 х 65 мм, увеличена с ровными контурами и однородной эхогенностью. Почки определяются в анатомической проекции, с ровными контурами и нормальной эхогенностью, не измененной чашечно-лоханочной системой, без конкрементов и кист. Мочевой пузырь пустой, в полости определяется катетер. Аорта в брюшном отделе — 16 мм, не расширена. Определяется незначительное количество свободной жидкости в верхних отделах брюшной полости. Заключение: умеренные диффузно-неоднородные изменения структуры печени и поджелудочной железы, увеличение селезенки, свободная жидкость в брюшной полости.

Клинический диагноз: цирроз печени, вирус С ассоциированный, активная фаза, декомпенсация. Класс В (9 баллов) по Child-Pugh. Внутрипеченочная портальная гипертензия, варикозное расширение вен пищевода и желудка III степени с явлением эрозивного эзофагита и кровотечением из них, острая постгеморрагическая анемия тяжелой степени, спленомегалия, асцит. Сопутствующий диагноз: сахарный диабет 2 типа.

Больной продолжал получать инфузионную терапию, коррекцию уровня сахара крови. Для ликвидации анемии больному перелито 1739 мл эритроцитарной массы. 28.06.2022 года признаков рецидива кровотечения не было, баллоны зонда Блэкмора-Сенгстакена были спущены. Учитывая частые рецидивы кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода, наличие асцита, 29.06.2022 года решением консилиума врачей решено выполнить операцию трансъюгулярного внутрипеченочного портосистемного шунтирования (ТИПС).

30.06.2022г. Операция ТИПС (трансъюгулярное портокавальное шунтирование) Анестезия: местная Sol. Lidocaini 0,5% - 20.0 мл.

Доступ: пункция правой яремной вены по Сельдингеру, установлен интродъюссер 10Fr. Диагностический катетер 6 Fr селективно проведен в правую печеночную вену. Выполнена флебография. Замена на иглу Rosch-Uchida. Со второй попытки пропунктирована правая ветвь воротной вены, проводник проведен в селезеночную вену. Замена на диагностический катетер 6 Fr- портография (8 мм в сек., объем 30 мл). Эндотифицирована левая желудочная вена с визуализацией варикозно-измененных вен пищевода. Катетеризация устья левой желудочной вены, установлена 1 спираль Джантурко 5 мм. Замена на систему доставки стент-графта. HANARO 10 мм х 100 мм. Последний имплантирован в ткань печени между воротной и печеночной венами. Выполнена контрольная портография: стент функционирует, ветви воротной вены контрастируются, левая желудочная вена закрыта, экстравазации контрастного вещества не выявлено (рис. 9). Измерение портокавального градиента - 0 мм.рт.ст. Инструменты удалены, гемостаз, асептическая повязка на 20 минут.

Течение послеоперационного периода без осложнений. Признаков рецидива кровотечения нет. Осмотрен эндокринологом - рекомендации даны. Состояние пациента улучшилось. Выписан на амбулаторный этап лечения. Клинические и биохимические анализы крови и мочи при выписке отражены в таблице 2.

Итак, все вышеизложенное свидетельствует об эффективности методики ТИПС, которая является малоинвазивной и безопасной в экстренной ситуации у больных с осложненным течением портальной гипертензии, и дает хорошие результаты в раннем периоде наблюдения.

Заключение

Трансъюгулярное внутрипеченочное портосистемное шунтирование (ТИПС) – эффективная перспективная высокотехнологичная малотравматичная операция у пациентов с жизнеугрожающими осложнениями цирроза печени (профузные пищеводные кровотечения и асцит), которая может одномоментно сочетаться с эмболизацией источника кровотечения – кардиальных вен желудка.

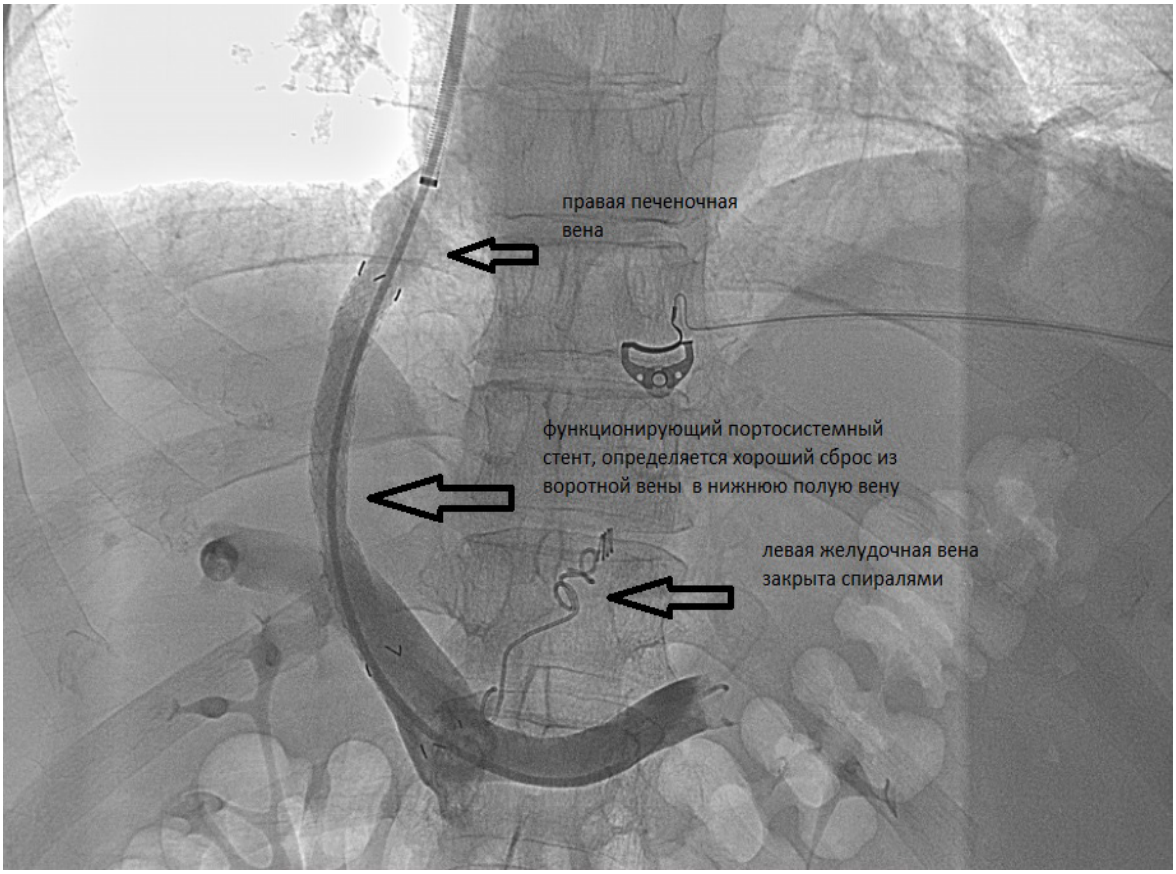


Рисунок **9.** Порто-фистуло-печеночная флебография после ТИПС больного 56 лет.

Таблица 2

Клинические анализы больного при выписке

Общий анализ крови	гемоглобин - 100 г/л, эритроциты — 3,2x10^{12}/л, гематокрит — 0,29%, лейкоциты — 10,5x10^{9}/л (сегм. – 78%, лимф. – 19%, мон. – 3%), СОЭ – 13 мм/час л;
Биохимический анализ крови	билирубин общий – 23,2 мкмоль/л (прямой — 8,5 мкмоль/л, непрямой — 14,7 мкмоль/л), @-амилаза - 29,0 ммоль/л, глюкоза – 15,3 ммоль/л, мочевина – 2,6 ммоль/л, креатинин – 46 ммоль/л, калий – 3,0 ммоль/л, натрий – 130 ммоль/л;
Коагулограмма	МНО - 1,2 мин, фибриноген - 1,4 г/л
Общий анализ мочи	цвет — светло-желтый, удельный вес – 1017, белок отр., сахар отр.; желчные пигменты — отр., лейкоциты единичные в поле зрения, эритроциты - единичные в поле зрения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Ерамишанцев А.К. Развитие проблемы хирургического лечения кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Анналы хирургической гепатологии. 2007; 12(2): 8-16.

2. Пациора М.Д. Хирургия портальной гипертензии. 2-е изд., доп. Ташкент. 1984.

3. Kaufman J.A., Bromley P.J., Ch.14. Portal and hepatic veins. The requisites. Elsevier sauders. Vascular and interventional radiology. 2-d edition. 2014.

4. Ивашкин В.Т. Осложнения портальной гипертензии при циррозе печени. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2009; 95(10): 1074-1092.

5. Затевахин И.И., Шиповский В.Н., Цициашвили М.Ш., Монахов Д.В. Портальная гипертензия: диагностика и лечение. Москва. 2015.

6. Анисимов А.Ю., Верткин А.Л., Девятов А.В. Практические рекомендации по лечению кровотечений из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. Московский хирургический журнал. 2013; 6: 41-54.

7. Щеголев А.А., Аль-Сабунчи О.А., Павлычев А.В. Оптимизация методов профилактики рецидивов кровотечений из варикозно-расши-

ренных вен пищевода у больных циррозом печени. Лечебное дело. 2013; 3: 44-46.

8. Шерцингер А.Г., Чжао А.В., Ивашкин В.Т. [и др.]. Лечение кровотечений из варикозно расширенных вен пищевода и желудка. Анналы хирургической гепатологии. 2013: 18(3): 110-129.

9. Garcia-Tsao G., Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. N. Engl. J. Med. 2010; 362(9): 823-832.

10. Zheng M., Chen Y., Bai J. [et al.]. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: Meta-analysis update. J Clin Gastroenterol. 2008; 42(5): 507-516.

11. Шиповский В.Н. Техника операции ТИПС. Практическое руководство. Москва. 2010.

References:

1. Eramishantsev A.K. Development of the problem of surgical treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach. Annals of Surgical Hepatology. 2007; 12(2): 8-16.

2. Patient M.D. Surgery of portal hypertension. 2nd ed., add. Tashkent, 1984.

3. Kaufman J.A., Bromley P.J., Ch.14. Portal and hepatic veins. The requisites. Elsevier sauders. Vascular and interventional radiology. 2-d edition. 2014.

4. Ivashkin V.T. Complications of portal hypertension in cirrhosis of the liver. I.M.Sechenov Russian Journal of Physiology. 2009; 95(10): 1074-1092.

5. Zatevakhin I.I., Shipovsky V.N., Tsitsiashvili M.Sh., Monakhov D.V. Portal hypertension: diagnosis and treatment. Moscow. 2015.

6. Anisimov A.Yu., Vertkin A.L., Devyatov A.V. Practical recommendations for the treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach. Moscow Surgical Journal. 2013; 6: 41-54.

7. Shchegolev A.A., Al-Sabunchi O.A., Pavlychev A.V. Optimization of methods for preventing recurrence of bleeding from varicose veins of the esophagus in patients with cirrhosis of the liver. Medical business. 2013; 3: 44-46.

8. Scherzinger A.G., Zhao A.V., Ivashkin V.T. [et al.]. Treatment of bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach. Annals of Surgical Hepatology. 2013: 18(3): 110-129.

9. Garcia-Tsao G., Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. N. Engl. J. Med. 2010; 362(9): 823-832.

10. Zheng M., Chen Y., Bai J. [et al.]. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus endoscopic therapy in the secondary prophylaxis of variceal rebleeding in cirrhotic patients: Meta-analysis update. J Clin Gastroenterol. 2008; 42(5):507-516.

11. Shipovsky V.N. Technique of operation TIPS. Practical guide. Moscow. 2010.

Контактные данные

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

Информация об авторах

Цеймах Евгений Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, 40.
врач хирург второго хирургического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский проспект, д.73
E-mail: yea220257@mail.ru
Телефон: 8 (3852) 24 48 73
https://orcid.org/0000-0002-0628-8688.

Шиповский Владимир Николаевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова.
117997, г. Москва, ул. Островитянова д. 1
заведующий отделением эндоваскулярной хирургии городской клинической больницы им. Д.Д. Плетнёва г. Москвы
105077, г. Москва, 11-я Парковая ул., д.32, корп. 3
E-mail: rsmu@rsmu.ru
Телефон: 8 (499) 780-08-63

Арутюнова Аксана Константиновна, заведующая гастроэнтерологическим отделением КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2», г. Барнаул
656050, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Малахова 53
E-mail: gb12@zdravalt.ru
Телефон: 8 (3852) 40 22 46

Парфенова Ирина Николаевна, заведующая рентгеновским отделением КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи»,
г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский проспект, д.73
Телефон: 8 (3852) 24 24 10

Забадаева Оюна Борисовна, аспирантка кафедры факультетской хирургии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, г. Москва
117997, г. Москва, ул. Островитянова д. 1
E-mail: rsmu@rsmu.ru
Телефон: 8 (499) 780-08-63

Савеленок Иван Дмитриевич, врач по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи» г. Барнаул
656038, Алтайский край, г. Барнаул, Комсомольский проспект, д.73
E-mail: moejd@mail.ru
Телефон: 8 (3852) 24 24 10

Contact information
Corresponding author: Gubarenko Evgeny Yurievich, Head of the Office of X-ray endovascular methods of Diagnostics and Treatment, Regional Clinical Hospital of Emergency Medicine, Barnaul
656038, Altai Krai, Barnaul, Komsomolsky Ave., 73
E-mail: evgeny04021982@mail.ru
Tel.: 8 (3852) 24 24 10

Author information
Tseimakh Evgeny Alexandrovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University, Barnaul
656038, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave.40
Surgeon of the Second Surgical Department, Regional Clinical Emergency Hospital, Barnaul.
656038, Altai Krai, Barnaul, Komsomolsky Ave., 73
E-mail: yea220257@mail.ru
Tel.: 8 (3852) 24 48 73
https://orcid.org/0000-0002-0628-8688.

Shipovsky Vladimir Nikolayevich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
117997, Moscow, Ostrovitjanova St. 1
Head of the Department of Endovascular Surgery of D.D. Pletnev Municipal Clinical Hospital, Moscow.
105077, Moscow, 11-ya Parkovaya St., 32, Bld. 3
E-mail: rsmu@rsmu.ru
Tel.: 8 (499) 780-08-63

Arutyunova Aksana Konstantinovna, Head of Gastroenterology Department, Regional Clinical Emergency Hospital No.2, Barnaul
656050, Altay krai, Barnaul, Malakhova str. 53
E-mail: gb12@zdravalt.ru
Tel.: 8 (3852) 40 22 46

Parfenova Irina Nikolaevna, Head of the X-ray Department, Regional Clinical Emergency Hospital, Barnaul
656038, Altai Krai, Barnaul, Komsomolsky Ave., 73
Tel.: 8 (3852) 24 24 10

Zabadaeva Oyuna Borisovna, Postgraduate student, Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow.
117997, Moscow, Ostrovitjanova str. 1
E-mail: rsmu@rsmu.ru
Tel.: 8 (499) 780-08-63

Savelenok Ivan Dmitrievich, Doctor of X-ray endovascular Diagnostics and Treatment, Regional Clinical Emergency Hospital, Barnaul
656038, Altai Krai, Barnaul, Komsomolsky Ave., 73
E-mail: moejd@mail.ru
Tel.: 8 (3852) 24 24 10

Поступила в редакцию *06.09.2022*
Принята к публикации *17.10.2022*

Для цитирования: Цеймах Е.А., Шиповский В.Н., Губаренко Е.Ю., Арутюнова А.К., Парфенова И.Н., Забадаева О.Б., Савеленок И.Д. Первый опыт операции трансъюгулярного внутрипеченочного шунтирования (ТИПС) у пациентов с осложненной формой портальной гипертензии на территории Российской Федерации за Уралом. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 66-76.

Citation: Tseimakh E.A., Shipovsky V.N., Gubarenko E.Yu., Arutyunova A.K., Parfenova I.N., Zabadaeva O.B., Savelenok I.D. The first experience with transjugular intrahepaper bypass surgery (TIPS) in patients with complicated portal hypertension on the territory of the Russian Federation outside the Urals. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 66-76. (In Russ.)

УДК 616.613-003.7-089.81
DOI 10.31684/25418475-2022-4-77

СТАНДАРТНАЯ БЕЗДРЕНАЖНАЯ НЕФРОЛИТОТРИПСИЯ ПРИ КОРАЛЛОВИДНЫХ КАМНЯХ ПОЧЕК (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

[1]Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск (КрасГМУ)
Россия, 660022, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1
[2]ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Красноярск
Россия, 660058, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Ломоносова, 47

Бережной А.Г.[1,2], Дунаевская С.С.[1,2], Ершов А.В.[1,2]

Резюме
Усовершенствование методики и появление более совершенных технологий фрагментации конкрементов привели к тому, что перкутанная нефролитотрипсия (ПНЛТ) в настоящее время является первой линией при элиминации камней в почках и верхних отделах мочеточника согласно рекомендациям Европейской ассоциации урологов (EAU 2022). При проведении стандартной ПНЛТ после основного оперативного этапа (удаления конкремента) выполняется нефростомия. В последующие годы была введена бездренажная ПНЛТ с установкой мочеточникового стента после операции. Однако, наличие стента часто связано с возникновением различных стент-ассоциированных симптомов, таких как: дизурия, никтурия, болевой синдром и гематурия. С недавнего времени была внедрена более продвинутая технология, называемая «total tubeless» или полностью бездренажная ПНЛТ, при которой нефростомический дренаж, мочеточниковый стент или катетер и вовсе не устанавливаются по окончании оперативного лечения. Бездренажная методика безопасна и эффективна даже для пациентов с коралловидной формой нефролитиаза. Используя данный метод можно добиться уменьшения болевого синдрома, меньшей потребности в анальгезии после операции, быстрой активизацией пациента и сокращением сроков пребывания в стационаре. Мы считаем, что физиологически перистальтирующий мочеточник является лучшим трубчатым дренажом. Приводится клинический случай проведения бездренажной перкутанной нефролитотрипсии (размер тракта 24Fr) полного коралловидного камня с установкой мочеточникового стента.
Ключевые слова: *уролитиаз, коралловидный нефролитиаз, перкутанная нефролитолапаксия, бездренажная ПНЛТ.*

STANDARD TUBELESS NEPHROLITHOTRIPSY OF STAGHORN KIDNEY STONES (CLINICAL CASE)

[1]Professor V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk (KrasSMU)
Russia, 660022, Krasnoyarsk Krai, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak St., bld. 1
[2]Private Healthcare Institution "Clinical Hospital" Russian Railways-Medicine" of Krasnoyarsk", Krasnoyarsk
Russia, 660058, Krasnoyarsk Krai, Krasnoyarsk, 47 Lomonosova St.

Berezhnoy A.G.[1,2], Dunaevskaya S.S.[1,2], Ershov A.V.[1,2]

Abstract
The improvement of the technique and emergence of better nodule fragmentation technologies have led to percutaneous nephrolithotripsy (PNLT) currently being the first line in the elimination of kidney stones and upper ureters according to the recommendations of the European Association of Urologists (EAU 2022). Nephrostomy is performed after the main operative stage (concrement removal) during standard PNLT. In subsequent years, a drainage-free PNLT was introduced with the installation of a ureter stent after surgery. However, the presence of a stent is often associated with the occurrence of various stent-associated symptoms, such as: dysuria, nocturia, pain syndrome and hematuria. More recently, a more advanced technology called "total tubeless" or completely lazy PNLT has been introduced, in which nephrostomic drainage, ureteric stent or catheter are not installed at all at the end of surgical treatment. The lazy technique is safe and effective even for patients with the coral-shaped form of nephrolithiasis. Using this method, it is possible to achieve a reduction in pain syndrome, less need for analgesia after surgery, rapid activation of the patient and a reduction in the length of hospital stay. We believe that the physiologically peristaltic ureter is the best tubular drainage. A clinical case is presented for conducting deciduous percutaneous nephrolithotripsy (24Fr tract size) of a complete coral stone with the installation of a ureter stent.
Keywords: *urolithiasis, coral-shaped nephrolithiasis, percutaneous nephrolitholapaxis, drainage-free PNLT.*

Мочекаменная болезнь (МКБ) была и остается актуальной социально-значимой проблемой современной урологии. Несмотря на большие успехи в области малоинвазивного хирургического лечения мочекаменной болезни, к сожалению, в нашей стране заболеваемость нефролитиазом продолжает неуклонно расти, обуславливая ощутимую финансовую нагрузку на государственную систему здравоохранения и становясь причиной значительных экономических убытков в связи с нарушением трудоспособности наших граждан. В настоящее время в профессиональном сообществе сложился твердый консенсус о том, что для исправления ситуации особое внимание должно быть уделено в том числе и оптимизации хирургического лечения МКБ, которое способно сократить пребывание пациентов в стационаре, а также снизить риски ранних послеоперационных осложнений [1-4].

Поскольку «традиционная» люмботомия в большинстве случаев превышает травматичность основного этапа операции, поэтому в настоящий момент полостные оперативные вмешательства в лечении уролитиаза рассматриваются крайне редко. Перкутанные эндоскопические операции нашли широкое применение в урологии [6]. С момента своего появления в 1976 году чрескожная нефролитолапаксия претерпела значительные изменения в результате постоянного поиска улучшений в технологии и хирургических навыках для минимизации болевого синдрома и ранних послеоперационных осложнений [7]. Роль нефростомического катетера для дренирования после перкутанной нефролитотрипсии (ПНЛТ) в последние годы стала предметом дискуссий. Установка дренажной трубки через нефростомический тракт была неотъемлемой частью стандартных перкутанных операций исходя из убеждения, что дренаж обеспечивает гемостаз вдоль всего рабочего канала, а также предотвращает экстравазацию мочи и поддерживает адекватное дренирование почки после операции [8]. Однако, понимание того, что послеоперационная боль после перкутанных операций в значительной мере вызывается нефростомическими катетерами, а сами дренажи являются входными воротами для инфекции, побуждает специалистов использовать дренажи меньшего размера и внедрять «бездренажную» ПНЛТ, при которой вместо нефростомы производится внутреннее дренирование мочеточниковым стентом или катетером.

Особую роль в решении так называемого «бездренажного» вопроса играет конечно же, миниатюризация перкутанного доступа, позволяющего в настоящее время заканчивать оперативное пособие без использования какого бы то ни было наружного дренирования, а использование различных внутренних стентов значительно упрощает дальнейшее ведение оперированных пациентов [9].

Термин «tubeless» или перкутанная нефролитотрипсия без использования наружного дренирования все больше встречается в исследованиях современных авторов. Впервые данную технику описал апологет перкутанной хирургии Джон Уикхам (J. Wickham) в 1984 году. Он опубликовал исследование, где описал проведение ПНЛТ без какого-либо дренирования у 100 пациентов, при этом он отмечал, что процедура абсолютно безопасна в плане послеоперационных осложнений, а пациенты могут быть выписаны практически на следующий день [10]. Сроки же общего восстановления были в 2,5 раза короче, чем при стандартной ПНЛТ (5 суток, против 14 суток).

Однако, впоследствии Говард Уинфилд (H. Winfield) сообщил о двух пациентах с кровотечением, которым производилось не только восстановление нефростомического дренажа, но и потребовалась гемотрансфузия. В своей работе от 1986 года он рекомендовал устанавливать нефростому и решать вопрос об её удалении только по истечении первых 24-48 ч после операции, что впоследствии стало стандартной практикой для ПНЛТ во всем мире [11].

В 1997 году Гарри Беллман (G. Bellman) впервые вводит термин «tubeless» в своем исследовании, а также отмечает преимущества: время госпитализации, требования к обезболиванию, время возвращения к нормальной деятельности и стоимость были значительно меньше с помощью данной техники [12].

Кандела (J. Candela) и соавт. в 1997 году рассчитали экономическую эффективность бездренажной ПНЛТ, общая стоимость которой практически в два раза ниже, чем для традиционной ПНЛТ, за счет меньшего пребывания пациента в стационаре, а также отсутствия необходимости в дополнительных лечебных мероприятиях [13].

N. Iqbal и соавт. в 2018 году сравнили эффективность и безопасность бездренажной чрескожной нефролитолапаксии и мини-перкутанной нефролитотрипсии (12 Fr) у детей с нефролитиазом [14]. Исследование показало, что не было никаких различий в раннем послеоперационном периоде между двумя группами пациентов, как в сроках пребывания в стационаре, так и «stone free rate» (SFR) и осложнениях после ПНЛТ ($p>0,05$). Среднее снижение уровня гемоглобина составило 0,7±0,1 г/л и 1,3±0,2 г/л соответственно ($p=0,01$).

I. Singh и соавт. в 2008 году оценили выраженность послеоперационного болевого синдрома, а также потребность в анальгезии, пребывание в стационаре, время возвращения на работу и другие параметры у пациентов, перенесших

бездренажную ПНЛТ с использованием мочеточникового стента и стандартную ПНЛТ [13]. Средний возраст, количество камней и предоперационные показатели гемоглобина, мочевины крови и креатинина сыворотки существенно не отличались между двумя группами. Однако время операции (p<0,001), потребность в обезболивании (p<0,001), а также пребывание в стационаре и время для возвращения к нормальной деятельности (p<0,001) были значительно ниже в группе бездренажной ПНЛТ.

Размер конкрементов, при котором возможно проведение перкутанных операций без наружного дренирования в течение 25 лет остается предметом научных споров. Индийскими специалистами в 2021 году произведена оценка результатов бездренажной мини-перкутанной нефролитотомии для удаления крупных (более 20 мм) конкрементов почек [15]. В работу были включены пациенты, которым проведена одномоментная бездренажная мини-ПНЛТ (размер рабочего хода от 16 Fr до 20 Fr). SFR означало полное отсутствие или резидуальные фрагменты менее 4 мм в диаметре. Осложнения регистрировались и классифицировались в соответствии с модифицированной классификацией Clavien-Dindo. SFR составил 87,6%. Частота осложнений была минимальна и составила 8,4%, I-II ст. в 7,5%, III ст. в 0,9%. В трех случаях, что составило 1,3% от общего количества пациентов, потребовалась гемотрансфузия.

Осуществимость бездренажной ПНЛТ при коралловидном нефролитиазе была исследована в работе, проведенной в Южной Корее [16]. Цель исследования состояла в том, чтобы изучить и сравнить результаты традиционной ПНЛТ и бездренажной ПНЛТ. В общей сложности в исследовании приняли участие 165 пациентов. Традиционный подход был предпочтителен для 106 пациентов, а бездренажной - для 59. Не было никаких существенных различий между двумя группами с точки зрения пола, возраста, ИМТ, размерами камней. Диагностировали SFR в 78% у пациентов, перенесших бездренажную PCNL, это же значение составило 69,8% у пациентов, перенесших традиционный подход. Интересным моментом было то, что при сравнении таких осложнений, как острый пиелонефрит, кровотечение, существенных различий обнаружено не было. Они пришли к выводу, что бездренажная ПНЛТ у пациентов с коралловидными камнями имела такие же результаты, что и при традиционном подходе и могут быть предпочтительными у части пациентов.

Далее приводим клинический случай выполнения бездренажной ПНЛТ у пациента с коралловидным камнем.

Клинический пример

Пациент Д. (И\Б № 120680) 65 лет поступил в отделение ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Красноярск в июле 2022 года с жалобами на болевой синдром в левой поясничной области. Периодически гематурия при повышенном потреблении жидкости или физической нагрузке. В анамнезе дважды (2000г., 2010г.) люмботомия слева, пиелолитотомия по поводу конкрементов левой почки. По данным комплексного урологического обследования диагностирован коралловидный камень левой почки размерами 4,5х2,8см, а также множественные камни нижней, средней и верхней группах чашечек размерами от 0,6см до 1,0см, плотность конкрементов порядка 2200Hu. Гидронефроз слева. Справа функция и уродинамика не нарушены (рис. 1).

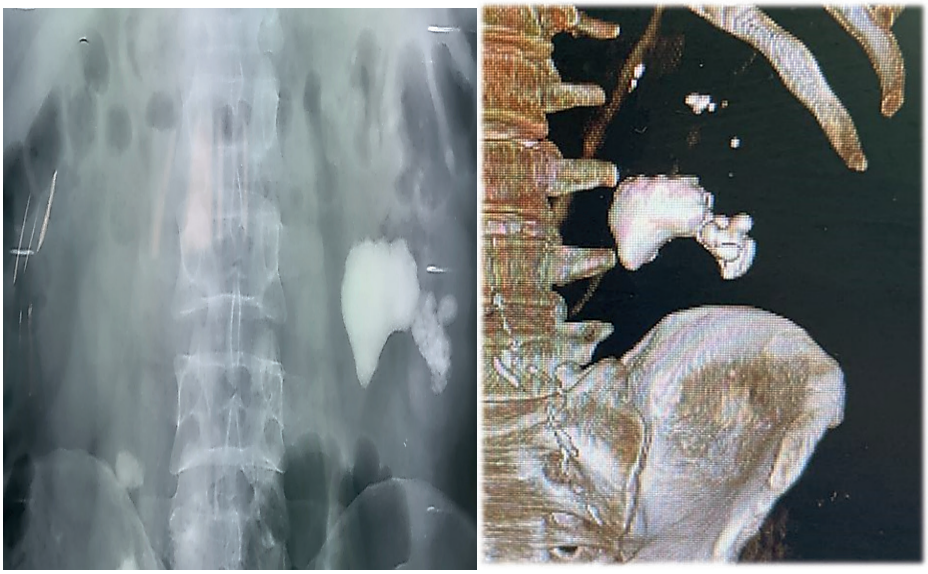


Рисунок 1. Слева: обзорная урография, коралловидный конкремент левой почки, множественные конкременты в проекции нижней группы чашечек. Справа: МСКТ почек с 3D моделированием. Коралловидный камень левой почки, конкременты нижней, средней и верхней группах чашечек.

Диагноз: «МКБ. Коралловидный камень левой почки. Гидронефроз слева. Хронический калькулезный пиелонефрит слева». Лабораторные исследования крови выявили: Hb120г/л, лейкоциты 6,10х10^9/л, эритроциты 4,48х10^{12}/л, тромбоциты 324 х10^9/л, СОЭ – 18 мм/час, креатинин - 143 мкмоль/л, мочевина - 5,60 ммоль/л, С-реактивный белок 4,02 мг/л.

Учитывая наличие множественных конкрементов левой почки, а также отсутствие данных за активный воспалительный процесс, пациенту произведена бездренажная перкутанная нефролитолапаксия слева. ПНЛТ (размер тракта 24 Fr) произведена нами в один этап в рентгеноперационной на рентгеннегативном столе. Оперативное лечение проводилось под интубационным наркозом в положении пациента на животе (prone position), начиная с цистоскопии, катетеризации мочеточника на стороне хирургического интереса.

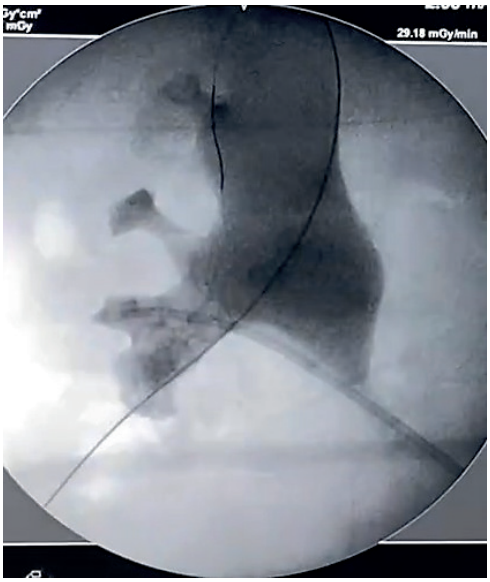


Рисунок 2. Пункция полостной системы почки, вход – нижняя группа чашечек.

Затем после создания принудительной дилатации чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) почки производилась пункция и формирование рабочего (нефростомического) канала к камням.

Мы убеждены, что пункция ЧЛС является самым ответственным этапом в любой перкутанной операции (рис. 2). Хороший рабочий ход – безопасный и эффективный. Успех всего мероприятия зависит от главного этапа – пункции, при которой необходимо придерживаться двух основных моментов:

1) свести попытки пункций полостной системы почки до минимума;

2) проведение пункционной иглы следует производить только через основание чашечки, а затем стараться провести иглу через шейку чашечки.

Данные факторы позволяют предупредить интраоперационное кровотечение, и, соответственно, в дальнейшем получить хорошую эндоскопическую картину полостной системы во время основного этапа операции – литотрипсии.

Затем проводилась струна-проводник и осуществлялось двухшаговое бужирование (Fr 14, Fr 24), тем самым формировался рабочий канал (рис. 3).

Рисунок 3. Интраоперационная картина, сформирован рабочий ход через нижнюю группу чашечек, этап литотрипсии.

Ввиду больших размеров конкрементов высокой рентгенологической плотности при выполнении нефролитотрипсии использовались два вида контактных литотрипторов: комбинированный механический и ультразвуковой литотриптор Shockpulse-SE (Olympus™) и баллистический литотриптор Stone Breaker (Cook Medical™).

После литотрипсии, элиминации конкрементов произведена контрольная инспекция ЧЛС и поиск резидуальных фрагментов (рис. 4). Важный этап – осмотр рабочего канала и определение показаний к «бездренажному» окончанию операции. На наш взгляд, для этого должны быть соблюдены следующие моменты: отсутствие резидуальных фрагментов и выраженного кровотечения либо крупных сгустков крови внутри полостной системы почки; нет повреждения ЧЛС (перфорация и т.д.); не потребуется «second look».

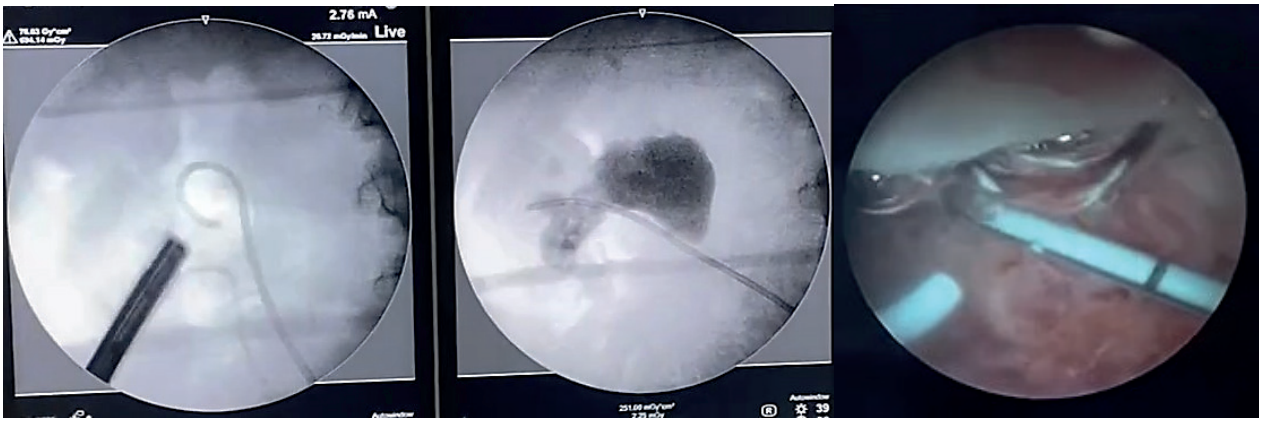


Рисунок 4. Интраоперационная картина, антеградное проведение мочеточникового стента, контрольный осмотр полостной системы почки на предмет резидуальных фрагментов.

Интраоперационная кровопотеря составила менее 40мл. Операцию закончили антеградной установкой мочеточникового стента 7 Fr дренажа (рис. 5). Время операции составило 110 минут.

Рисунок 5. Внешний осмотр рабочего канала, ушивание нефростомического свища.

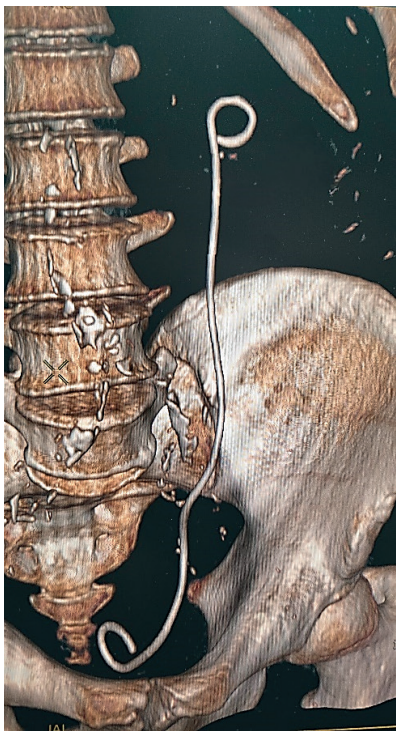


Рисунок 6. МСКТ почек с 3D моделированием на вторые сутки после операции: резидуальных фрагментов не определяется, положение мочеточникового стента удовлетворительное.

При проведении контрольного МСКТ почек с 3D моделированием на вторые сутки после операции в чашечно-лоханочной системе резидуальных фрагментов не обнаружено (рис. 6). Пациент выписан на амбулаторное лечение на шестые сутки.

Выбор метода дренирования при перкутанных операциях, безусловно, оказывает влияние на течение послеоперационного периода. Бездренажная ПНЛТ или одна из ее модификаций с использованием альтернативной формы внутреннего дренирования, может быть использована с благоприятным исходом у части пациентов, с потенциальными преимуществами снижения болевого синдрома после операции, а также уменьшения необходимости обезболивания и пребывания в стационаре.

Выводы

1. Бездренажная ПНЛТ является эффективной и безопасной процедурой для лечения камней в почках в отдельных случаях.

2. Используя данную методику, можно добиться уменьшения послеоперационного болевого синдрома и более короткого пребывания в стационаре по сравнению с традиционной ПНЛТ.

3. В будущем бездренажный подход может оказаться более приемлемым для пациентов, чем стандартная ПНЛТ, с точки зрения меньшего времени пребывания в больнице и меньшей потребности в анальгетиках.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Bhat S., Lal J., Paul F. A randomized controlled study comparing the standard, tubeless, and totally tubeless percutaneous nephrolithotomy procedures for renal stones from a tertiary care hospital. Indian J Urol. 2017; 33(4): 310-314. doi:10.4103/iju.IJU_52_17.

2. Lehmann K.J., Beiko D. Outpatient tubeless percutaneous nephrolithotomy and concomitant cystolitholapaxy. Can Urol Assoc J. 2014;8(3-4): E179-E180. doi:10.5489/cuaj.1675.

3. Бережной А.Г., Капсаргин Ф.П., Дябкин Е.В. Применение анатомически обоснованного оперативного доступа к верхней трети мочеточника при мочекаменной болезни. Врач-аспирант. 2013;2.1(57):125-130.

4. Бережной А.Г., Дябкин Е.В., Капсаргин Ф.П., Залевский А.А. Топографо-анатомическое обоснование использования оперативного доступа к почке. Новости хирургии. 2012; 4: 75-80.

5. Jones D.J., Russell G.L., Kellett M.J., Wickham J.E. The changing practice of percutaneous stone surgery. Review of 1000 cases 1981-1988. Br J Urol. 1990; 66: 1-5.

6. Бережной А.Г., Дунаевская С.С., Ершов А.В. Клинический пример перкутанной нефролитолапаксии полного коралловидного камня у пациента с поясничной дистопией почки. Сибирское медицинское обозрение. 2021;6(132):94-98.

7. Paul E.M., Marcovich R., Lee B.R., Smith A.D. Choosing the ideal nephrostomy tube. BJU Int. 2003; 92: 672-7.

8. Boylu U. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: a prospective feasibility study and review of previous reports. BJU Int. 2006; 97: 868, doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06163_3.x.

9. Wickham J.E., Kellett M.J. Percutaneous nephrolithotomy. Br J Urol. 1981; 53(4): 297-299. doi:10.1111/j.1464-410x.1981.tb03181.x.

10. Winfield H.N., Weyman P., Clayman R.V. Percutaneous nephrostolithotomy: Complications of premature nephrostomy tube removal. J Urol. 1986; 136: 77–9.

11. Bellman G.C., Davidoff R., Candela J., Gerspach J., Kurtz S., Stout L. Tubeless percutaneous renal surgery. J Urol. 1997; 157: 1578–82.

12. Candela J., Davidoff R., Gerspach J., Bellman G.C. "Tubeless" percutaneous surgery: a new advance in the technique of percutaneous renal surgery. Tech Urol. 1997; 3(1): 6-11.

13. Iqbal N., Assad S., Hussain I., Hassan Y., Khan H., Farooq M.A., Akhter S. Comparison of outcomes of tubed versus tubeless percutaneous nephrolithotomy in children: A single center study. Turk J Urol. 2018; 44(1): 56-61. doi: 10.5152/tud.2018.19616.

14. Singh I., Singh A., Mittal G. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: is it really less morbid? J Endourol. 2008; 22(3): 427-434. doi:10.1089/end.2007.0269.

15. Khadgi S., Darrad M., El-Nahas A.R., Al-Terki A. Tubeless mini-percutaneous nephrolithotomy for renal stones larger than 20 mm. Indian J Urol. 2021;37(1):54-58. doi:10.4103/iju.IJU_271_20.

16. Jou Y.C., Shen C.H., Lin C.T., Cheng M.C., Chen P.C., Tsai Y.S. Safety and efficacy of tubeless percutaneous nephrolithotomy in patients on antiplatelet therapy and cirrhotic patients. Urol Res. 2011; 39(5): 393-396. doi:10.1007/s00240-010-0352-8.

References

1. Bhat S., Lal J., Paul F. A randomized controlled study comparing the standard, tubeless, and totally tubeless percutaneous nephrolithotomy procedures for renal stones from a tertiary care hospital. Indian J Urol. 2017;33(4):310-314. doi:10.4103/iju.IJU_52_17.

2. Lehmann K.J., Beiko D. Outpatient tubeless percutaneous nephrolithotomy and concomitant cystolitholapaxy. Can Urol Assoc J. 2014;8(3-4):E179-E180. doi:10.5489/cuaj.1675.

3. Berezhnoy A.G., Kapsargin F.P., Dyabkin E.V. Application of anatomically justified surgical access to the upper third of the ureter in urolithiasis. Postgraduate Physician. 2013; 2.1(57):125-130. (In Russ.)

4. Berezhnoy A.G., Dyabkin E.V., Kapsargin F.P., Zalevsky A.A. Topographo-anatomical justification for the use of surgical access to the kidney. Surgical News. 2012; 4: 75-80. (In Russ.)

5. Jones D.J., Russell G.L., Kellett M.J., Wickham J.E. The changing practice of percutaneous stone

surgery. Review of 1000 cases 1981-1988. Br J Urol. 1990; 66: 1-5.

6. Berezhnoy A.G., Dunayevskaya S.S., Ershov A.V. Clinical example of percutaneous nephrolitholapaxy of a complete coral stone in a patient with lumbar renal dystopia. Siberian Medical Review. 2021; 6(132): 94-98. (In Russ.)

7. Paul E.M., Marcovich R., Lee B.R., Smith A.D. Choosing the ideal nephrostomy tube. BJU Int. 2003; 92: 672-7.

8. Boylu U. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: a prospective feasibility study and review of previous reports. BJU Int. 2006; 97: 868, doi:10.1111/j.1464-410X.2006.06163_3.x.

9. Wickham J.E., Kellett M.J. Percutaneous nephrolithotomy. Br J Urol. 1981; 53(4):297-299. doi:10.1111/j.1464-410x.1981.tb03181.x.

10. Winfield H.N., Weyman P., Clayman R.V. Percutaneous nephrostolithotomy: Complications of premature nephrostomy tube removal. J Urol. 1986; 136: 77–9.

11. Bellman G.C., Davidoff R., Candela J., Gerspach J., Kurtz S., Stout L. Tubeless percutaneous renal surgery. J Urol. 1997; 157: 1578–82.

12. Candela J., Davidoff R., Gerspach J., Bellman G.C. "Tubeless" percutaneous surgery: a new advance in the technique of percutaneous renal surgery. Tech Urol. 1997; 3(1): 6-11.

13. Iqbal N., Assad S., Hussain I., Hassan Y., Khan H., Farooq M.A., Akhter S. Comparison of outcomes of tubed versus tubeless percutaneous nephrolithotomy in children: A single center study. Turk J Urol. 2018; 44(1): 56-61. doi:10.5152/tud.2018.19616.

14. Singh I., Singh A., Mittal G. Tubeless percutaneous nephrolithotomy: is it really less morbid? J Endourol. 2008; 22(3): 427-434. doi:10.1089/end.2007.0269.

15. Khadgi S., Darrad M., El-Nahas A.R., Al-Terki A. Tubeless mini-percutaneous nephrolithotomy for renal stones larger than 20 mm. Indian J Urol. 2021; 37(1): 54-58. doi:10.4103/iju.IJU_271_20.

16. Jou Y.C., Shen C.H., Lin C.T., Cheng M.C., Chen P.C., Tsai Y.S. Safety and efficacy of tubeless percutaneous nephrolithotomy in patients on antiplatelet therapy and cirrhotic patients. Urol Res. 2011; 39(5): 393-396. doi:10.1007/s00240-010-0352-8.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Бережной Александр Григорьевич, д.м.н., доцент, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
E-mail: alekb2008@yandex.ru
Тел.: +7(908)2126420
https://orcid.org/0000-0002-7487-8671

Информация об авторах

Дунаевская Светлана Сергеевна, д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
E-mail: vikto-potapenk@yandex.ru
Тел.: +7(905)0873585
http://orcid.org/0000-0003-2820-4737

Ершов Артем Владимирович, к.м.н., ассистент, Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
Тел.: +7(905)9737851
E-mail: ershov1989@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-5646-9279

Contact information

Corresponding author: Berezhnoy Alexander Grigorievich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.
660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak St., 1
E-mail: alekb2008@yandex.ru
Tel.: +7(908)2126420
https://orcid.org/0000-0002-7487-8671

Author information

Dunaevskaya Svetlana Sergeevna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.
660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak St., 1
E-mail: vikto-potapenk@yandex.ru
Tel.: +7(905)0873585
http://orcid.org/0000-0003-2820-4737

Ershov Artem Vladimirovich, Cand. Sci. (Med.), Assistant, Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.
660022, Krasnoyarsk, Partizan Zheleznyak St., 1
Tel.: +7(905)9737851
E-mail: ershov1989@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-5646-9279

Поступила в редакцию *17.10.2022*
Принята к публикации *02.11.2022*

Для цитирования: Бережной А.Г., Дунаевская С.С., Ершов А.В. Стандартная бездренажная нефролитотрипсия при коралловидных камнях почек (клинический случай). *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 77-83.

Citation: Berezhnoy A.G., Dunaevskaya S.S., Ershov A.V. Standard tubeless nephrolithotripsy of staghorn kidney stones (clinical case). *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 77-83. (In Russ.)

УДК 616.345-089.844
DOI 10.31684/25418475-2022-4-84

ВАРИАНТ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА С БОЛЕЗНЬЮ ГИРШПРУНГА С ФОРМИРОВАНИЕМ ТАЗОВОГО ТОНКОКИШЕЧНОГО РЕЗЕРВУАРА В МОДИФИКАЦИИ DOUBLE TRACK

[1]АО «Ильинская больница», г.о. Красногорск, Московская область
143421, Московская обл., г.о. Красногорск, д. Глухово,
ул. Рублевское предместье, д.2, корп. 2
[2]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40

Атрощенко А.О.[1], Ганов Д.И.[2], Маркушин Л.И.[1], Ганова Т.Д.[2], Колыгин А.В.[1]

Резюме
История изучения и разработка вариантов лечения болезни Гиршпрунга насчитывает более 300 лет с момента первой публикации в литературе Ruysch, относящейся к 1691 году. За это время предложено множество вариантов и модификаций операций при данной патологии. С 1978 г. в хирургии стала активно внедряться концепция реконструктивно-восстановительных операций с формированием тазового тонкокишечного резервуара. Эта революционная методика помогла тысячам пациентам с такими заболеваниями толстой кишки, как язвенный колит и семейный аденоматозный полипоз, избавиться от пожизненной стомы. Колпроктэктомия с формированием тазового тонкокишечного резервуара не является стандартным подходом к лечению болезни Гиршпрунга, однако может являться вариантом реконструктивно-восстановительной операции в отдельных клинических ситуациях.
Ключевые слова: *болезнь Гиршпрунга, тазовый тонкокишечный резервуар, восстановительная колпроктэктомия.*

MODIFIED (DOUBLE-TRACK) ILEAL J-POUCH IN ADULT WITH HIRSCHSPRUNG'S DISEASE

[1]JSC «Ilyinskaya hospital», Krasnogorsk city, Moscow region
143421, Moscow Region, Krasnogorsk city, v. Glukhovo, Rublevskoe predmestie str., 2, bld. 2
[2]Altai State Medical University, Barnaul, Russia
656038, RF, Altai Kray, Barnaul, Lenin Ave. 40
Atroshchenko A.O.[1], Ganov D.I.[2], Markushin L.I.[1], Ganova T.D.[2], Kolygin A.V.[1]

Abstract
Research into Hirschsprung's disease (HD) pathogenesis and treatment options spans for the last 300 years with the first description by Ruysch in 1691. Multiple operations for HD have been adopted and abandoned since. Restorative proctocolectomy with ileal pouch was introduced in 1978 and made it possible to avoid a permanent ostomy for thousands of patients with such conditions as ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis. Restorative proctocolectomy with an ileal pouch is not a standard option in HD, but it can be considered an option for GI tract reconstruction in selected cases.
Keywords: *Hirschsprung's disease, ileal pouch, restorative proctocolectomy.*

Обзор литературы

Болезнь Гиршпрунга является редким врожденным заболеванием, частота которого составляет 1 случай на 5000 новорожденных. Мальчики в 4 раза болеют чаще, чем девочки. Характеризуется данная патология отсутствием интрамуральных нервных ганглиев в мышечном слое толстой кишки, что приводит к развитию стойких запоров и даже полному отсутствию самостоятельного стула. Как правило, данная патология диагностируется в детском возрасте, а ее лечение преимущественно ложится на плечи детских хирургов.

В 1825 году Parry опубликовано первое описание аутопсии взрослого пациента с хроническими запорами, погибшего от непроходимости кишечника [1]. Автор описал сужение ректосигмоидного соединения и расширение проксимальных отделов ободочной кишки. В дальнейшем в литературе можно отследить более 20 описанных случаев со схожей клинической и патологической картиной.

Следующий этап истории изучения болезни связан с именем датского педиатра Харальда Гиршпрунга. В 1886 году он описал врожденное расширение и гипертрофию стенки ободочной

кишки на основе двух наблюдений этого состояния у новорожденных [2]. Хотя Гиршпрунг и отметил разность диаметров кишки на уровне ректосигмоидного отдела в описанных им случаях, он объяснял этот феномен как связанный с врожденной аномалией - расширенной кишкой.

Такое объяснение сформировало теорию, которая стала доминирующей на протяжении следующих 60 лет, что объясняет множественные попытки лечения этой болезни при помощи резекций расширенных участков кишки.

К началу 20 века сформировались три основных теории патогенеза болезни Гиршпрунга, предполагавшие разные подходы к лечению:

- врожденная мальформация (лечение - резекции проксимальной кишки);

- обструкция (лечение - трансанальная декомпрессия, клизмы, дивульсия ануса, миотомия ректосигмоидного отдела);

- спастическая, или нейромышечная (лечение - парасимпатомиметики, спинальная анестезия, поясничная симпатэктомия).

Стоит отметить, что ни один из применявшихся методов лечения не позволял достичь стойкого лечебного эффекта, и смертность пациентов от этой болезни достигала 70%.

Нынешнее понимание патофизиологии, рентгенологической и гистологической семиотики болезни сформировали несколько статей, выпущенные в период с 1946 по 1948 г. В январе 1948 года Swenson и Bill выдвинули и обосновали современную гипотезу патогенеза и предложили операцию с низведением толстой кишки с превентивной стомой, а также метод диагностики, ставший стандартом (ирригография и манометрия) [3].

Дальнейший прогресс в лечении был связан в основном с разработкой и совершенствованием методов диагностики, хирургического лечения, реабилитации и улучшением функциональных результатов лечения.

Так, в 1955 году Swenson предложил полнослойную трансанальную биопсию прямой кишки [4], а уже в 1960 и в 1961 Bodian и Shandling предложили и обосновали применение биопсии, ограниченной только подслизистым слоем стенки кишки [5,6].

В 1964 году Swenson опубликовал результаты лечения первых ста пациентов, которым он выполнил операцию по собственной методике. Также в 1964 году Soave предложил свою модификацию операции, при которой удалялись только слизистый и подслизистый слой стенки толстой кишки, и колотрансплантат низводился в образовавшийся мышечный цилиндр [7,8].

Дальнейшее совершенствование методик лечения было связано с улучшением их функциональных результатов, профиля безопасности и снижением инвазивности.

В 1980-х годах активно внедрялись одноэтапные операции (без формирования превентивной стомы), и к 1990-м они фактически стали стандартом лечения.

В 1990-х годах в практику лечения болезни Гиршпрунга стали активно внедряться малоинвазивные операции (лапароскопические и полностью трансанальные).

В 1998-1999 гг. была внедрена трансанальная модификация операции Soave, преимущества которой включают меньшую продолжительность госпитализации, меньшую потребность в анальгетиках; однако, отмечены и недостатки, такие, как более частое формирование стриктур и, вероятно, инконтиненции различной степени [9-11].

История становления резервуарных операций

Первое историческое описание формирования анастомоза между петлей подвздошной кишки и слизистой анального канала комбинированным трансабдоминальным и транссакральным доступом было представлено Rudolph Nissen на Берлинском хирургическом обществе в апреле 1933 г. [12]. К сожалению, данный случай не увенчался успехом.

Следующее упоминание в литературе относится к периоду с 1941 по 1946 гг. и связано с именем американского хирурга R Russell Best из Северной Каролины, США, который опубликовал опыт выполнения 9 «илеопроктостомий» - методика формирования анастомоза между подвздошной кишкой и «анусом» (по мнению автора на расстоянии 2,5 см от переходной анальной складки) [13]. Отчет R Russell Best о данной операции не был оптимистичен по причине множества осложнений, но автор не терял надежду и считал, что усовершенствование методики может улучшить результативность.

В 1947 г. Ravitch и Sabiston [14] опубликовали серию экспериментов на животных и предложили формировать анастомоз между подвздошной кишкой и анальным каналом по методике низведения, при которой вся толстая кишка и терминальный участок подвздошной кишки выводились наружу через задний проход, после чего подвздошная кишка циркулярно подшивается к анальному каналу. К 1951 году Ravitch выполнил эту процедуру у 13 пациентов.

В Филадельфии (1952), Valiente и Bacon реинкарнировали и усовершенствовали методику петлевого илеоанального анастомоза Nissen, сформировав резервуар из 3-х петель подвздошной кишки и подшив его к анальному каналу в эксперименте на 7 собаках [15]. Несмотря на то, что из 7 собак 5 погибли, функциональный результат у двух собак был

удовлетворительным - сохранение контроля анального сфинктера, изменение консистенции стула от кашицеобразного до сформированного, с минимальным раздражением кожи в перианальной области.

В 1969 г. в работах Nils Kock из Гетеборга (Швеция) концепция формирования тазового тонкокишечного резервуара была модифицирована в формирование континентной илеостомы на передней брюшной стенке (рис. 1А) [16]. При хорошем функционировании, континентная илеостома позволяла улучшить качество жизни пациентов, однако часто наблюдались и осложнения, связанные с дисфункцией клапанного механизма, что диктовало необходимость повторных хирургических вмешательств.

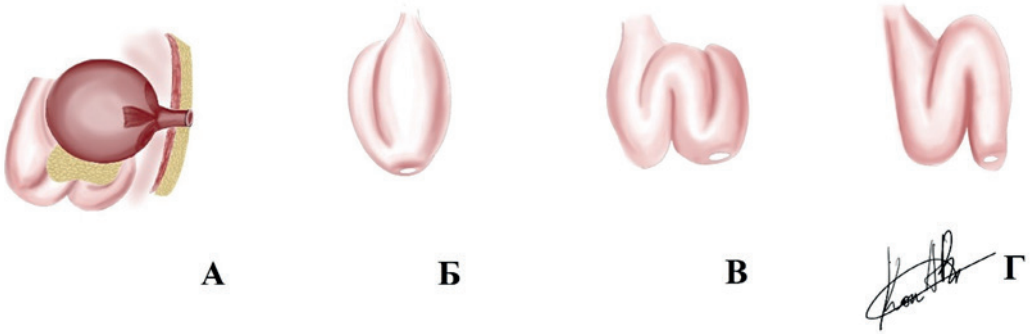


Рисунок 1. А – континентная илеостома по Kock; **Б** – J-образный резервуар; **В** – W-образный резервуар; **Г** – S-образный резервуар.
Figure 1. А – Continent ileostomy; Б – J-pouch; В – W-pouch; Г – S-pouch.

Революционный этап в технике формирования резервуара произошел в 1978 году, и связан он с именами Sir Alan Parks и John Nicholls, которые впервые объединили вышеописанные методики и выполнили формирование тазового тонкокишечного резервуара из 3-х петель подвздошной кишки (S-образный) (рис. 1Г) с резервуаро-анальным анастомозом у пациента с язвенным колитом после колпроктэктомии. Первая операция была выполнена с демукозацией анального канала и формированием ручного циркулярного резервуаро-анального анастомоза [17].

С тех пор концепция хирургии тазовых тонкокишечных резервуаров осталась неизменной, модернизации подверглись только способ формирования тонкокишечного резервуара (в настоящий момент большинство хирургов отдают предпочтение J-образному – рис.1Б) и методика формирования межкишечных анастомозов (ручные анастомозы были заменены аппаратными в связи с лучшими функциональными результатами [18, 19]), с целью сохранения важной с точки зрения анальной континенции функциональной зоны хирургического анального канала, демукозация анального канала в настоящее время не проводится [20-22]. Впервые J-образный резервуар был описан Utsunomiya с соавт. [23]. Непосредственные и отдаленные функциональные преимущества J-образного резервуара над S и W – образным (рис. 1В) в последующем были продемонстрированы в метаанализе [24], кроме того, он проще в формировании [25].

Несмотря на широкое внедрение в современной колоректальной хирургии малоинвазивных технологий (роботических, лапароскопических и т.д.) [26-33], а также стандартизацию техники формирования резервуара и резервуаро-анального анастомоза, данная операция по-прежнему имеет высокие риски ранних и отсроченных хирургических осложнений [34,35].

Формирование тазового тонкокишечного резервуара выполняется при многих патологиях: язвенном колите (87,5%), семейном аденоматозном полипозе (8,9%) и других полипозных синдромах, недифференцированном колите (2%), болезни Крона (0,7%), синхронном мультифокальном раке толстой кишки и др. [37]. Основная задача данной сложной реконструктивно-пластической операции заключается в удалении патологически измененных участков толстой кишки, снижение рисков малигнизации, а также достижение удовлетворительной функциональности при восстановлении естественного пассажа и избавление от необходимости формирования постоянной кишечной стомы. [37].

Клиническое наблюдение

В Ильинскую больницу на консультацию обратилась пациентка С. 42 лет с жалобами на стойкие запоры, практически полное отсутствие самостоятельного стула, потребность выполнения ежедневных очистительных клизм, вздутие и боли в нижних отделах живота, проходящие после опорожнения. Запоры с необходимостью периодического использования очистительных клизм появились в детстве.

В 2001 году, в возрасте 23 лет, в связи с нарастанием затруднений при дефекации, стойкими запорами, постоянным использованием очистительных клизм (самостоятельная дефекация без применения слабительных и клизм стала невозможна), обратилась в больницу

по месту жительства в г. Уфа, где проведено дообследование.

По данным ирригоскопии от декабря 2001 года выявлены рентгенологические признаки мегаколона, трансверзоптоза, долихосигмы (рис. 2).

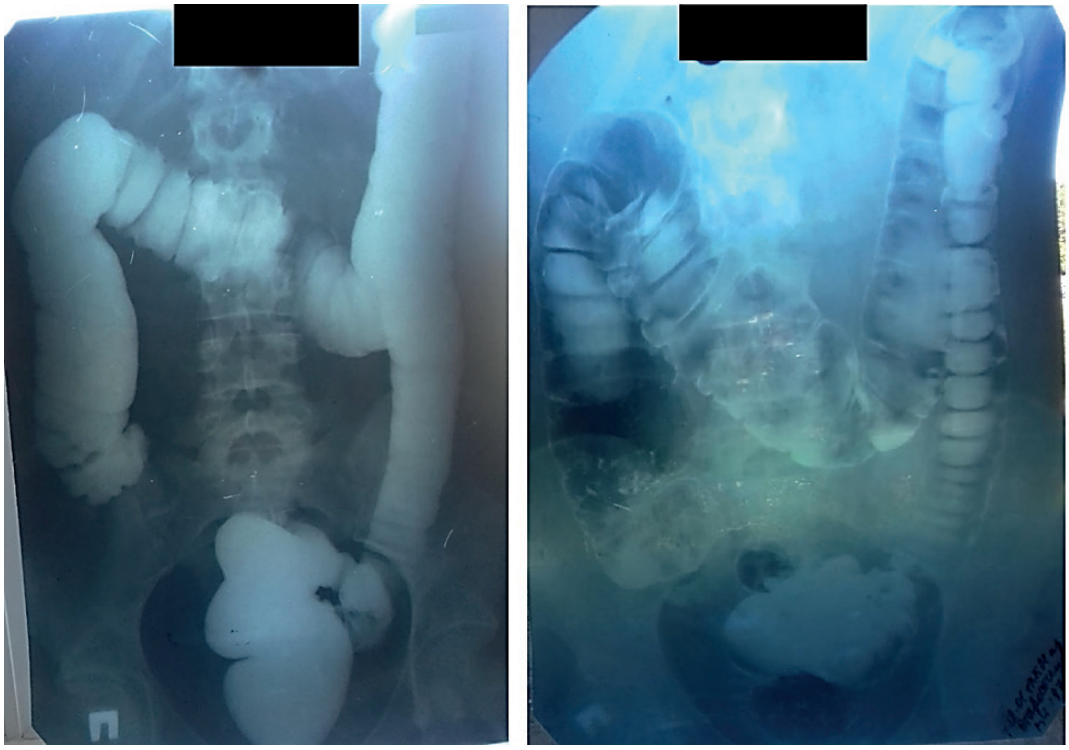


Рисунок **2.** Ирригография от 2001 года; картина мегаколона, трансверзоптоза, долихосигмы.
Figure 2. Barium enema showing signs of megacolon; 2001.

Учитывая рентгенологические данные и анамнез заболевания с появлением запоров в детском возрасте, заподозрена болезнь Гиршпрунга, пациентке предложена биопсия прямой кишки по Свенсону, от которой она отказалась, была выписана из стационара с рекомендациями по консервативной коррекции запоров.

В феврале 2002 года пациентка вновь обратилась в больницу в связи с сохраняющимися жалобами. Была выполнена биопсия прямой кишки по Свенсону, подтвердившая болезнь Гиршпрунга в форме гипоганглиоза. Был сформулирован клинический диагноз: болезнь Гиршпрунга взрослых, супраанальная форма.

В марте 2002 года в больнице г. Уфа пациентке выполнена операция в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением сигмовидной кишки в анальный канал с избытком; через 14 дней был выполнен второй этап операции - отсечение избытка низведенной кишки. Послеоперационный период протекал гладко, выписана из стационара в удовлетворительном состоянии. После операции в течение месяца самочувствие значительно улучшилось, нормализовался стул, однако затем возобновились упорные запоры, в связи с чем опять обратилась в больницу по месту жительства.

В мае 2002 года повторно выполнена ирригография, при которой выявлено сохраняющееся расширение ободочной кишки на всем протяжении, деформация низведенного в малый таз участка сигмовидной кишки на расстоянии 18-20 см от ануса. По данным колоноскопии на расстоянии 18-20 см от ануса визуализирована деформация просвета низведенной в таз сигмовидной кишки с выраженным перегибом. Клиническая картина расценена как проявление спаечного процесса в полости малого таза, назначена консервативная терапия, стимуляция ЖКТ неостигмином - с незначительным положительным эффектом.

В сентябре 2002 года пациентка повторно оперирована в связи с сохраняющимися жалобами на стойкие запоры, постоянную необходимость использования очистительных клизм, периодические боли в левых отделах живота, проходящие после опорожнения кишечника. Выполнена лапаротомия, при ревизии органов брюшной полости выявлен выраженный спаечный процесс, в связи с чем произведен тотальный адгезиолизис, санация и дренирование брюшной полости. После оперативного вмешательства выполнена контрольная ирригография, при которой бариевой взвесью заполнены все отделы ободочной кишки, стенки расправлены, сужений просвета не выявлено.

После данного оперативного вмешательства самочувствие пациентки опять улучшилось -

стала возможна самостоятельная дефекация, однако этот эффект оказался нестойким.

К 2005 году самостоятельная дефекация у пациентки вновь оказалась невозможной, появилось частое вздутие живота, боли в животе. Выполнена ректороманоскопия: осмотрено 12 см низведенной сигмовидной кишки, выше провести ректоскоп не удалось в связи со спазмом. Проведена видеоколоноскопия: колоноскоп проведен до поперечной ободочной кишки; на 20 см от ануса определяется воспалительно-измененный участок слизистой с налетом слизи и фибрина. При ирригоскопии картина расширения всей ободочной кишки, потери гаустрации в правых отделах.

В августе 2005 года в связи с сохраняющимися жалобами на запоры, пациентке проведена очередная операция: лапаротомия, адгезиолизис, левосторонняя гемиколэктомия с формированием анастомоза между поперечной ободочной и низведенным участком сигмовидной кишки.

Однако и эта операция не привела к стойкому улучшению состоянию пациентки, и к 2007 году состояние пациентки вернулось к тому, что наблюдалось двумя годами ранее.

В 2007 году выполнены еще две операции: плановая правосторонняя гемиколэктомия (с формированием анастомоза между подвздошной кишкой и поперечной ободочной кишкой, которая осложнилась развитием ранней тонкокишечной непроходимости, вызванной заворотом кишки - выполнена релапаротомия, расправление участка перекрута тонкой кишки. По результатам морфологического исследования удаленной правой половины ободочной кишки выявлена дистрофия мышечной ткани, гипоганглиоз. Оперативное вмешательство к выраженному клиническому эффекту не привело, больная была выписана из стационара, рекомендован длительный прием неостигмина и ипидакрина на 6-7 месяцев с постепенным снижением дозы.

После этих операций и на фоне проводимой терапии, стимулирующей моторику ЖКТ, состояние пациентки улучшилось. В 2013 г. отмечено возобновление самостоятельной дефекации без стимуляции, вздутие живота и боли практически не беспокоили.

Очередное ухудшение состояния произошло в 2014 году, пациентка вновь стала отмечать жалобы на запоры, трудности при дефекации. К 2017 году жалобы достигли максимальной степени выраженности: опорожнение кишечника только с помощью очистительных клизм, вздутия живота и боли на этом фоне, проходящие после опорожнения кишечника.

Повторно обследована: при колоноскопии осмотрено 22 см ободочной кишки, дальнейшее продвижение колоноскопа было невозможно в связи с выраженным болевым синдромом, на осмотренных участках патологии со стороны слизистой толстой кишки не выявлено. Выполнена компьютерная томография органов брюшной полости с двойным контрастированием - данных за наличие стриктур в области межкишечных анастомозов и в оставшихся отделах ободочной кишки не выявлено; имеет место спаечная болезнь брюшины, в малом тазу справа конгломерат из петель тонкой кишки, подпаянный к передней брюшной стенке и к матке. Проведено исследование пассаж бария по ЖКТ, при котором выявлено сужение просвета в сигмовидной кишке до 0,8 см протяженностью до 0,6 см., признаки наличия спаек в области сигмовидной кишки (рис.3).

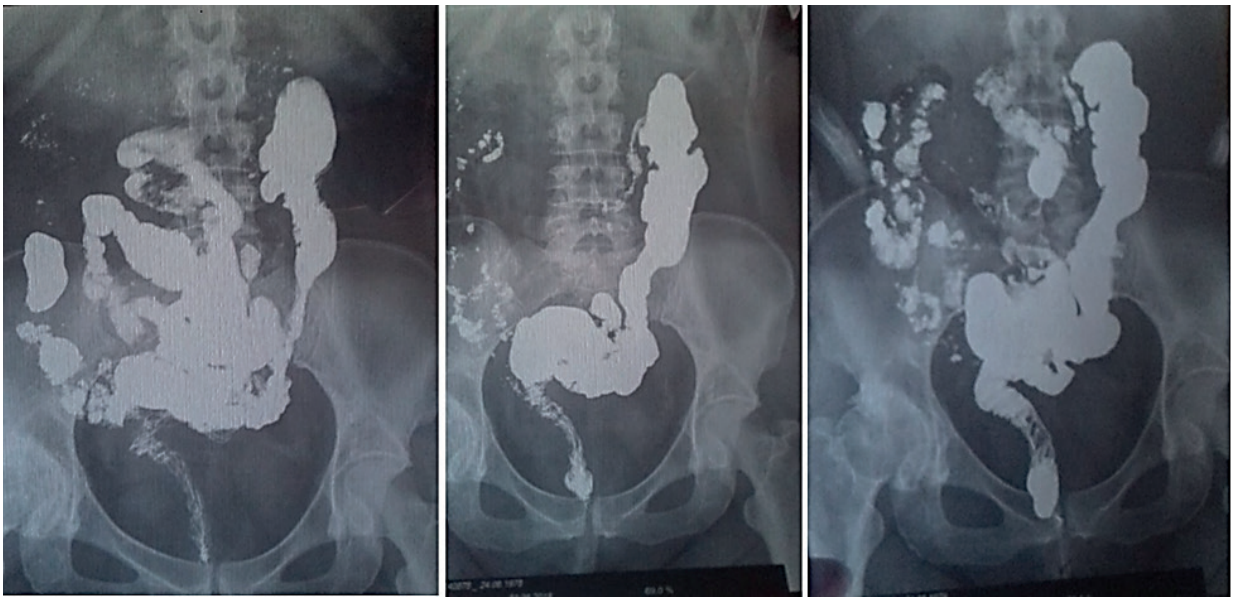


Рисунок **3.** Пассаж бария по ЖКТ (4 часа; 6 часов; 8,5 часов после приема).
Figure 3. Barium follow through (4 hours; 6 hours; 8,5 hours after ingestion).

Повторная колоноскопия в 2018г.: осмотрено 60 см ободочной кишки, на 50 см – анастомоз толстой кишки с тонкой (анастомоз без особенностей); на 30 см – трансверзо-сигмоанастомоз без особенностей; просвет кишки хорошо расправляется, патологии со стороны слизистой толстой кишки не выявлено.

В 2018 году пациентка самостоятельно обращается на консультацию по результатам проведенных обследований в одну из клиник г. Красноярска, где клиническая картина расценена как болезнь Гиршпрунга в форме гипоганглиоза неудаленных отделов ободочной кишки – поперечной ободочной и сигмовидной. Предложено оперативное вмешательство в объеме удаления оставшихся отделов поперечной ободочной кишки, проксимального отдела сигмовидной кишки. В ноябре 2018 г. пациентка оперирована в намеченном объеме, выполнена лапаротомия, тотальный адгезиолизис, резекция правых придатков матки; удалена поперечная ободочная кишка и проксимальный отдел сигмовидной кишки, сформирован илео-сигмоанастомоз по типу «конец в конец», энтеромезопликация.

После операции пациентка продолжала проводить систематическую терапию в виде сочетания диеты, приема слабительных препаратов, выполнения очистительных клизм в связи с сохраняющимися запорами.

В октябре 2019 года в г. Красноярске пациентке проведена очередная операция в связи сохраняющимися запорами – выполнена лапаротомия, тотальный адгезиолизис, ретроградная декомпрессия сигмовидной и подвздошной кишки; в протоколе операции отмечен выраженный фиброзно-спаечный процесс в малом тазу с деформацией и извитостью низведенной в таз сигмовидной кишки.

Однако и после этой операции стойкого улучшения самочувствия и регресса симптомов достичь не удалось, в связи с чем в октябре 2020 г. пациентка обратилась в Ильинскую больницу.

Проведено комплексное дообследование, включая оценку функционального состояния запирательного аппарата прямой кишки. МРТ малого таза: стенка сигмовидной кишки не утолщена, между участком стенки кишки, измененным левым яичником и участком подвздошной кишки зона рубцовых изменений до 1.2х0.5 см – рубцовые изменения; в гипогастральной области отмечаются фиксированные к париетальной брюшине участки петель тонкой кишки.

Дефекография: кишка оперирована, дистальные отделы выглядят нетипично, имеют вид «запятой»; ширина просвета кишки не превышает нормы; на уровне 2 крестцового позвонка представляется фиксированной; введено 300 мл густой бариевой взвеси – порог чувствительности на 260 мл; в положении сидя низведенная в таз сигмовидная кишка располагается на 9 см ниже лонно-копчиковой линии; при волевом сокращении кишка располагается на 6.5 см от уровня стандартной линии; при натуживании в момент опорожнения кишка располагается на 10.0 см ниже лонно-копчиковой линии; в момент опорожнения кишка собирается гармошкой; опорожнение дробное до 10 сек, около 35%.

Аноректальная манометрия: тонус и сократительная способность анальных сфинктеров в пределах физиологических норм; рефлекторная реакция на пробу с повышением внутрибрюшного давления – сохранена; косвенных признаков функциональных расстройств дефекации на момент исследования не выявлено.

Видеоколоноскопия: низведенная в полость малого таза сигмовидная кишка с наданальным анастомозом и илеосигмоанастомозом; протяженность оставшейся сигмовидной кишки порядка 40-45 см.

Таким образом, по результатам обследования, клиническая ситуация у пациентки С, расценена как болезнь Гиршпрунга взрослых, тотальная форма, вариант гипоганглиоза, состояние после множественных резекций ободочной кишки в нерадикальном объеме (рис. 4).

Причина стойких запоров заключается в дисфункции оставшегося участка низведенной в полость малого таза сигмовидной кишки. Учитывая тот факт, что больная ранее перенесла оперативное вмешательство в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки с низведением избытка сигмовидной кишки и формированием отсроченного коло-анального анастомоза, принимая во внимание удовлетворительную функцию запирательного аппарата прямой кишки по данным сфинктерометрии и нежелание пациентки формировать постоянную илеостому, принято решение о выполнении модифицированного оперативного вмешательства, заключавшегося в сохранении зоны сигмо-анального анастомоза и небольшого участка сигмовидной кишки (порядка 3-4 см) для анастомозирования его с тонкокишечным резервуаром.

09.12.2020г. пациентка оперирована в запланированном объеме: лапаротомия, тотальный адгезиовисцеролизис, субтотальная резекция низведенной в полость малого таза сигмовидной кишки, формирование тазового тонкокишечного J-образного резервуара и аппаратного циркулярного резервуаро-сигмоанастомоза, формирование превентивной петлевой илеостомы по Торнболлу. Сохранение небольшого участка сигмовидной кишки в виде «проставки» на питающих сосудах брыжейки позволило избежать хирургической травмы рецепторной

области анального канала и достигнуть удовлетворительной функции запирательного аппарата прямой кишки. Данную операцию по аналогии можно сравнить с операцией «Double track» при проксимальной резекции желудка, когда используется «проставка» из тонкой кишки при формировании анастомоза между пищеводом и оставшейся частью желудка (рис. 5).

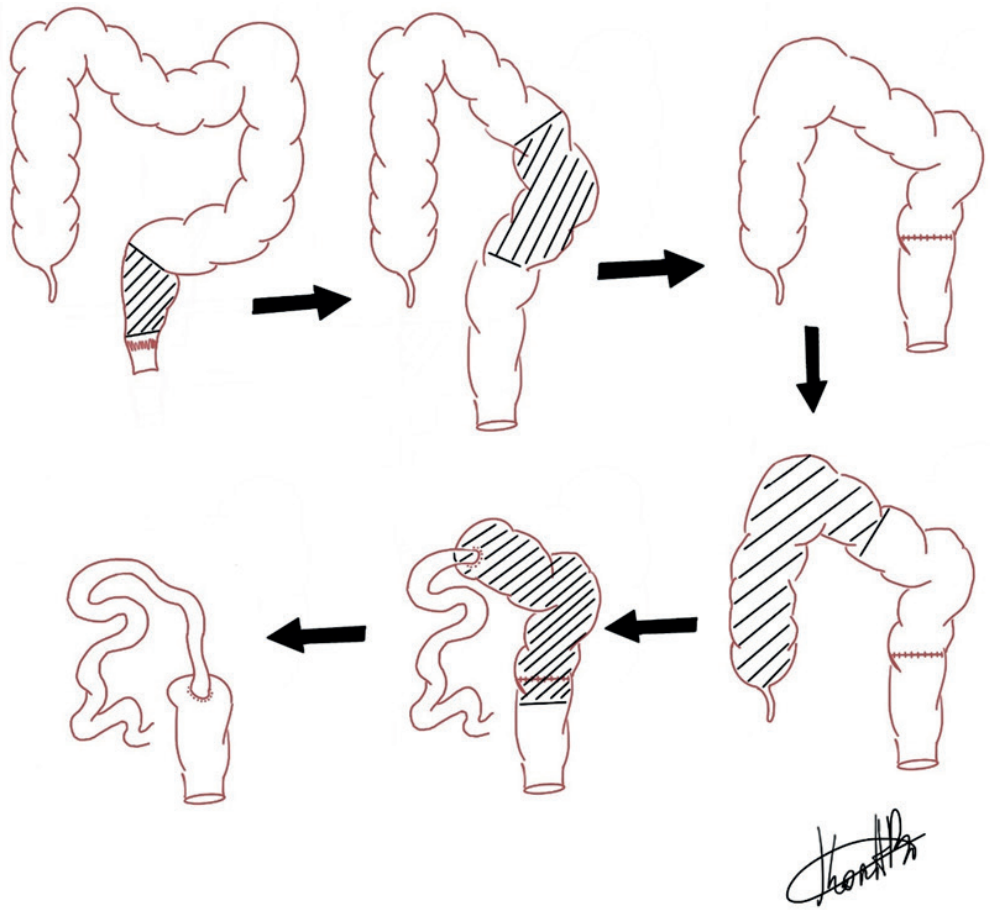


Рисунок. 4. Схемы ранее перенесенных пациенткой операций.
Figure 4. Outline of previous bowel resections.

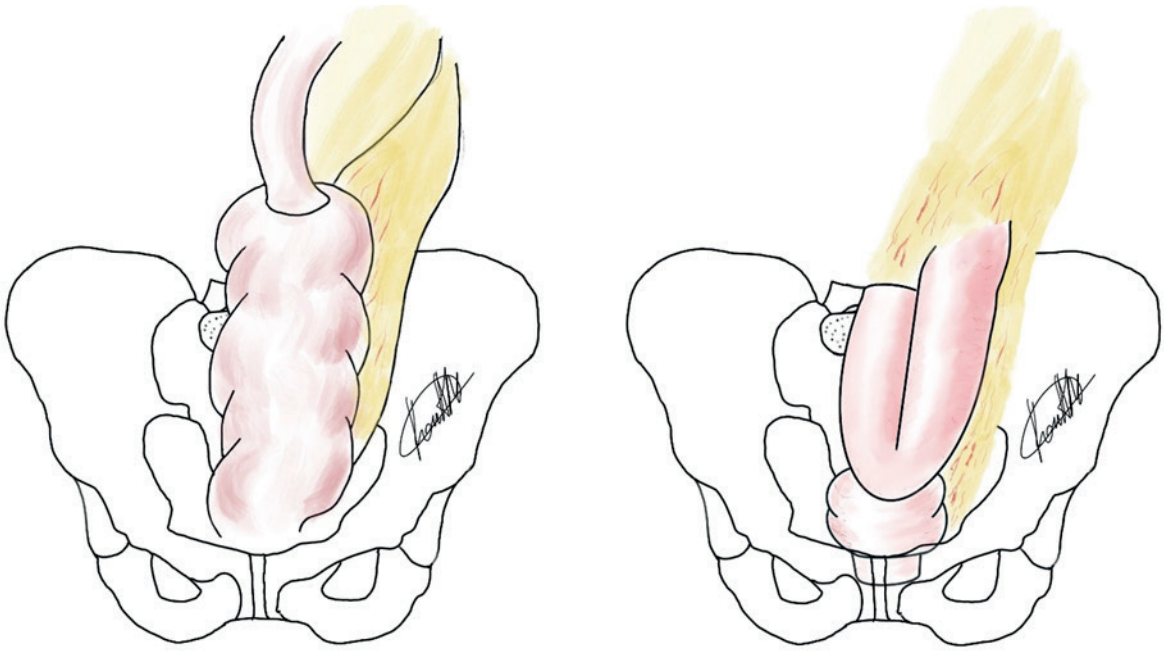


Рисунок 5. Схематичное изображение анатомии до и после выполненной операции.
Figure 5. Outline of pelvic anatomy before and after last operation.

Ранний послеоперационный период у пациентки протекал без осложнений, выписана из стационара в удовлетворительном состоянии на 7 сутки.

Через 2 месяца после операции, пациентке проведено контрольное обследование в объеме резервуарографии, сфинктерометрии. По результатам проведенных исследований не выявлено признаков несостоятельности швов резервуара, а показатели сфинктерометрии сохранились в прежних значениях, в связи с чем решено выполнить второй этап лечения - закрытие превентивной петлевой илеостомы. Ранний послеоперационный период после закрытия петлевой илеостомы протекал гладко, пациентка выписана из стационара на 5-е сутки (длительность госпитализации обусловлена необходимостью обучения больных особенностям функционирования резервуара и загущением кишечного отделяемого для предотвращения водно-электролитных потерь).

Через 6 месяцев после проведенного двухэтапного хирургического лечения (сентябрь 2021 года) пациентке выполнена оценка функциональных результатов: частота стула составила от 5 до 8 раз в сутки (4-6 раз в дневное время, 1-2 раза в ночное время), стул - полуоформленный. Стул и газы удерживает хорошо; по шкале Wexner score – 6 баллов, по опроснику FIQol test – удовлетворительное качество жизни, средний балл 3.5.

Заключение

Болезнь Гиршпрунга взрослых рассматривается как отдельная форма заболевания и является еще более редким наблюдением в клинической практике врача. Эксквизитность данного заболевания у взрослых обусловливает необходимость тщательного обследования пациентов по определенному алгоритму, включающему рентгенологические, морфологические и функциональные методы. Недооценка данных может приводить к сложностям в разработке тактики лечения, выборе объема операций, необходимости повторных операций, а иногда и развитию тяжелых осложнений, приводящих нередко к инвалидизации больных.

Вопрос отбора пациентов для выполнения резервуарных операций остается краеугольным камнем современной колоректальной хирургии. Формирование тонкокишечного резервуара с модифицированной методикой резервуаро-анального анастомоза через «проставку» из низведенной сигмовидной кишки в нестандартной клинической ситуации у пациента с множественными хирургическими вмешательствами по поводу болезни Гиршпрунга дает надежду на хорошие функциональные результаты без необходимости формирования постоянной кишечной стомы.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Parry CH: Singular and fatal accumulation of faeces, in Parry CH (ed): Collections from the Unpublished Medical Writings of the Late C.H. Parry, London, Underwoods. 1825; 2: 380.

2. Hirschsprung H: Stuhlträgheit neugeborener in folge von dilatation und hypertrophie des colons. Jahrb Kinderh. 1887: 27: 1-7.

3. Swenson O, Bill AH: Resection of rectum and rectosigmoid with preservation of sphincter for benign spastic lesions producing megacolon. Surgery. 1948; 214: 212-220.

4. Swenson O, Fisher JH, MacMahon HE: Rectal biopsy as an aid in the diagnosis of Hirschsprung's disease. N Engl J Med. 1955; 253: 632-635.

5. Bodian M: Pathological aids in the diagnosis and management of Hirschsprung's disease, in Dyke SC (ed): Recent Advances in Clinical Pathology (Series 3). London, Churchill, 1960.

6. Shandling B: A new technique in the diagnosis of Hirschsprung's disease. Can J Surg. 1961; 4: 298-305.

7. Soave F: Hirschsprung's disease: a new surgical technique. Arch Dis Child. 1964; 39: 116-124.

8. Soave F: A new original technique for treatment of Hirschsprung's disease. Surgery. 1964; 56:1007-1014.

9. De la Torre-Mondragon L, Ortega-Selgado JA: Transanal endorectal pull-through for Hirschsprung disease. J Pediatr Surg. 1998; 33: 1283-1286.

10. Langer JC, Minkes RK, Mazziotti MV, et al: Transanal one-stage Soave procedure for infants with Hirschsprung disease. J Pediatr Surg. 1999; 34: 148-152.

11. Langer JC, Durrant AC, De la Torre L, et al: One-stage transanal Soave pull-through for Hirschsprung disease: a multicenter experience with 141 children. Ann Surg. 2003; 238: 569-583.

12. Nissen RR. Demonstrationen aus der operativen Chirurgie, no 39. Berlin Surgical Society. Zentralbl Chir. 1933; 15: 888.

13. Best RR. Anastomosis of the ileum to the lower part of the rectum and anus; a report on experiences with ileorectostomy and ileoproctostomy, with special reference to polyposis. Arch Surg. 1948; 57: 276-285.

14. Ravitch MM, Sabiston DC. Anal ileostomy with preservation of the sphincter; a proposed operation in patients requiring total colectomy for benign lesions. Surg Gynecol Obstet, 1947.

15. Valiente MA, Bacon HE. Construction of pouch using pantaloon technic for pull-through of ileum following total colectomy; report of experimental work and results. Am J Surg. 1955; 90: 742-750.

16. Kock NG. Intra-abdominal “reservoir” in patients with permanent ileostomy. Preliminary observations on a procedure resulting in fecal “continence” in five ileostomy patients. Arch Surg. 1969; 99: 223-231.

17. Parks AG, Nicholls RJ. Proctocolectomy without ileostomy for ulcerative colitis. Br Med J. 1978; 2: 85-88.

18. Ачкасов С.И., Варданян А.В., Биннатли Ш.А. и др. Сравнительная оценка качества жизни пациентов, оперированных по поводу язвенного колита. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2020; 7: 18-24. DOI 10.17116/hirurgia202007118. [Achkasov S.I., Vardanyan A.V., Binnatli Sh.A. et al. Comparative assessment of quality of life in patients operated on for ulcerative colitis. Surgery. Journal im. N.I. Pirogov. 2020; 7: 18-24. DOI 10.17116/hirurgia202007118.]

19. Ачкасов С.И., Сушков О.И., Куликов А.Э. и др. Факторы риска развития осложнений тазовых тонкокишечных резервуаров у больных язвенным колитом. Колопроктология. 2020; 19-1(71): 51-66. – DOI 10.33878/2073-7556-2020-19-1-51-66. [Achkasov S.I., Sushkov O.I., Kulikov A.E. et al. Risk factors for the development of pelvic small intestinal reservoir complications in patients with ulcerative colitis. Coloproctology. 2020; 19-1(71): 51-66. - DOI 10.33878/2073-7556-2020-19-1-51-66.]

20. Miller R, Lewis GT, Bartolo DC, Cervero F, Mortensen NJ. Sensory discrimination and dynamic activity in the anorectum: Evidence using a new ambulatory technique. Br J Surg, 1988.

21. Tuckson W, Lavery I, Fazio V, Oakley J, Church J, Milsom J. Manometric and functional comparison of ileal pouch anal anastomosis with and without anal manipulation. Am J Surg. 1991; 161: 90-5.

22. Lovegrove RE, Constantinides VA, Heriot AG, Athanasiou T, Darzi A, Remzi FH, Nicholls RJ, Fazio VW, Tekkis PP. A comparison of hand-sewn versus stapled ileal pouch anal anastomosis (IPAA) following proctocolectomy: A meta-analysis of 4183 patients. Ann Surg. 2006; 244: 18-26.

23. Utsunomiya J, Iwama T, Imajo M, Matsuo S, Sawai S, Yaegashi K, Hirayama R. Total colectomy, mucosal proctectomy, and ileoanal anastomosis. Dis Colon Rectum. 1980; 23: 459-466.

24. Lovegrove RE, Heriot AG, Constantinides V, Tilney HS, Darzi AW, Fazio VW, Nicholls RJ, Tekkis PP. Meta-analysis of short-term and long-term outcomes of J, W and S ileal reservoirs for restorative proctocolectomy. Colorectal Dis. 2007; 9: 310-320.

25. Nicholls RJ, Pezim ME. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir for ulcerative colitis and familial adenomatous polyposis: A comparison of three reservoir designs. Br J Surg, 1985.

26. Singh P, Bhangu A, Nicholls RJ, Tekkis P. A systematic review and meta-analysis of laparoscopic vs open restorative proctocolectomy. Colorectal Dis. 2013; 15: e340-e351

27. Mark-Christensen A, Pachler FR, Nørager CB, Jepsen P, Laurberg S, Tøttrup A. Short-term Outcome of Robot-assisted and Open IPAA: An Observational Single-center Study. Dis Colon Rectum. 2016; 59: 201-207.

28. Lightner AL, Kelley SR, Larson DW. Robotic Platform for an IPAA. Dis Colon Rectum. 2018; 61: 869-874.

29. Gash KJ, Goede AC, Kaldowski B, Vestweber B, Dixon AR. Single incision laparoscopic (SILS) restorative proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis. Surg Endosc. 2011; 25: 3877-3880.

30. Leo CA, Samaranayake S, Perry-Woodford ZL, Vitone L, Faiz O, Hodgkinson JD, Shaikh I, Warusavitarne J. Initial experience of restorative proctocolectomy for ulcerative colitis by transanal total mesorectal rectal excision and single-incision abdominal laparoscopic surgery. Colorectal Dis. 2016; 18:1162-1166.

31. Tasende MM, Delgado S, Jimenez M, Del Gobbo GD, Fernández-Hevia M, DeLacy B, Balust J, Lacy AM. Minimal invasive surgery: NOSE and NOTES in ulcerative colitis. Surg Endosc. 2015; 29: 3313-3318.

32. Homma S, Kawamata F, Shibasaki S, Kawamura H, Takahashi N, Taketomi A. Does reduced-port WJG laparoscopic surgery for medically uncontrolled ulcerative colitis do more harm than good? Asian J Endosc Surg. 2016; 9: 24-31.

33. de Lacy FB, Keller DS, Martin-Perez B, Emile SH, Chand M, Spinelli A, Lacy AM. The current state of the transanal approach to the ileal pouch-anal anastomosis. Surg Endosc, 2019.

34. Fearnhead NS, Lee MJ, Acheson AG, Worley G, Faiz OD, Brown SR. Variation in practice of pouch surgery in England - using SWORD data to cut to the chase and justify centralization. Colorectal Dis. 2018; 20: 597-605.

35. Parc Y, Reboul-Marty J, Lefevre JH, Shields C, Chafai N, Tiret E. Restorative Proctocolectomy and Ileal Pouch-anal Anastomosis. Ann Surg. 2015; 262: 849-53.

36. Hueting WE, Buskens E, van der Tweel I, Gooszen HG, van Laarhoven CJ. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: A meta-analysis of 43 observational studies comprising 9,317 patients. Dig Surg. 2005; 22: 69-79.

37. Trigui A, Frikha F, Rejab H, Ben Ameur H, Triki H, Ben Amar M, Mzali R. Ileal pouch-anal anastomosis: Points of controversy. J Visc Surg. 2014; 151: 281-288.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Маркушин Леонид Игоревич, врач хирург-онколог АО

«Ильинская больница», г.о. Красногорск, Московская область.
E-mail: leonidmarkushin@gmail.com
Тел.: +7 (966) 755-60-51
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8088-2159

Информация об авторах

Атрощенко Андрей Олегович, к.м.н., заведующий колопроктологическим отделением АО «Ильинская больница», г.о. Красногорск, Московская область.
E-mail: dr.atroshchenko@gmail.com. Тел: +7 (926) 265-58-85
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8629-8252

Ганов Дмитрий Иванович, к.м.н., зав. кафедрой онкологии и лучевой терапии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.
E-mail: ganovdmit@yandex.ru. Тел: +7 (905) -982-20-79
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7118-1668

Ганова Татьяна Дмитриевна, студентка ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.
E-mail: tanya_ganova@mail.ru. Тел: +7 (961) 995-06-38
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0688-3372

Колыгин Алексей Вадимович, к.м.н., руководитель службы торакоабдоминальной хирургии АО «Ильинская больница», г.о. Красногорск, Московская область.
E-mail: a.kolygin@ihospital.ru. Тел: +7 (903) 965-99-72
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3573-420X

Участие авторов:

Написание текста статьи: Атрощенко А.О., Ганов Д.И., Маркушин Л.И.
Редактирование текста: Атрощенко А.О., Ганова Т.Д., Маркушин Л.И.
Создание иллюстраций: Колыгин А.В.
Перевод на английский язык: Маркушин Л.И.

Contact information

Corresponding author: Markushin Leonid Igorevich, Doctor Surgeon-oncologist, JSC "Ilyinskaya Hospital", Krasnogorsk, Moscow region.
E-mail: leonidmarkushin@gmail.com
Tel.: +7 (966) 755-60-51
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8088-2159

Author information

Atroshchenko Andrey Olegovich, Cand. Sci. (Med.), Head of the Coloproctology Department, JSC "Ilyinskaya Hospital", Krasnogorsk, Moscow region.
E-mail: dr.atroshchenko@gmail.com Tel: +7 (926) 265-58-85
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-8629-8252

Ganov Dmitry Ivanovich, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology and Radiation Therapy with a Course of Advanced Training of ASMU, Barnaul.
E-mail: ganovdmit@yandex.ru. Tel: +7 (905)-982-20-79.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-7118-1668

Ganova Tatiana Dmitrievna, Student at ASMU, Ministry of Health of Russia, Barnaul.
E-mail: tanya_ganova@mail.ru Tel: +7 (961) 995-06-38
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-0688-3372

Kolygin Alexey Vadimovich, Cand. Sci. (Med.), Head of Thoracoabdominal Surgery Service, JSC "Ilyinskaya Hospital", Krasnogorsk, Moscow region.
E-mail: a.kolygin@ihospital.ru. Tel: +7 (903) 965-99-72
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3573-420X

Authors contribution:

Writing of the text: Atroshchenko A.O., Ganov D.I., Markushin L.I.
Editing: Atroshchenko A.O., Ganova T.D., Markushin L.I.
Illustrations: Kolygin A.V.
English translation: Markushin L.I.

Поступила в редакцию *29.10.2022*
Принята к публикации *21.11.2022*

Для цитирования: Атрощенко А.О., Ганов Д.И., Маркушин Л.И., Ганова Т.Д., Колыгин А.В. Вариант лечения пациента с болезнью Гиршпрунга с формированием тазового тонкокишечного резервуара в модификации Double track. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 84-93.

Citation: Atroshchenko A.O., Ganov D.I., Markushin L.I., Ganova T.D., Kolygin A.V. Modified (Double-track) ileal j-pouch in adult with Hirschsprung's disease. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 84-93. (In Russ.)

УДК 616.65-002:616.147.22-092.4
DOI 10.31684/25418475-2022-4-94

ПАРАПРОСТАТИЧЕСКОЕ ВЕНОЗНОЕ ПОЛНОКРОВИЕ, ВЛИЯНИЕ НА ПРОСТАТУ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ. КЛИНИКО - ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

[1]Омский государственный медицинский университет, г. Омск (ОмГМУ)
644099, РФ, Сибирский Федеральный округ, г. Омск, ул. Ленина, 12
[2]БУЗОО «Городская клиническая больница №11», г. Омск
644105, РФ, г. Омск, ул. Нахимова, 55
[3]Общество с ограниченной ответственностью «Многопрофильный центр современной медицины «Евромед» (ООО «МЦСМ «Евромед»), г. Омск
644024, РФ, г. Омск, ул. Съездовская, дом 29, корпус 3

Рудченко Н.В.[1], Ахметов Д.С.[1], Иванов А.И.[2], Мозговой С.И.[1], Цуканов Ю.Т.[1], Цуканов А.Ю.[1], Левданский Е.Г.[3], Нургалеева А.И.[1]

Резюме

Введение. *Хроническое венозное полнокровие малого таза - актуальная проблема на стыке урологии и флебологии. Часть исследователей отмечает патологическое воздействие венного полнокровия на органы малого таза. Хронический абактериальный простатит, являясь частой урологической патологией, имеет нерешенные вопросы патогенеза. Одним из звеньев механизма его развития может выступать парапростатическое венозное полнокровие.*

Цель. *Изучить взаимосвязь наличия венозного полнокровия малого таза и развития хронического абактериального простатита. Дать оценку действия диосмина на структуру предстательной железы в эксперименте и его влияние на изменение симптомов нижних мочевых путей у мужчин с доказанным венозным полнокровием малого таза.*

Материал и методы. *Исследование носит экспериментально-клинический характер. На первом этапе было использовано 34 кролика-самца. Животные были разделены на 3 группы: Группа 1 (n=15) – изучение влияния венозного полнокровия на простату, Группа 2 (n=15) – оценка коррекции венозного полнокровия и его влияния венотоником диосмином, Группа 3 (n=4) – интактные животные. В опытных группах животным было произведено моделирование хронического венозного полнокровия по авторской методике. Изучали ультраструктуру предстательной железы, оценивали рост соединительной ткани. В клинической части исследования приняли участие 30 мужчин с доказанным варикозным расширением вен малого таза, у которых оценивали симптомы нижних мочевых путей до лечения диосмином и после терапии.*

Результаты. *Доказано отрицательное влияние хронической регионарной флебогипертензии на структуру предстательной железы, что проявлялось в разрастании соединительной ткани и уменьшении доли площади железистых структур. Показано, что диосмин положительно влияет на структуру простаты путем сдерживания роста фиброзных волокон и достоверно меньшему склерозу. У пациентов, получавших терапию диосмином, отмечалось улучшение показателей мочеиспускания. В более половины случаев пациенты не отмечали жалобы, также у большинства пациентов улучшилась эректильная функция.*

Ключевые слова: *хроническое венозное полнокровие малого таза, варикозная болезнь малого таза, простата, хронический простатит, диосмин.*

PARAPROSTATIC VENOUS FULLNESS, EFFECT ON THE PROSTATE AND ITS CORRECTION. CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDY

[1]Omsk State Medical University, Omsk, Russia (OSMU)
644099, RF, Siberian Federal District, Omsk, Lenina str., 12
[2]City Clinical Hospital No.11, Omsk
644105, RF, Omsk, Nakhimova Str., 55
[3]Limited Liability Company «Multidisciplinary Center of Modern Medicine «Euromed» LLC, Omsk
644024, RF, Omsk, Siezdovskaya str., 29, building 3

Rudchenko N.V.[1], Akhmetov D.S.[1], Ivanov A.I.[2], Mozgovoy S.I.[1], Tsukanov Yu.T.[1], Tsukanov A.Yu.[1], Levdansky E.G.[3], Nurgalieva A.I.[1]

Abstract

Chronic venous fullness of the pelvis is an actual problem of modern phlebology. Some researchers note the pathological effect of varicose veins on the pelvic organs. Chronic abacterial prostatitis, is the most common pathology of urological reception, has unresolved issues of pathogenesis. A link of which may be paraprostatic venous fullness.

Aim. *To study the relationship between the presence of venous pelvic fullness and the development of chronic abacterial prostatitis. To evaluate the effect of diosmin on the structure of the prostate gland in the experiment and its effect on the change of symptoms of the lower urinary tract in men with proven venous fullness of the pelvis.*

Materials and methods. *The study was experimental and clinical in nature. In the first stage, 34 male rabbits were used. The animals were divided into 3 groups: Group 1 (n=15) – study of the effect of venous fullness on the prostate, Group 2 (n=15) – assessment of correction of venous fullness and its effect on venotonic diosmin, Group 3 (n=4) – intact animals. In the experimental groups, animals were simulated with chronic venous fullness according to the author's methodology. The ultrastructure of the prostate gland was studied, the growth of connective tissue was evaluated. The clinical part of the study involved 30 men with proven varicose veins of the pelvis, in whom the symptoms of the lower urinary tract were assessed before treatment with diosmin and after therapy.*

Keywords: *paraprostatic venous fullness, chronic venous fullness of the pelvis, phlebohypertension, prostate, diosmin.*

Хроническое венозное полнокровие малого таза - широко распространенная патология, влияющая на структуру и функцию органов малого таза у женщин [1, 2]. Неравномерность выявления полнокровных вен малого таза у мужчин связана с недостаточной изученностью патологического состояния и осведомленностью врачей-урологов о её негативных влияниях на простату.

Взор многих исследователей обращен на изучение взаимосвязи нарушения кровотока в предстательной железе и развития хронических воспалительных заболеваний [3, 4]. Стоит отметить, что большая часть работ посвящена оценке нарушения артериального кровотока, в свою очередь исследования о негативном влиянии венозного полнокровия малого таза на структуру предстательной железы носят единичный характер [5, 6].

Лечение хронического абактериального простатита в целом успешное, но в то же время остается большая когорта пациентов, у которых отсутствует эффект от назначения стандартной терапии [7, 8]. Поскольку представляется возможной непосредственная роль хронического венозного полнокровия на возникновение и поддержание очага хронического воспаления в предстательной железе, кажется перспективным использование венотоника диосмина в качестве препарата выбора для лечения хронического абактериального простатита у пациентов с доказанным варикозом малого таза [9, 10, 11].

Цель: изучить взаимосвязь венозного полнокровия малого таза и развития хронического абактериального простатита и оценить возможности коррекции возникающих изменений.

Материал и методы

Нами создана модель хронического венозного полнокровия малого таза (ХВПМТ), заключающаяся в пересечении срединной сакральной вены и дополнительном введении прогестерона лабораторным животным.

В данном исследовании было использовано 34 кроликов-самцов.

Животные были рандомизированы в следующие группы:

Группа 1 – модель ХВПМТ (n=15).

Группа 2 – модель (ХВПМТ) + введение водного раствора диосмина (15 мг/кг) (n=15).

Группа 3 – интактные животные (n=4).

Вывод животных производили в сроки 30, 90, 180 суток по 5 животных в группе, изучали срединную долю простаты. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином, по Малори. Каждый микропрепарат фотографировали, полученные снимки подвергали морфометрическому анализу, при этом подсчитывали соотношение долей площади железистой ткани, фиброзных волокон, гладкомышечных клеток.

В клинической части исследования участвовало 30 пациентов мужчин с диагностированным варикозным расширением вен малого таза (ВРВМТ). Первая степень ВРВМТ (от 0,5-0,6 см) обнаружена в 33,3% (n=10 чел.). Вторая степень ВРВМТ (от 0,7-0,9 см) в 56,7% (n=17 чел.). Третья степень ВРВМТ (>1,0 см) в 30% (n=9 чел.).

Критерии включения: пациенты с диагностированным ВРВМТ, имеющие симптомы нижних мочевых путей, информационное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: воспалительные бактериальные заболевания нижних мочевыводящих путей; мочекаменная болезнь; клинически значимая аденома предстательной железы; онкологические заболевания, в том числе в области малого таза; хирургические вмешательства на органах малого таза; заболевания сердца, легких, печени, почек в стадии декомпенсации.

Всем пациентам проведено комплексное клиническое обследование, включающее об-

щеклиническое исследование и дуплексное сканирование вен малого таза (ДСВМТ).

Статистическая обработка выполнена с использованием программ Statistica 10 for Windows и Microsoft Excel 2016 с применением непараметрических инструментов.

Результаты и обсуждение

Экспериментальная часть

При оценке нормального состояния простаты кроликов путем световой микроскопии выявлены пышные железистые структуры, тонкие фиброзные перегородки, большое количество интраацинарного секрета, интрапростатические сосуды имеют неизмененную стенку, низка доля фиброзных волокон. Результаты морфометрии представлены в таблице 1.

На 30-е сутки в Гр1 при микроскопии регистрировали снижение высоты эпителия, уменьшение количества секрета в просвете желез, перивенулярный отек с некоторым расширением интрапростатических вен (рис. 1). Морфометрические показатели тождественны результатам световой микроскопии, в Гр1 выявлено значимое увеличение фиброзных волокон относительно интактных животных (12,6% и 4,52% соответственно (p<0,01) (табл. 1).

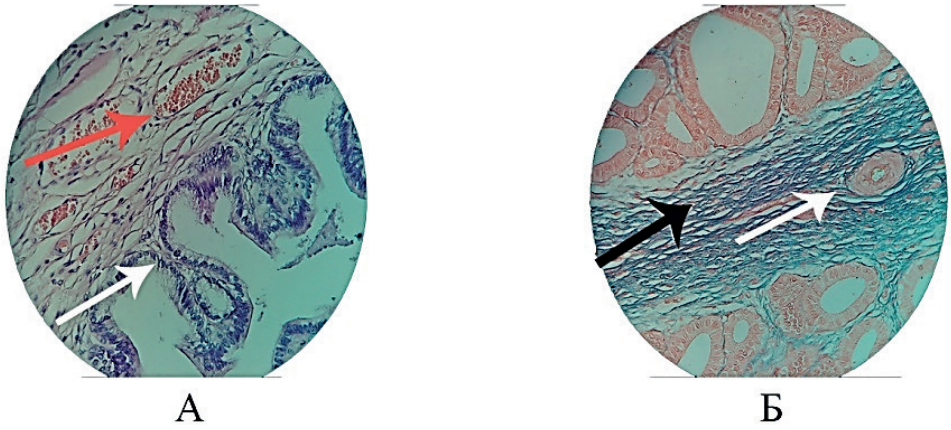


Рисунок 1. Микропрепарат предстательной железы. 1 месяц, 2 группа

А. Сглаженный контур желез, сниженная секреторная активность (белая стрелка), расширенные интрапростатические вены (красная стрелка), окраска гематоксилин-эозин, 100х.

Б. Выраженный междольковый фиброз (черная стрелка), перифокальный фиброз и утолщенная стенка венулы (белая стрелка), окраска по Малори, 100х

В группе животных, получавших диосмин, на 30-е сутки не зарегистрировано значимых отличий от интактных животных. При микроскопии эпителий ацинусов высокий, интрапростатические вены не расширены. Доля фиброзных волокон значимо не изменилась: 4,64% в Гр 2 относительно интактных животных 4,52% (табл. 1).

Таблица 1

Результаты морфометрии образцов предстательной железы

	30 суток		
	ЖТ %	ГК %	ФВ %
Группа 1	73,1±0,9	14,3±0,7	12,6±1,1
Группа 2	87,2±0,95	8,18±1,25	4,64±0,65
Группа 3	87,6±0,68	7,88±0,78	4,52±0,59

К 3-му месяцу продолжилось негативное воздействие венозного полнокровия на предстательную железу у животных Гр 1. Строение предстательной железы отличалось от нормального: сглаженный контур желез, сниженная секреция, расширенные интрапростатические вены, с десквамацией эпителия. В отдельных локусах регистрировался интраацинарный фиброз с кистозной перестройкой желез (рис. 2). При морфометрии выявлено увеличение в динамике фиброзного компонента относительно железистого. Доля фиброзных волокон занимала 23,3%, что значимо больше результатов 1 месяца и интактных животных (p<0,01) (табл. 2).

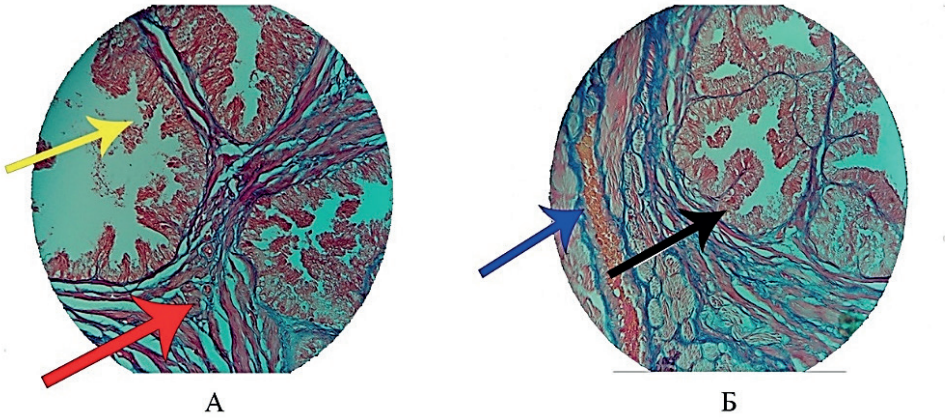


Рисунок 2. Микропрепарат предстательной железы. 3 месяц, 2 группа
А, Б. Десквамированный эпителий в просвете (желтая стрелка), выраженный междольковый и перифокальный фиброз (красная стрелка), расширенные венулы (синяя стрелка), резкое снижение высоты эпителия (черная стрелка), окраска по Малори, 100х

У животных Гр2 регистрировали незначительные изменения в структуре предстательной железы. Микроскопическая картина была схожа с образцами Гр3, но обращало на себя внимание снижение секреции эпителия, строма была представлена в большей степени гладкомышечными клетками и тонкими фиброзными прослойками, чего не наблюдалось на 30-е сутки. По результатам морфометрии доля фиброзных волокон несколько увеличилась, несмотря на это была значимо ниже, чем в Гр1 фактически на 50% (p<0,01) (табл. 2).

Таблица 2

Результаты морфометрии образцов предстательной железы

90 суток			
	ЖТ %	ГК %	ФВ %
Группа 1	58,6±1,4	19,1±1,7	23,3±1,1
Группа 2	78,2±1,2	9,2±0,9	12,6±0,6
Группа 3	87,6±0,68	7,88±0,78	4,52±0,59

Показательны результаты, полученные на 180 сутки эксперимента. Гистоархитектоника простаты железы у животных с ХВПМТ была очень сильно изменена: зарегистрирован грубый интраацинарный фиброз, снижение высоты эпителия, паретически расширенные интрапростатические вены. Доля фиброзных волокон в простате занимала 45,6%, что превосходит результаты морфометрического исследования здоровых животных в 10 раз. Причем стоит отметить, что увеличение доли фиброзных волокон происходило именно за счет уменьшения доли железистого компонента (табл. 3).

К окончанию эксперимента у животных, которые получали диосмин, структура предстательной железы была несколько изменена. Фиксировали небольшое снижение эпителия, утолщение межацинарных перегородок. Однако секреция эпителия была адекватной и не было зарегистрировано измененных интрапростатических вен. Морфометрическое исследование показало некоторый прирост доли фиброзных волокон относительно 3 месяца исследования - 21% (p<0,05) (табл. 1). Прирост доли фиброзных волокон произошел за счет уменьшения гладкомышечного компонента, а не железистого.

Таблица 3

Результаты морфометрии образцов предстательной железы

180 суток			
	ЖТ %	ГК %	ФВ %
Группа 1	44,1±,2,0	11,3±0,9	45,6±1,3
Группа 2	70,52±1,1	12,48±0,41	17±1,31
Группа 3	87,6±0,68	7,88±0,78	4,52±0,59

Клиническая часть

Слабо выраженная симптоматика (0-7 баллов по шкале IPSS) была выявлена в 33,3% (10 чел.). Умеренная симптоматика (8-19 баллов по шкале IPSS) в 56,7% (17 чел.). Выраженная симптоматика (20-35 баллов по шкале IPSS) выявлена в 10,0% (3 чел.).

Средний балл IPSS составил 9,9 (95% ДИ: 1–21 балл). При этом: число пациентов с преобладанием ирритативных симптомов составило 26,7% (8 чел.); с преобладанием обструктивных - у 73,3% (22 чел.)

Среди пациентов с первой степенью ВРВМТ преобладала умеренно выраженная симптоматика нарушения мочеиспускания и составила 60% (6 чел.), слабо выраженная симптоматика составила 30% (3 чел.). Выраженная симптоматика выявлена значительно реже и составила 10% (1 чел.).

Среди пациентов со второй степенью ВРВМТ слабо выраженная симптоматика нарушения мочеиспускания выявлена в 64,7% (11 чел.), умеренно выраженная симптоматика в 23,5% (4 чел.). Выраженная симптоматика выявлена реже и составила 11,8% (2 чел.).

Среди пациентов с третьей степенью ВРВМТ преобладала умеренно выраженная симптоматика нарушения мочеиспускания и составила 77,8% (7 чел.), слабо выраженная симптоматика составила 22,2% (2 чел.). Выраженная симптоматика выявлена не была.

Сравнительные данные представлены на рисунке 3.

Рисунок 3. Сравнительная оценка выраженности дизурических проявлений в зависимости от степени ВРВМТ

Эректильную функцию (ЭФ) оценивали при условии сохранения полового влечения. У 76,7% (23 чел.) пациентов выявлено нарушение ЭФ различной степени выраженности.

Лёгкая степень нарушения ЭФ (17-21 балл) выявлена у 26,1% (6 чел.), умеренная (11-16 баллов) - у 39,1% (9 чел.), тяжёлая степень (5-10 баллов) - у 34,8% (8 чел.) (рис. 4).

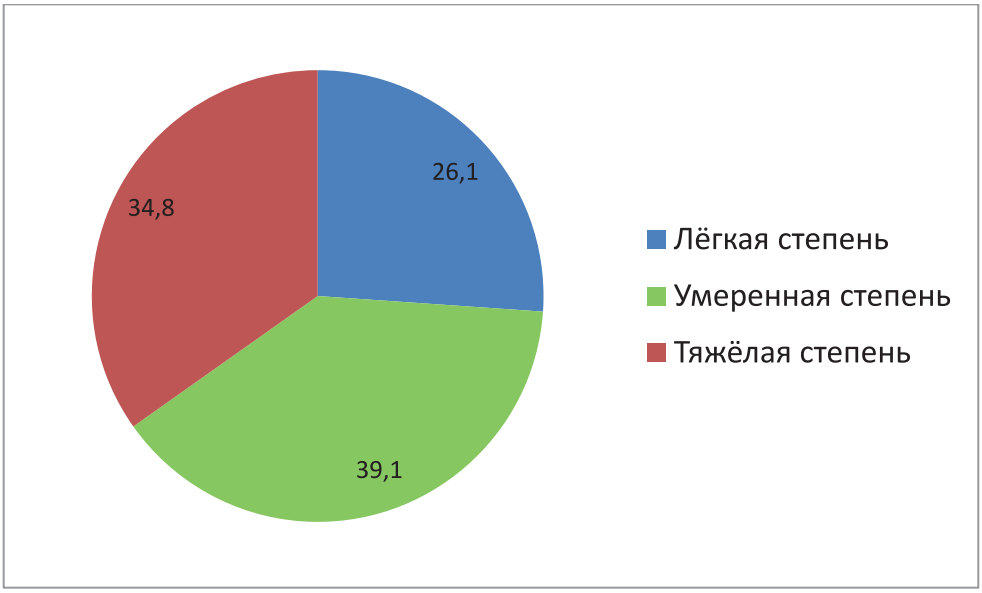


Рисунок 4. Нарушение ЭФ различной степени выраженности

Среди пациентов с 1-й степенью ВРВМТ лёгкая, умеренная и тяжёлая степени нарушения ЭФ выявлены приблизительно в одинаковом количестве случаев.

Среди пациентов со 2-й степенью ВРВМТ умеренная и тяжёлая степени нарушения ЭФ выявлены значительно чаще. Лёгкая степень - у 18,2%, умеренная - у 45,5%, тяжёлая - у 36,4%.

Среди пациентов с 3-й степенью ВРВМТ лёгкая и умеренная степени нарушения ЭФ выявлены в одинаковом количестве случаев. Лёгкая и умеренная степени выявлены по 1 случаю, тяжелой – в двух (рис. 5).

Рисунок 5. Зависимость выраженности ЭД от степени ВРВМТ

Терапевтический комплекс, проведенный 30 пациентам в течение одного месяца, включал в себя: ежедневную лечебную и дыхательную гимнастики, назначение диосмина. При контрольном обследовании, выполненном после завершения лечения, у всех пациентов выявлена положительная динамика.

Количество пациентов с нарушением мочеиспускания сократилось до 37,5% (p=0,0408), степень выраженности нарушений мочеиспускания снизилась. Средний балл после лечения составил 3,8 (95% ДИ: 0–19 балла), (p=0,0002). Выраженная симптоматика, имевшая место до лечения в двух случаях, после лечения отсутствовала. При этом 63,3% мужчин после проведённого лечения не отмечали жалоб.

Исходно нарушение ЭФ в лечебной группе выявлено в 76,7% случаях, (средний балл - 12,8 (95% ДИ: 5–19 балла). После лечения отмечено снижение степени ЭД (средний балл - 17,7 (95% ДИ: 8–21 балла), (p=0,0004).

В проведённом исследовании продемонстрировано, что ВРВМТ приводит к развитию расстройств венозного кровотока, вызывает комплекс функциональных и органных нарушений в простате. Венозное полнокровие вызывает каскад реакций, приводящих к возникновению очага хронического абактериального воспаления, исходом которого является склероз. В выполненном исследовании показана эффективность консервативного лечения варикозного расширения вен малого таза, которая выражалась в уменьшении симптомов нижних мочевых путей, улучшении эректильной функции у подавляющего большинства пациентов.

Заключение

Исходя из полученных результатов подтверждено, что хроническое венозное полнокровие отрицательно влияет на структуру предстательной железы, исходом такого влияния является склероз предстательной железы, с уменьшением доли железистого компонента. Установлена связь между варикозным расширением вен малого таза и возникновением симптомов нижних мочевых путей и ЭФ у пациентов с доказанным ВРВМТ.

Установлено положительное влияние венотоника диосмина на структуру предстательной железы в условиях регионарной хронической флебогипертензии, которое проявлялось в меньшей доле фиброзных волокон, сохранении гистоархитектоники предстательной железы. Также доказано положительное влияние диосмина на уменьшение выраженности жалоб пациентов на мочеиспускание и эректильную функцию.

Представляется возможным дальнейшее изучение проблемы комбинированной терапии пациентов с хроническим абактериальным простатитом и доказанным варикозным расширением вен малого таза.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Савельев В.С., Кириенко А.И., Золотухин И.А., Селиверстов С.Е. Проспективное обсервационное исследование СПЕКТР: регистр пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. Флебология. 2012; 6(1): 4-9.

2. Капто А.А. Варикозная болезнь вен органов малого таза. Клиническое руководство. Москва. Изд-во «Грин Принт». 2021; 320 с.

3. Неймарк А.И. Клинические и патоморфологические особенности хронического простатита у рабочих химического производства. А.И. Неймарк, А.В. Киптилов, Г.А. Лапий. Урология. 2015; 6: 68-73.

4. Белоусов И.И. Диагностика и лечение невоспалительной формы хронического абактериального простатита: автореф. дис. … д-ра мед. наук: 14.01.23. Белоусов И.И. Ростов-на-Дону. 2014; 47 с.

5. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Левданский Е.Г. Поражение тазовых органов при вторичном варикозном расширении вен малого таза. Ангиология и сосудистая хирургия. 2015; 21(2): 94-100. EDN TSLICL.

6. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Левданский Е.Г., Губенко А.В. Особенности поражения вен малого таза после перенесенного тромбоза подвздошных вен. Флебология. 2015; 9(1):4-9. EDN UACGTR.

7. Polackwich A.S. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. A.S. Polackwich, D.A. Shoskes. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2016; 19 (2): 132-138.

8. Спивак Л.Г. Диагностика и терапия хронического простатита и связанных с ним нарушений фертильности с использованием альфа-1-адреноблокаторов: автореф. дис ... канд. мед. наук: 14.00.40. Спивак Л.Г. Москва. 2005; 32 с.

9. Крикова А.В. Влияние диосмина и гесперидина на морфофункциональное состояние миокарда крыс при остром стрессорном воздействии. А.В. Крикова, В.Е. Новиков, А.С. Новиков. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2011; 23(3): 61-64.

10. Slíva J. Diosmin – still an important modality in the treatment of venous insufficiency. J. Slíva. Vnitre Lekar. 2019; 65: 524-526.

11. Tsukanov Y.T. Secondary Varicose Small Pelvic Veins and Their Treatment with Micronized Purified Flavonoid Fraction. Y.T. Tsukanov, A.Y. Tsukanov, E.G. Levdanskiy. International Journal of Angiology. 2016; 25(2): 121-127. DOI 10.1055/s-0035-1570118. EDN WQHQYT.

References

1. Saveliev V.S., Kirienko A.I., Zolotukhin I.A., Seliverstov S.E. Prospective observational study SPECTR: registry of patients with chronic vein diseases of the lower extremities.. Phlebology. 2012; 6(1): 4-9. (In Russ.)

2. Kapto A.A. Varicose vein disease of the pelvic organs. Clinical guide. A.A. Kapto. Moscow. Publishing house «Green Print». 2021; 320 c. (In Russ.)

3. Neumark A.I. Clinical and pathomorphological features of chronic prostatitis in workers of chemical production. Neymark A.I., Kiptilov A.V., Lapii G.A. Urology. 2015; 6: 68-73. (In Russ.)

4. Belousov I.I. Diagnosis and treatment of noninflammatory forms of chronic abacterial prostatitis: autoref. diss. D. in medical sciences: 14.01.23. Belousov I.I. Rostov-on-Don. 2014; 47 c. (In Russ.)

5. Tsukanov Y.T., Tsukanov A.Y., Levdansky E.G. Pelvic organ involvement in secondary pelvic varicose veins. Angiology and vascular surgery. 2015; 21(2): 94-100. EDN TSLICL. (In Russ.)

6. Tsukanov Y.T., Tsukanov A.Yu., Levdansky Ye.G., Gubenko A.V. Features of pelvic vein lesions after transient iliac vein thrombosis. Phlebology. 2015; 9(1):4-9. EDN UACGTR. (In Russ.)

7. Polackwich A.S. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy. A.S. Polackwich, D.A. Shoskes. Prostate Cancer and Prostatic Diseases. 2016; 19 (2): 132-138. (In Russ.)

8. Spivak L.G. Diagnosis and therapy of chronic prostatitis and related fertility disorders using alpha-1-adrenoblockers: autoref. diss. D. in medical sciences: 14.00.40. Spivak L.G. Moscow. 2005; 32 c. (In Russ.)

9. Krikova A.V. Effect of diosmin and hesperidin on morphofunctional state of myocardium of rats under acute stress exposure. Krikova AV, Novikov VE, Novikov AS. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2011; 23(3): 61-64. (In Russ.)

10. Slíva J. Diosmin – still an important modality in the treatment of venous insufficiency. J. Slíva. Vnitre Lekar. 2019; 65: 524-526.

11. Tsukanov Y.T. Secondary Varicose Small Pelvic Veins and Their Treatment with Micronized Purified Flavonoid Fraction. Y.T. Tsukanov, A.Y. Tsukanov, E.G. Levdanskiy. International Journal of Angiology. 2016; 25(2): 121-127. DOI 10.1055/s-0035-1570118. EDN WQHQYT.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Рудченко Николай Валерьевич, аспирант кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск
644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, 12
E-mail: nrudrus@gmail.com

Информация об авторах

Ахметов Данияр Сарсенбаевич, аспирант кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск
E-mail: nrudrus@gmail.com

Иванов Александр Игоревич, врач-анестезиолог, БУЗОО «Городская клиническая больница №11», г. Омск
E-mail: nrudrus@gmail.com

Мозговой Сергей Игоревич, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск
E-mail: nrudrus@gmail.com

Цуканов Юрий Тихонович, д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск
E-mail: yutsoukanov@mail.ru

Цуканов Антон Юрьевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней и урологии ДПО ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск
E-mail: autt@mail.ru

Левданский Евгений Геннадьевич, к.м.н., врач УЗ-диагностики, Общество с ограниченной ответственностью «Многопрофильный центр современной медицины «Евромед», г. Омск
E-mail: nrudrus@gmail.com

Нургалеева Анастасия Игоревна, студентка 5-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск
E-mail: prushinskaya99@bk.ru

Contact information

Corresponding author: Rudchenko Nikolay Valerievich, PhD student, Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk. 644099, RF, Omsk region, Omsk, Lenina str., 12
E-mail: nrudrus@gmail.com

Author information

Akhmetov Daniyar Sarsenbaevich, PhD student, Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Omsk
E-mail: nrudrus@gmail.com

Ivanov Alexander Igorevich, Anesthesiologist, City Clinical Hospital № 11, Omsk
E-mail: nrudrus@gmail.com

Mozgovoy Sergey Igorevich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University, Ministry of Health Care of Russia, Omsk
E-mail: nrudrus@gmail.com

Tsukanov Yuriy Tikhonovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University, Ministry of Health Care of Russia, Omsk
E-mail: yutsoukanov@mail.ru

Tsukanov Anton Yurievich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases and Urology, Omsk State Medical University, Ministry of Health Care of Russia, Omsk
E-mail: autt@mail.ru

Levdansky Evgeny Gennadievich, Cand. Sci. (Med.), Doctor of Ultrasonic Diagnostics, Limited Liability Company "Multidisciplinary Center of Modern Medicine "Evromed", Omsk
E-mail: nrudrus@gmail.com

Nurgaleeva Anastasia Igorevna, 5th year student of the Medical Faculty of Omsk State Medical University, Ministry of Health Care of Russia, Omsk
E-mail: prushinskaya99@bk.ru

Поступила в редакцию *01.08.2022*
Принята к публикации *05.10.2022*

Для цитирования: Рудченко Н.В., Ахметов Д.С., Иванов А.И., Мозговой С.И., Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю., Левданский Е.Г., Нургалеева А.И. Парапростатическое венозное полнокровие, влияние на простату и его коррекция. Клинико-экспериментальное исследование. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 94-102.

Citation: Rudchenko N.V., Akhmetov D.S., Ivanov A.I., Mozgovoy S.I., Tsukanov Yu.T., Tsukanov A.Yu., Levdansky E.G., Nurgaleeva A.I. Paraprostatic venous fullness, effect on the prostate and its correction. Clinical and experimental study. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 94-102. (In Russ.)

УДК 612.22615.23
DOI 10.31684/25418475-2022-4-103

СОСТОЯНИЕ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПРИ ОДНОКРАТНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ ПО ЗАВЕРШЕНИИ ПРЕДВАРИТЕЛЬНОГО СОЧЕТАННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИПОКСИИ И КУРСОВОГО ПРИЕМА АНТИГИПОКСАНТА

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)
Россия, 656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126

Лисина С.В., Шахматов И.И., Блажко А.А., Вдовин В.М.

Резюме

Цель *работы - изучить влияние предварительного сочетанного воздействия гипоксии на фоне приема антигипоксанта на состояние микроциркуляторного русла при однократных физических нагрузках.*

Материалы и методы*. В работе использовались крысы-самцы (40 особей). Крысам осуществлялось 30-кратное ежедневное воздействие гипоксии (1 ч – 7000 м) и введение антигипоксанта мексидола (50 мг/кг). На 31-й день крысы подвергались однократной физической нагрузке длительностью 4 или 8 часов в тредбане со скоростью 6–8 м/мин.*

Результаты*. По завершении тренировочного режима при однократном воздействии 4-часовой физической активности происходило увеличение показателя флакса на 24 % (p<0,001), а также повышение амплитуды вазомоторных волн на 19 % (p<0,001). По завершении эксперимента в виде 8-часовой физической нагрузки на фоне тренировочного режима было отмечено повышение амплитуды вазомоторных волн на 57 % (p<0,001), снижение амплитуды дыхательных волн на 65 % (p<0,001), повышение эндотелиальных волн на 43 % (p<0,001) и пульсовых волн на 51 % (p<0,05).*

Выводы. Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о том, что тренировочный режим в виде сочетанного воздействия гипоксии и мексидола при однократном воздействии 4- и 8-часовой физической нагрузки способствуют благоприятным изменениям в микроциркуляторном русле, что повышает устойчивость организма к физическим нагрузкам.

Ключевые слова: *микроциркуляторное русло, гипоксия, антигипоксант, физическая нагрузка.*

THE STATE OF THE MICROCIRCULATORY BED WITH A SINGLE SEVERE DEGREE AFTER THE DEVELOPMENT OF THE COMBINED MANIFESTATION OF HYPOXIA AND THE GRADUAL INTAKE OF AN ANTIHYPOXANT

Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)
Russia, 656031, Barnaul, 126 Papanintsev St.

Lisina S.V., Shakhmatov I.I., Blazhko A.A., Vdovin V.M.

Abstract

The purpose of the work is to study the effect of the preliminary combined effect of hypoxia against the background of taking an antihypoxant on the state of the microcirculatory bed when exposed to single physical exertion.

Materials and methods*. Male rats (40 individuals) were used in the work. Rats received 30-fold daily exposure to hypoxia (1 h – 7000 m) and administration of the antihypoxant mexidol (50 mg/kg). On day 31, the rats were subjected to a single exercise lasting 4 or 8 hours in a treadmill at a speed of 6-8 m/min.*

Results. *At the end of the training regime, with a single exposure to 4-hour physical activity, there was an increase in the flax index by 24% (p<0.001), as well as an increase in the amplitude of vasomotor waves by 19% (p<0.001). At the end of the experiment in the form of an 8-hour physical activity against the background of a training regime, an increase in the amplitude of vasomotor waves by 57% (p<0.001), a decrease in the amplitude of respiratory waves by 65% (p<0.001), an increase in endothelial waves by 43% (p<0.001) and pulse waves by 51% (p<0.05).*

Conclusions*. The data obtained during the study indicate that the training regime in the form of combined effects of hypoxia and mexidol with a single exposure to 4- and 8-hour physical activity contribute to favorable changes in the microcirculatory bed, which increases the body's resistance to physical exertion.*

Keywords: *microvasculature, hypoxia, antihypoxant, physical activity.*

Введение

Гипоксия и физическая активность оказывают различное влияние на систему крови и микроциркуляции в зависимости от интенсивности и продолжительности воздействия [1].

Ранее в литературе было установлено, что при высокой мышечной активности большинство тканей организма испытывают состояние «кислородного голодания» [2, 3]. Стоит отметить, в случае адаптированности организма к кислородной недостаточности происходит повышение устойчивости организма в целом и к другим различным неблагоприятным факторам среды, в том числе и к физическим нагрузкам [4, 5]. Именно поэтому в спорте активно применяются практики, тренировки в условиях гипоксии, которые обеспечивают повышение резерва организма в целом [6], а также применения антигипоксантов, которые помогают нивелировать действия гипоксии в условиях интенсивной мышечной нагрузки [7]. Антигипоксанты – препараты, которые обеспечивают восстановление энергетического баланса клетки, что способствует повышению механизмов митохондриального окислительного фосфорилирования в клетке [8, 9].

В настоящее время в фундаментальных и клинических исследованиях активно изучают систему микроциркуляции организма, ее особенности и реакции при воздействии различных факторов [10]. Поскольку система микроциркуляции осуществляет транспортную функцию, транскапиллярный обмен организма, она обеспечивает эффективную адаптацию организма к гипоксии и физической нагрузке [11].

Целью работы явилось изучение состояния микроциркуляторного русла при однократной мышечной нагрузке по завершении тренировок гипоксией на фоне приема антигипоксанта.

Материалы и методы

В эксперименте было использовано 40 крыс линии Wistar (масса 264,0±28,6 г). Две опытные (n=10) и две контрольные (n=10) группы в течение 1 месяца ежедневно подвергались: 1-я и 2-я опытные группы – воздействию гипоксии (1 час - 7000 м) и введению мексидола (50 мг/кг); 1-я и 2-я контрольные группы – нахождению в барокамере на протяжении 1 часа в условиях нормоксии и нормобарии и введению 0,9 % раствора NaCl.

На 31-день по окончании тренировок все животные подвергались мышечной нагрузке в тредбане (6–8 м/мин) на протяжении 4-х часов (1-ая опытная и 1-ая контрольная группы), на протяжении 8-ми часов (2-ая опытная и 2-ая контрольная группы).

Моделирование кислородной недостаточности осуществлялось в барокамере на высоту 7000 м в течение 1 часа [12].

Всем группам экспериментальных животных осуществлялось введение антигипоксанта «Мексидол» («Фармасофт», Москва) - ежедневно внутрибрюшинно в течение 1 месяца в дозировке - 50 мг/кг [13].

В экспериментах по моделированию навязанных физических нагрузок использовался тредбан, со скоростью вращения 6-8 м/мин [14].

Эксперименты выполняли в соответствии с Европейской конвенцией по охране позвоночных животных и Директивами – 2010/63/EU [15].

Крысы наркотизировались введением препарата «Золетил» в дозировке 5 мг/100 г.

Для исследования показателей микроциркуляции в эксперименте использовался метод лазерной допплеровской флоуметрии на аппарате «ЛАКК-02» (НПО «Лазма», Россия) [16].

Все цифровые данные, полученные в ходе исследования, прошли статистическую обработку с использованием программ Jmp Statistical Discovery v 6.1.2 и Biostat 5.03.

Достоверность различий устанавливалась с помощью непараметрического U критерия Манна-Уитни (достоверность при статистической значимости $p<0,05$).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показателей микроциркуляции, зарегистрированные при однократной 4- и 8-часовой физической нагрузке по завершении многократного воздействия гипоксии и курсового приема антигипоксанта, приведены в таблице 1.

Исходя из вышеизложенного следует, что у животных, подвергшихся 4-часовой физической активности по завершении тренировочного режима отмечалось повышение модуляции кровотока в микрососудистом русле, поскольку было зафиксировано увеличение показателя флакса на 24 % ($p<0,001$), а также повышение амплитуды вазомоторных волн на 19 % ($p<0,001$).

По завершении эксперимента в виде 8-часовой мышечной активности на фоне тренировочного режима было зафиксировано повышение модуляции кровотока в русле микроциркуляции, о чем свидетельствует увеличение амплитуды вазомоторных волн на 57 % ($p<0,001$). В том числе, отмечались изменения со стороны пассивных и активных факторов микроциркуляции, а именно, уменьшение амплитуды дыхательных волн на 65 % ($p<0,001$), повышение эндотелиальных волн на 43 % ($p<0,001$) и пульсовых волн на 51 % ($p<0,05$).

Режим сочетания тренировок кислородной недостаточностью и фармакологическим препаратом при однократной 4-часовой физической нагрузке у крыс приводит к повышению показателя флакса, что свидетельствует об увеличении притока крови в микроциркуляторное русло. Зафиксированное повышение амплиту-

ды вазомоторных волн способствует снижению мышечного сопротивления, связанного с уменьшением миогенной активности сосудистой стенки и отсутствием выраженной активации симпатоадреналовой системы [17].

Таблица 1

Показатели микроциркуляторного русла, зарегистрированные при однократной 4-х и 8-ми часовой физической нагрузке по завершении предварительного сочетанного 30-кратного воздействия гипоксии (1 ч – 7000 м) и курсового приема «Мексидола» (50 мг/кг) (Me [Q_{25}; Q_{75}])

Показатель	30-кратное воздействие гипоксии (1ч – 7000 м) и введение мексидола (50 мг/кг)			
	Однократное 4-часовое воздействие физической нагрузки (6-8 м/мин)		Однократное 8-часовое воздействие физической нагрузки (6-8 м/мин)	
	Опыт № 1	Контроль № 1	Опыт № 2	Контроль № 2
ПМ	7,2 [6,4÷7,8]	7,6 [7,2÷8,6]	6,8 [6,3÷7,1]	6,6 [5,9÷6,8]
СКО (σ)	3,4** [3,0÷3,8] (+ 24 %)	2,6 [2,1÷3,0]	2,6 [2,4÷3,1]	2,2 [1,8÷2,4]
Эндотелиальные волны (VLF)	10,5 [9,8÷10,9]	9,9 [9,6÷11,2]	9,8** [9,6÷10,4] (+ 43 %)	5,6 [5,0÷6,4]
Вазомоторные волны (LF)	12,0** [11,4÷12,8] (+ 19 %)	9,7 [9,0÷10,4]	9,8** [9,4÷10,6] (+ 57 %)	4,2 [3,8÷4,7]
Дыхательные волны (HF1)	4,8 [4,2÷5,3]	4,6 [4,1÷5,4]	5,1** [4,8÷5,7] (- 65 %)	8,4 [8,0÷9,2]
Пульсовые волны (CF1)	3,7 [3,0÷4,2]	3,5 [3,0÷3,7]	3,9* [3,6÷4,4] (+ 51 %)	1,9 [1,6÷2,1]

Примечания: Me – медиана; [25÷75] – процентили; * – уровень статистической значимости при p<0,05; ** – уровень статистической значимости при p<0,001; ПМ – показатель микроциркуляции; пф. ед. – перфузионные единицы; СКО (σ) – флакс, среднеквадратичное отклонение амплитуд колебаний кровотока.

Стоит отметить, что по окончании 8-часовой физической нагрузки на фоне 30-дневных тренировок гипоксии и антигипоксантом у крыс отмечается повышение амплитуд эндотелиальных волн, что может быть обусловлено повышением функционирования эндотелия, а именно повышением выброса вазодилататоров [18]. Кроме того, снижение амплитуды дыхательных волн у крыс характеризует повышение микроциркуляторного давления и приводит к улучшению оттока крови, что может способствовать активной работе микроциркуляторного русла [17]. Стоит отметить, что было зафиксировано повышение амплитуды вазомоторных и пульсовых волн, что способствует дилатации сосудов микроциркуляторного русла и снижению периферического сопротивления сосудов, из чего можно сделать вывод, что отсутствуют застойные явления в системе микроциркуляции [19,20].

Заключение

Таким образом, данный тренировочный режим способствует изменениям в микроциркуляторном русле у крыс, а именно повышению тканевого кровотока и вазодилатации сосудов. Можно утверждать, что данный тренировочный режим привел к формированию адаптации в системе микроциркуляции к мышечным нагрузкам.

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что тренировочный режим в виде сочетанного воздействия гипоксии на фоне приема мексидола расширяет функциональные резервы организма, а также повышает резистентность микроциркуляторного русла к физическим нагрузкам.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Sabit R., Thomas P., Shale D.J., Collins P., Linnane S.J. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with copd. Chest. 2010; 138 (1): 47–51. DOI: 10.1378/chest.09-2764.

2. Колчинская А.З., Цыганова Т.Н., Остапенко Л.А. Нормобарическая интервальная гипоксическая тренировка в медицине и спорте. Руководство для врачей. Москва: Медицина. 2003; 408.

3. Pierson D.J. Pathophysiology and clinical effects of chronic hypoxia. Respiratory care. 2000; 45 (1): 39–51.

4. Меерсон Ф.З. Адаптивная медицина: механизмы и защитные эффекты адаптации. Москва: Медицина. 1993; 331.

5. Ленинжер А. Биохимия. Молекулярные основы структуры и функции клетки. Москва: Мир. 1999; 390-422.

6. Зарубина И.В. Современные представления о патогенезе гипоксии и ее фармакологической коррекции. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2011; 9 (3): 31-48.

7. Ростегаева Д.А., Березина Н.А. Морфо-функциональные и гистологические особенности надпочечников крыс, получавших препарат «Мексидол». Актуальные направления научных исследований: от теории к практике. 2016; 2–1 (8): 92–94.

8. Сидоренко Г.И., Золотухина С.Ф., Комиссарова С.М., Петровская М.Е. Лечение сердечной недостаточности ишемического генеза с применением мексидола. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2011; 1: 77-83.

9. Рагулина В.А. Зависимость между антиоксидантным действием производных 3-гидроксипиридина и их влиянием на вазодилатирующую функцию эндотелия в условиях эндотелиальной дисфункции. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия Медицина. Фармация. 2012; 4 (123): 212–215.

10. Pries A.R., Secomb T.W. Blood flow in microvascular networks. Handbook of physiology microcirculation – AmsterdamTokyo. 2008: 3-36.

11. Jain K.K. Hypoxia. Textbook of Hyperbaric Medicine. Germany: Hogrefe & Huber Publishers. 2009; 6 (10): 37–46.

12. Арабова З.У., Шукуров Ф.А., Малышева Е.В., А.В. Гулин. Оценка параметров оксигенации в условиях высокогорья. Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. 2012; 17(4): 1282-1284.

13. Мамадалиева Н.И., Саатов Т.С., Хайбуллина З.Р., Умеров О.И. Влияние фармакокоррекции на активность ферментов защиты от активных форм кислорода в сердце при адаптации к гипоксии различной интенсивности и длительности. Вестник Новосибирского государственного педагогического университета. 2014; 1(17): 222-231.

14. Западнюк И.П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. Киев: Вища школа. 1983. 383 р.

15. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. OJEU L 276, 20 October 2010: 33.

16. Федорович А.А. Функциональное состояние регуляторных механизмов микроциркуляторного кровотока в норме и при артериальной гипертензии по данным лазерной допплеровской флоуметрии. Регионарное кровообращение и микроциркуляция.2010; 9 (1): 49–60.

17. Крупаткин А.И. Колебания кровотока - новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2014; 13 (1): 83–99.

18. Mahe G., Abraham P., Durand S. Laser method can also be used for endothelial function assessment in clinical practice. J. Atheroscler. Thromb. 2013; 20 (5): 512–513.

19. Москаленко С.В., Шахматов И.И., Вдовин В.М., Блажко А.А. Влияние гипоксической гипоксии и курсового приема мексидола на реакцию системы гемостаза при однократных физических нагрузках разной продолжительности. Бюллетень медицинской науки. 2021; 2(22): 99-104. DOI 10.31684/25418475_2021_2_99.

20. Gonzalez-Alonso J., Crandall C. G., Johnson J. M. The cardiovascular challenge of exercising in the heat. J. Physiol. 2008; 586(1): 45–53.

References:

1. Sabit R., Thomas P., Shale D.J., Collins P., Linnane S.J. The effects of hypoxia on markers of coagulation and systemic inflammation in patients with copd. Chest. 2010; 138 (1): 47–51. DOI: 10.1378/chest.09- 2764.

2. Kolchinskaya A.Z., Tsyganova T.N., Ostapenko L.A. Normobaric interval hypoxic training in medicine and sports: A guide for doctors. Moscow: Medicine. 2003. 408. (In Russ.).

3. Pierson D.J. Pathophysiology and clinical effects of chronic hypoxia. Respiratory care. 2000; 45 (1): 39–51.

4. Meerson F.Z. Adaptive medicine: mechanisms and protective effects of adaptation. Moscow: Medicine. 1993. 331. (In Russ.).

5. Leninger A. Biochemistry. Molecular foundations of cell structure and function Moscow: Mir. 1999: 390-422. (In Russ.).

6. Zarubina I.V. Modern ideas about the pathogenesis of hypoxia and its pharmacological correction. Reviews on clinical pharmacology and drug therapy. 2011; 9 (3): 31–48. (In Russ.).

7. Rostegaeva D.A., Berezina N.A. Morpho-functional and histological features of the adrenal glands of rats treated with the drug “Mexidol”. Current directions of scientific research: from theory to practice. 2016; 2–1 (8): 92–94. (In Russ.).

8. Sidorenko G.I., Zolotukhina S.F., Komissarova S.M., Petrovskaya M.E. Treatment of ischemic heart failure with the use of mexidol. Bulletin of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of Medical sciences. 2011; 1: 77-83. (In Russ.).

9. Ragulina V.A. The relationship between the antioxidant effect of 3-hydroxypyridine derivatives and their effect on the vasodilating function of the endothelium in conditions of endothelial dysfunction. Scientific Vedomosti. Medicine series. Pharmacy. 2012; 4 (123): 212–216. (In Russ.).

10. Pries A.R., Secomb T.W. Blood flow in microvascular networks. Handbook of physiology microcirculation – AmsterdamTokyo. 2008: 3-36.

11. Jain K.K. Hypoxia. Textbook of Hyperbaric Medicine. Germany: Hogrefe & Huber Publishers. 2009; 6 (10): 37–46.

12. Arabova Z.U., Shukurov F.A., Malysheva E.V., Gulin A.V. Evaluation of oxygenation parameters in high mountains. Bulletin of TSU. 2012; 17 (4): 1282-1284. (In Russ.)

13. Mamadalieva N.I., Saatov T.S., Khaibullina Z.R., Umerov O.I. Influence of pharmacorrection on the activity of enzymes protecting against reactive oxygen species in the heart during adaptation to hypoxia of different intensity and duration. The Novosibirsk State Pedagogical University Bulletin. 2014; (1): 222-231. (In Russ.)

14. Zapadnyuk I.P. Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment. Kiev: Vischa school. 1983. 383 p. (In Russ.)

15. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. OJEU L 276, 20 October 2010: 33.

16. Fedorovich A.A. Functional state of regulatory mechanisms of microcirculatory blood flow in normal and arterial hypertension according to laser Doppler flowmetry. Regional blood circulation and microcirculation. 2010; 9 (1): 49–60. (In Russ.)

17. Krupatkin A.I. Fluctuations of blood flow – a new diagnostic language in the study of microcirculation. Regional blood circulation and microcirculation. 2014; 13 (1): 83–99. (In Russ.)

18. Mahe G., Abraham P., Durand S. Laser method can also be used for endothelial function assessment in clinical practice. J. Atheroscler. Thromb. 2013; 20 (5): 512–513.

19. Moskalenko S.V., Shakhmatov I.I., Vdovin V.M., Blazhko A.A. Effect of hypoxic hypoxia and mexidol administration on hemostasis system response during single physical exercise of different duration. Bulletin of Medical Science. 2021; 2(22): 99-104. DOI 10.31684/25418475_2021_2_99.

20. Gonzalez-Alonso J., Crandall C. G., Johnson J. M. The cardiovascular challenge of exercising in the heat. J. Physiol. 2008; 586(1): 45–53.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Лисина Светлана Валерьевна, к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: +79059873308.
E-mail: sunrisemsv@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-8944-7380

Информация об авторах

Шахматов Игорь Ильич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: +7 (3852) 566928.
E-mail: iish59@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-0979-8560

Блажко Александр Александрович, к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: +7 (3852) 566928.
E-mail: blazhko_1990@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-2578-6858

Вдовин Вячеслав Михайлович, к.м.н., доцент, заведующий кафедрой патологической физиологии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656031, г. Барнаул, ул. Папанинцев, 126.
Тел.: +7 (3852) 241962.
E-mail: erytrab@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-4606-3627

Contact information

Corresponding author: Lisina Svetlana Valeryevna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Normal Physiology, Altai State Medical University, Barnaul.
656031, RF, Barnaul, Papanintsev str., 126.
Tel.: +79059873308. E-mail: sunrisemsv@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-8944-7380

Author information

Shakhmatov Igor Ilyich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Normal Physiology, Altai State Medical University, Barnaul.
656031, RF, Barnaul, Papanintsev str., 126.
Tel.: +7 (3852) 566928. E-mail: iish59@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-0979-8560

Blazhko Alexander Aleksandrovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Normal Physiology, Altai State Medical University, Barnaul.
656031, RF, Barnaul, Papanintsev str., 126.
Tel.: +7 (3852) 566928. E-mail: blazhko_1990@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-2578-6858

Vdovin Vyacheslav Mikhailovich, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Altai State Medical University, Barnaul.
656031, RF, Barnaul, Papanintsev str., 126.
Tel.: +7 (3852) 241962. E-mail: erytrab@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-4606-3627

Поступила в редакцию *26.09.2022*
Принята к публикации *19.10.2022*
Для цитирования: Лисина С.В., Шахматов И.И., Блажко А.А., Вдовин В.М. Состояние микроциркуляторного русла при однократной физической нагрузке по завершении предварительного сочетанного воздействия гипоксии и курсового приема антигипоксанта. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4 (28): 103-108.

Citation: Lisina S.V., Shakhmatov I.I., Blazhko A.A., Vdovin V.M. The state of the microcirculatory bed with a single severe degree after the development of the combined manifestation of hypoxia and the gradual intake of an antihypoxant. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4 (28): 103-108. (In Russ.).

УДК 615.324:612.433.018-092.4
DOI 10.31684/25418475-2022-4-109

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В КРОВИ КРЫС ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ЭКСТРАКТА ИЗ ПАНТОВ МАРАЛА «АКВАПАНТЫ»

[1]Томский НИИ Курортологии и физиотерапии ФМБА России, г. Томск
634009, РФ, г. Томск, ул. Р. Люксембург, д.1.
[2]Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)
656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40.

Авхименко В.А.[1], Абдулкина Н.Г.[1], Тонкошкурова А.В.[1], Жариков А.Ю.[2], Мазко О.Н.[2], Макарова О.Г.[2]

Резюме
Применение пантовых ванн способствует мобилизации адаптационных возможностей к физическим нагрузкам, в связи с чем они могут быть рекомендованы спортсменам. Для разработки конкретных схем применения нового экстракта пантов марала с целью адаптации спортсменов к высоким физическим нагрузкам и эффективного восстановления резервных возможностей организма представляет интерес изучить гормональные изменения в крови под влиянием экстракта в зависимости от различных его концентраций.
***Цель** исследования: изучить влияние курсового применения ванн на основе концентрата водного экстракта из пантов марала «Аквапанты» в трех различных концентрациях на уровень кальция, паратгормона, кальцитонина, тестостерона и на активность фосфодиэстеразы (ФДЭ) в крови крыс.*
***Материал и методы**. Эксперименты проведены на 40 аутбредных крысах-самцах сток Вистар, разделенных на 4 группы: контрольная группа (прием ванн с водой), подопытная группа-1 (прием ванн с 100% раствором экстракта «АкваПанты»), подопытная группа-2 (прием ванн с 75% раствором экстракта «АкваПанты»), подопытная группа-3 (прием ванн с 50% раствором экстракта «АкваПанты»). Ванны применялись ежедневно по 15 минут на протяжении 10 дней. По истечении 10 дней производился забор крови в объеме 5 мл из печеночного синуса наркотизированных крыс, а также хирургическим путем извлекали сердце. В крови определялись концентрация ионов кальция, паратгормона, кальцитонина, тестостерона. Уровень сфингомиелина фосфодиэстеразы-3 определялся в кардиомиоцитах.*
***Результаты и обсуждение.** Концентрация ионов кальция во всех трех подопытных группах увеличивалась относительно контроля: в 1,6 раза (100% экстракт), в 2,1 раза (75% экстракт), в 1,7 раза (50% экстракт). Концентрация паратгормона во всех трех подопытных группах также увеличивалась относительно контроля: в 3,8 раза (100% экстракт), в 3 раза (75% экстракт), в 1,5 раза (50% экстракт). Концентрация кальцитонина у крыс при применении 100% и 75% экстракта увеличивалась относительно контроля в 3,9 раза, при применении 50% экстракта в сравнении с контролем не изменялась. Уровень сфингомиелина фосфодиэстеразы-3 при применении 100% экстракта увеличивался в 2,4 раза, при применении 75% экстракта – увеличивался в 1,9 раза. При применении 50%, напротив, снижался в 1,6 раза.*
***Заключение**. При применении экстракта «АкваПанты» происходит стимуляция выработки паратгормона, тестостерона и адреналина (на что указывает рост активности ФДЭ в кардиомиоцитах), а интенсивность их выработки напрямую зависит от концентрации используемого экстракта.*
***Ключевые слова:** пантовые ванны, «АкваПанты», гормональные изменения, паратгормон, тестостерон, адреналин.*

HORMONAL CHANGES IN THE BLOOD OF RATS WHEN USING THE EXTRACT FROM MARAL ANTLERS «AQUAPANTY»

[1]Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy FMBA of Russia, Tomsk
634009, RF, Tomsk, R. Luxemburg st., 1.
[2]Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave. 40.

Avkhimenko V.A.[1], Abdulkina N.G.[1], Tonkoshkurova A.V.[1], Zharikov A.Yu.[2], Mazko O.N.[2], Makarova O.G.[2]

Abstract
Application of antler baths promotes the mobilization of adaptive possibilities to physical activity, in this connection they can be recommended to athletes. To develop concrete schemes of the application of a new extract of maral antler with the purpose of adaptation of athletes to high physical activity and effective restoration of reserve

possibilities of an organism, it is interesting to study hormonal changes in blood under the influence of the extract depending on its various concentrations. This study the influence of a course of application of baths on the basis of concentrate of water extract from red deer antler "Aquapanty" in three different concentrations on the level of calcium, parathormone, calcitonin, testosterone and on activity of phosphodiesterase (PDE) in the blood of rats.
Materials and methods. *Experiments were carried out on 40 outbred male Wistar rats divided into 4 groups: control group (bathing with water), experimental group-1 (bathing with 100% solution of "Aquapanty" extract), experimental group-2 (bathing with 75% solution of "Aquapanty" extract), experimental group-3 (bathing with 50% solution of "Aquapanty" extract). The baths were used daily for 15 min for 10 days. At the end of 10 days, blood was drawn in a volume of 5 ml from the liver sinus of anesthetized rats, as well as the heart was surgically extracted. Blood concentrations of calcium ions, parathormone, calcitonin, and testosterone were determined. The level of sphingomyelin phosphodiesterase-3 was determined in cardiomyocytes.*
Results and discussion. *The concentration of calcium ions in all three experimental groups increased relative to the control: 1.6-fold (100% extract), 2.1-fold (75% extract), 1.7-fold (50% extract). The concentration of parathormone in all three experimental groups also increased relative to control: 3.8-fold (100% extract), 3-fold (75% extract), 1.5-fold (50% extract). Calcitonin concentration in rats when using 100% and 75% extract increased relative to control: 3.9 times, when using 50% extract compared with control did not change. The level of sphingomyelin phosphodiesterase-3 increased 2.4-fold when 100% extract was used, and increased 1.9-fold when 75% extract was used. In contrast, when 50% was used, it decreased 1.6-fold.*
Conclusion. *At the application of extract "Aquapanty" there is a stimulation of production of parathormone, testosterone and adrenaline (as indicated by growth of PDE activity in cardiomyocytes), and the intensity of their production depends directly on the concentration of the extract used.*
Keywords: *antler baths, "Aquapanty", hormonal changes, parathormone, testosterone, adrenaline.*

Введение

Ранее было установлено, что при применении пантовых ванн происходит мобилизация адаптационных возможностей крыс к физическим нагрузкам [1,2]. Результаты этих исследований позволяют рекомендовать спортсменам использовать пантовые ванны в межсоревновательный период и в первые дни соревнований с целью ускорения реабилитации и восстановления резервных возможностей организма [1].

При разработке новых препаратов на основе продукции пантового оленеводства большое значение традиционно имеет технология экстракции. По современным представлениям, одним из наиболее эффективных методов является электроимпульсная экстракция, т.к. обеспечивает извлечение активных компонентов из животного материала путем избирательного растворения в экстрагенте (воде) без нагревания [3]. На основе такой технологии нами был получен новый водный электроимпульсный экстракт пантов марала, продемонстрировавший в экспериментах на мышах выраженное актопротекторное действие при энтеральном введении [4].

Это обосновывает перспективу использования данного экстракта в спортивной фармакологии. В то же время, для разработки конкретных схем применения нового экстракта пантов марала с целью адаптации спортсменов к высоким физическим нагрузкам и эффективного восстановления резервных возможностей организма представляет интерес изучить гормональные изменения в крови под влиянием экстракта в зависимости от различных его концентраций.

Цель исследования: изучить влияние курсового применения ванн на основе концентрата водного экстракта из пантов марала «Аквапанты» в трех различных концентрациях на уровень кальция, паратгормона, кальцитонина, тестостерона и на активность фосфодиэстеразы в крови крыс.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 40 аутбредных крысах-самцах сток Вистар возрастом 3-4 месяца и массой от 300 до 400 граммов. Животные были выращены в отделении генетики животных и человека Федерального исследовательского центра «Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения Российской академии наук (г. Новосибирск). Исследования на крысах проводили согласно Правилам надлежащей лабораторной практики (GLP), утвержденными Приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 23.08.2010г. №-708н и требованиям Федерального закона «О защите животных от жестокого обращения» от 01.09.1997г. На протяжении всего эксперимента для кормления крыс использовался стандартный лабораторный рацион.

Животные были разделены на 4 экспериментальные группы по 10 особей в каждой группе. В контрольной группе крысам осуществлялся ежедневный прием ванн с водой продолжительностью 15 минут на протяжении 10 дней. В подопытной группе-1 по аналогичной схеме применялся 100% раствор экстракта «АкваПанты», в подопытной группе-2 – 75% раствор экстракта «АкваПанты», в подопытной группе-3 – 50% раствор экстракта «АкваПанты». Объек-

том исследования являлся концентрат водного экстракта из пантов марала «Аквапанты». Жидкость красновато-бурого цвета со специфическим запахом и бурым осадком.

По истечении 10 дней опыта у крыс каждой группы проводили забор крови, а также хирургическим путем извлекали сердце.

Забор крови у экспериментальных животных, которые были предварительно наркотизированы препаратом «Телазол», осуществлялся после окончания цикла процедур с пантовыми ваннами. Кровь для проведения диагностических манипуляций в объеме 5 мл забиралась из печеночного синуса крыс в полистироловый градуированный шприц с широкой иглой, содержащий 0,11 М (3,8%) трехзамещенного 5,5-водного цитрата натрия (соотношение крови и цитрата - 9:1). Для получения плазмы крови производилось ее центрифугирование при комнатной температуре (+18… +25°С) в полистироловых градуированных пробирках с закручивающейся крышкой.

В полученной плазме крови определяли концентрацию ионов кальция, паратгормона, кальцитонина, тестостерона. Уровень сфингомиелина фосфодиэстеразы-3 (маркер активности фосфодиэстеразы-3) определяли в кардиомиоцитах.

Концентрацию ионов кальция измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе DIRUI CS-T240 (Китай) с применением набора реагентов «Кальций АС ДиаС» для количественного определения кальция методом с арсеназо III в сыворотке крови и моче (Россия). Концентрацию кальцитонина определяли методом ИФА с использованием набора CEA472Ra (Cloud-Clone Corp., США). Концентрацию паратгормона определяли методом ИФА с использованием набора CEA866Ra (Cloud-Clone Corp., США). Концентрацию тестостерона определяли методом ИФА с использованием набора HEA458Ge (Cloud-Clone Corp., США). Концентрацию сфингомиелина фосфодиэстеразы 3 (SMPD3) определяли методом ИФА с использованием набора SEG163Ra (Cloud-Clone Corp., США).

Статистическую обработку проводили с помощью программы «Statistica for Windows 12.0». Рассчитывали медиану и интерквартильный размах Me (25%; 75%) для выявления статистической значимости различий использовали непараметрические критерии, а именно: для зависимых показателей внутри групп использовали непараметрический критерий Вилкоксона, для оценки межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Манна-Уитни [5].

Результаты и обсуждение

В результате проведенных экспериментов установлено, что во всех трех подопытных группах происходило статистически значимое увеличение концентрации ионов кальция в крови крыс относительно уровня контрольной группы: в подопытной группе 1 – в 1,6 раза, в подопытной группе 2 – в 2,1 раза, в подопытной группе 3 – в 1,7 раза (табл. 1).

Таблица 1

Показатели концентрации кальция, паратгормона и кальцитонина в крови крыс контрольной и подопытных групп

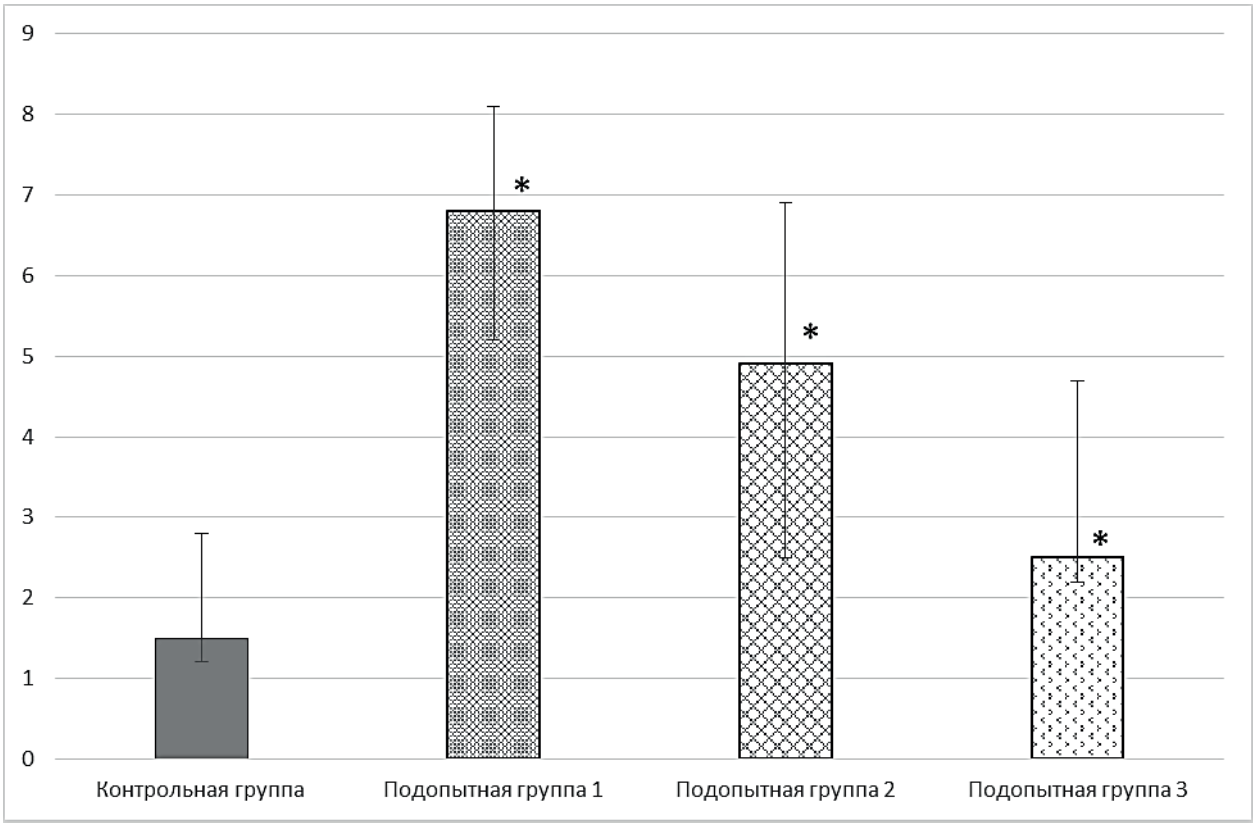
Группа	Кальций, ммоль/л	Паратгормон, нг/мл	Кальцитонин, нг/мл
Контрольная (вода)	0,44 (0,39; 0,63)	0,04 (0,03; 0,05)	0,07 (0,04; 0,09
Подопытная группа 1	0,70 (0,56; 0,95) p=0,031	0,15 (0,12; 0,16) p< 0,001	0,27 (0,20; 0,32) p=0,003
Подопытная группа 2	0,90 (0,86; 0,99) p=0,001	0,12 (0,08; 0,21) p< 0,001	0,27 (0,18; 0,38) p=0,003
Подопытная группа 3	0,74 (0,68; 0,88) p=0,004	0,06 (0,06; 0,08) p=0,006	0,05 (0,04; 0,08)

Кроме того, как следует из таблицы 1, в подопытной группе 1 наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации в крови крыс паратгормона в 3,8 раза по сравнению с контрольной группой. Аналогичная в целом картина наблюдалась и в подопытных группах 2 и 3: увеличение концентрации паратгормона относительно контроля в 3 и 1,5 раза соответственно.

На этом фоне отмечались схожие по характеру изменения концентрации кальцитонина в крови: в подопытных группах 1 и 2 – рост от-

носительно контрольной группы в 3,9 раза, в подопытной группе 3 – отсутствие статистически значимых изменений в сравнении с контролем.

При изучении влияния курсового применения ванн экстракта «АкваПанты» на уровень тестостерона в крови было установлено, что после 10-дневного курса применения изучаемого экстракта в подопытной группе 1 уровень тестостерона в крови превышал таковой у контрольных крыс в 4,5 раза: 6,8 (5,2;8,1) нг/мл против 1,5 (1,2;2,8) нг/мл соответственно (p<0,001) (рис.1).



Примечание: По горизонтальной оси – название экспериментальных групп. По вертикальной оси – значение показателя (нг/мл). Звездочкой обозначены статистически значимые различия в подопытных группах по сравнению с контрольной группой.

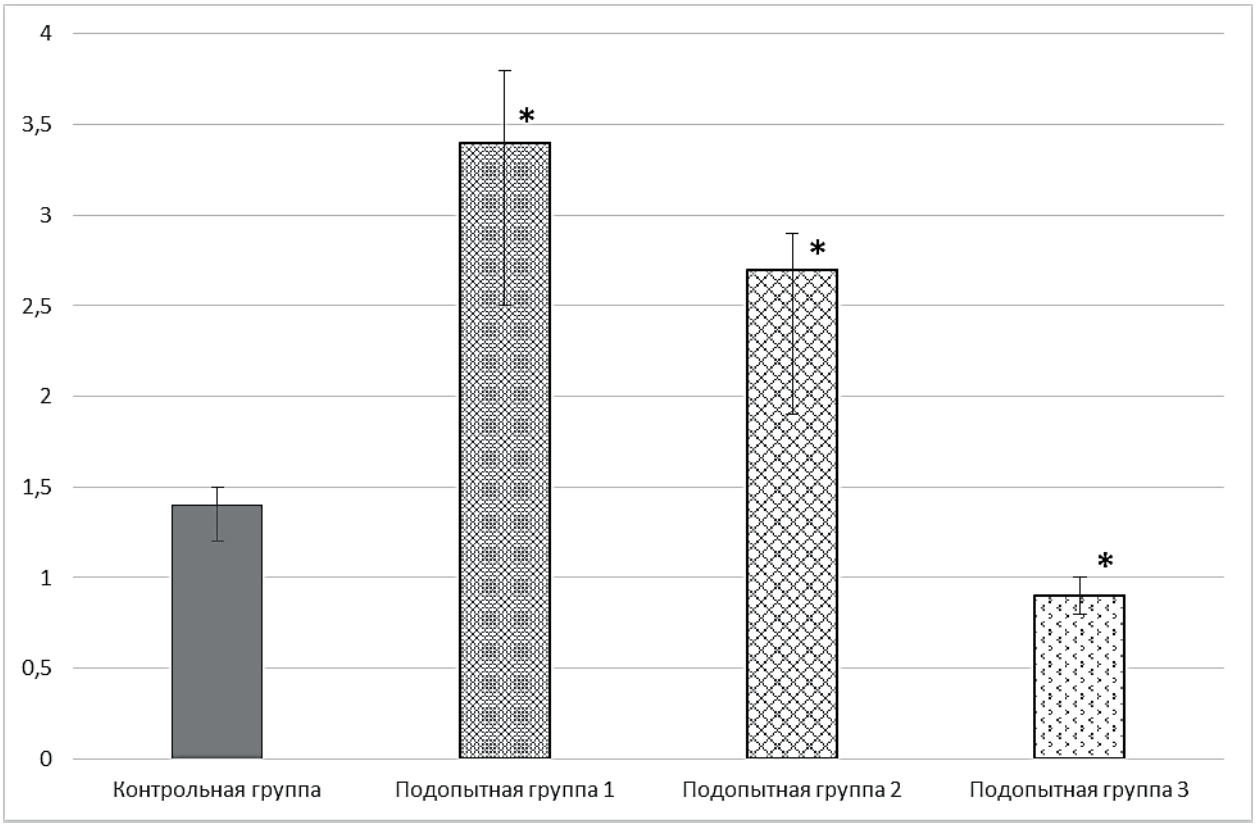
Рисунок 1. Сравнение концентрации тестостерона в крови крыс контрольной группы и подопытных групп

В подопытной группе 2 величина описываемого показателя была выше, чем в контроле в 3,3 раза (p=0,011) и равнялась 4,9 (2,5;6,9) нг/мл. В подопытной группе 3 концентрация тестостерона в крови крыс превосходила уровень контрольной группы в 1,7 раза (p=0,045), составив 2,5 (2,2;4,7) нг/мл (рис.1).

При изучении влияния курсового применения ванн экстракта «АкваПанты» на уровень фосфодиэстеразы-3 в кардиомиоцитах установлено, что в кардиомиоцитах крыс контрольной группы он составил 1,4 (1,2;1,5) нг/мл (рис. 2). При этом в подопытной группе 1, где применялся 100%-ный экстракт «АкваПанты», величина описываемого показателя статистически значимо увеличилась относительно контроля в 2,4 раза и равнялась 3,4 (2,5;3,8) нг/мл (p<0,001). В подопытной группе 2 концентрация ФДЭ аналогично статистически значимо возрастала: в 1,9 раза до 2,7 (1,9;2,9) нг/мл (p<0,001). В то же время, в подопытной группе 3 уровень ФДЭ, напротив, статистически значимо снижался относительно контрольной группы в 1,6 раза и равнялся 0,9 (0,8;1,0) нг/мл (p<0,001).

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что применение ванн экстракта «АкваПанты» вызывает у крыс существенные гормональные изменения. Установлено, что в концентрации 100% и 75% изучаемый экстракт при наружном применении вызывал значительный рост концентрации ионов кальция в крови крыс, что сопровождалось столь же значительным увеличением секреции паратгормона и кальцитонина. Применение экстракта в концентрации 50% сопровождалось сопоставимым ростом концентрации в крови ионов кальция, однако при этом увеличение секреции паратгормона было значительно менее выражено, а уровень кальцитонина не изменялся вовсе. Учитывая хорошо известную биологическую роль указанных гормонов, можно предположить, что применение экстракта «АкваПанты» во всех трех изученных концентрациях вызывает стимуляцию секреции па-

ратгормона, что приводит к росту плазменной концентрации кальция. Сопутствующее повышение продукции кальцитонина при применении экстракта в высоких концентрациях, по-видимому, носит компенсаторный характер и направлено на нормализацию параметров кальциевого обмена в организме [6].



Примечание: По горизонтальной оси – название экспериментальных групп. По вертикальной оси – значение показателя (нг/мл). Звездочкой обозначены статистически значимые различия в подопытных группах по сравнению с контрольной группой.

Рисунок 2. Сравнение концентрации фосфодиэстеразы-3 в кардиомиоцитах крыс контрольной группы и подопытных групп

Параллельно было установлено, что применение экстракта «АкваПанты» во всех трех изученных концентрациях сопровождается существенным увеличением концентрации тестостерона в крови крыс в прямой зависимости от увеличения концентрации экстракта.

Результаты изучения влияния экстракта «АкваПанты» на активность фосфодиэстеразы (ФДЭ) в миокарде крыс показали следующее. В концентрациях 100% и 75% наблюдался статистически значимый рост содержания ФДЭ в кардиомиоцитах, в концентрации 50% – напротив, снижение. Как известно, фосфодиэстераза инактивирует молекулы цАМФ, что предотвращает патологически избыточную стимуляцию клеток. При этом активность ФДЭ определяется концентрацией субстрата, поэтому активность ФДЭ возрастает при высокой концентрации цАМФ, в то время как при низких концентрациях вторичных посредников ФДЭ остаются неактивными [7]. Зафиксированные в нашем исследовании изменения активности ФДЭ можно расценивать как компенсаторную реакцию на активацию аденилатциклазного сигнального пути в клетках миокарда, вызванную накоплением адреналина под влиянием изучаемого экстракта и стимуляцией β_1-адренорецепторов на мембране кардиомиоцитов.

Таким образом, следует заключить, что при применении экстракта «АкваПанты» происходит стимуляция выработки паратгормона, тестостерона и адреналина, а интенсивность их выработки напрямую зависит от концентрации используемого экстракта. Полученные результаты обосновывают перспективу дальнейших исследований с целью разработки конкретных схем применения экстракта «АкваПанты» в спортивной фармакологии для адаптации к высоким физическим нагрузкам и эффективного восстановления резервных возможностей организма.

Заключение

При применении экстракта «АкваПанты» происходит стимуляция выработки паратгормона, тестостерона и адреналина (на что указы-

вает рост активности ФДЭ в кардиомиоцитах), а интенсивность их выработки напрямую зависит от концентрации используемого экстракта.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Гостюхина А.А., Жукова О.Б., Замощина Т.А., Зайцев К.В. Мобилизирующее воздействие пантовых ванн на адаптационные возможности крыс к физическим нагрузкам. Курортная медицина. 2015; (1): 18-22.

2. Гостюхина А.А., Замощина Т.А., Зайцев К.В., Жукова О.Б., Зайцев А.А., Абдулкина Н.Г. Влияние курсового применения пантовых ванн на адаптивные реакции организма крыс с хронической физической нагрузкой. Современные вопросы биомедицины. 2018; 2(1(2)): 7.

3. Евсеева С.Б., Сысуев Е.Б. Экстракты растительного сырья как компоненты косметических и наружных лекарственных средств: ассортимента продукции, особенности получения (обзор). Фармация и фармакология. 2016; 4(3): 4-37.

4. Смирнова И.Н., Тонкошкурова А.В., Гостюхина А.А., Антипова И.И., Тицкая Е.В., Авхименко В.А., Абдулкина Н.Г., Мотов В.С., Уфандеев А.А., Стрелкова Е.Н., Мациевский А.М., Салчак М.А. Влияние курсового приема водного электроимпульсного экстракта пантов марала на двигательную активность и моторно-координационные функции мышей стока BALB/C. Курортная медицина. 2021; (4): 71-77.

5. Хафазиянова Р.Х., Бурыкин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина. 2006: 374 с.

6. Архипова Н.Н. Роль тиреокальцитонина и паратиреоидного гормона в сохранении фосфатно-кальциевого гомеостаза. Практическая медицина. 2008; 3(27): 25-27.

7. Архипов В.В. Клиническая фармакология ингибиторов фосфодиэстеразы. Практическая пульмонология. 2014; (3): 35-43.

References

1. Gostyukhina A.A., Zhukova O.B., Zamoshchina T.A., Zaitsev K.V. Mobilizing effect of antler baths on the adaptive capacity of rats to physical activity. Spa medicine. 2015; (1): 18-22. (In Russ.)

2. Gostyukhina A.A., Zamoshchina T.A., Zaitsev K.V., Zhukova O.B., Zaitsev A.A., Abdulkina N.G. Effect of course application of antler baths on the adaptive responses of the body of rats with chronic physical exertion. Modern issues of biomedicine. 2018; 2(1(2)): 7. (In Russ.)

3. Evseeva S.B., Sysuev E.B. Extracts of plant raw materials as components of cosmetic and external medicines: product range, features of receipt (review). Pharmacy and pharmacology. 2016; 4(3): 4-37. (In Russ.)

4. Smirnova I.N., Tonkoshkurova A.V., Gostyukhina A.A., Antipova A.I., Titskaya E.V., Avkhimenko V.A., Abdulkina N.G., Motov V.S., Ufandeev A.A., Strelkova E.N., Matsievsky A.M., Salchak M.A. Influence of a course of reception of an aqueous electro-pulsed extract of maral antlers on motor activity and motor-coordination functions of BALB/C mice stock. Spa Medicine. 2021; (4): 71-77. (In Russ.)

5. Khafazianova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. Kazan: Medicine. 2006: 374 c. (In Russ.)

6. Arkhipova N.N. The role of thyrocalcitonin and parathyroid hormone in the preservation of phosphate-calcium homeostasis. Practical Medicine. 2008; 3(27): 25-27. (In Russ.)

7. Arkhipov V.V. Clinical pharmacology of phosphodiesterase inhibitors. Practical pulmonology. 2014; (3): 35-43.1. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., доцент, заведующий кафедрой фармакологии имени профессора В.М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.
E-mail: zharikov_a_y@mail.ru
http://orcid.org/0000-0003-4884-220X

Информация об авторах

Авхименко Виктор Александрович, к.м.н., главный научный сотрудник отдела санаторно-курортного лечения и медицинской реабилитации Томского НИИКиФ ФФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России.
E-mail: AvhimenkoVA@med.tomsk.ru
http://orcid.org/0000-0002-2178-601X

Абдулкина Наталья Геннадьевна, д.м.н., заместитель директора по науке Томского НИИКиФ ФФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России.
E-mail: nauka@niikf.tomsk.ru
http://orcid.org/0000-0001-8965-8703

Тонкошкурова Анна Владимировна, к.м.н., старший научный сотрудник терапевтического отделения Томского НИИКиФ ФФГБУ ФНКЦ МРиК ФМБА России, г. Томск
E-mail: annatonkoshkurova@gmail.com;
http://orcid.org/0000-0001-9260-0596

Мазко Олеся Николаевна, к.б.н., директор института фармации, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
E-mail: olesia.mazko@yandex.ru

http://orcid.org/0000-0001-7299-4516

Макарова Олеся Геннадьевна, к. фарм.н., доцент кафедры фармакологии им. профессора В.М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
E-mail: olesia552@mail.ru
http://orcid.org/0000-0001-7771-9468

Contact information
Corresponding author: Zharikov Alexander Yurievich, Dr. Sci. (Biol.), Associate Professor, Head of Pharmacology Department named after Professor V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University, Barnaul
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenin Ave. 40.
E-mail: zharikov_a_y@mail.ru
ORCID 0000-0003-4884-220X

Author information
Avkhimenko Victor Aleksandrovich, Cand. Sci. (Med.), Chief Scientific Associate, Department of Sanatorium Treatment and Medical Rehabilitation, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy FMBA of Russia, Tomsk
E-mail: AvhimenkoVA@med.tomsk.ru
http://orcid.org/0000-0002-2178-601X

Abdulkina Natalya Gennadyevna, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Science, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy FMBA of Russia, Tomsk.
E-mail: nauka@niikf.tomsk.ru
http://orcid.org/0000-0001-8965-8703

Tonkoshkurova Anna Vladimirovna, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of the Therapeutic Department, Tomsk Research Institute of Balneology and Physiotherapy FMBA of Russia, Tomsk
E-mail: annatonkoshkurova@gmail.com
http://orcid.org/0000-0001-9260-0596

Mazko Olesya Nikolaevna, Cand. Sci. (Biol.), Director of the Institute of Pharmacy, Altai State Medical University, Barnaul
E-mail: olesia.mazko@yandex.ru
http://orcid.org/0000-0001-7299-4516

Makarova Olesya Gennadyevna, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor V.M. Brukhanov Pharmacology Department, Altai State Medical University, Barnaul
E-mail: olesia552@mail.ru
http://orcid.org/0000-0001-7771-9468

Поступила в редакцию *14.10.2022*
Принята к публикации *07.11.2022*

Для цитирования: Авхименко В.А., Абдулкина Н.Г., Тонкошкурова А.В., Жариков А.Ю., Мазко О.Н., Макарова О.Г. Гормональные изменения в крови крыс при применении экстракта из пантов марала «Аквапанты». *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 109-115.

Citation: Avkhimenko V.A., Abdulkina N.G., Tonkoshkurova A.V., Zharikov A.Yu., Mazko O.N., Makarova O.G. Hormonal changes in the blood of rats when using the extract from maral antlers «Aquapanty». *Bulletin of Medical Science*. 2022; 4(28): 109-115. (In Russ.)

УДК 616-006.448:616.988
DOI 10.31684/25418475-2022-4-116

COVID-19 ИНФЕКЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ (ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ)

[1]Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск (КрасГМУ)
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, зд. 1
[2]КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3а

Галанин В.В.[1,2], Демко И.В.[1,2], Бахтина В.И.[1,2], Гордо А.А.[1], Белоногов Д.В.[1], Кочергина Е.С.[1]

Резюме
Распространение коронавирусной инфекции COVID-19 привело к значительному увеличению заболеваемости и смертности людей по всему миру. Пациенты с гемобластозами, в особенности пациенты с множественной миеломой, характеризуются большим риском тяжелых осложнений и высокой частотой неблагоприятных исходов COVID-19. Данная статья представляет собой обзор литературы, акцентированный на поиск факторов риска неблагоприятного исхода COVID-19 инфекции у пациентов с множественной миеломой. В настоящем обзоре рассмотрены современные сведения о причинах прогрессирования инфекционного процесса у больных множественной миеломой, а также последние литературные данные о возможных факторах неблагоприятного прогноза COVID-19 инфекции при множественной миеломе.
Ключевые слова: *коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV, множественная миелома, инфекция, исход.*

COVID-19 INFECTION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA (REVIEW ARTICLE)

[1]Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk (KrasSMU)
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St. 1
[2]Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka St., 3

Galanin V.V.[1,2], Demko I.V.[1,2], Bakhtina V.I.[1,2], Gordo A.A.[1], Belonogov D.V.[1], Kochergina E.S.[1]

Resume
Spread of coronavirus infection COVID-19 entail to extremely high rate of morbidity and mortality people around the world. Blood cancer patients, especially patients with multiple myeloma have higher risk of severe complications and worse outcomes COVID-19 infection compared with the general population. This article presents is a review of recent literature focused on the search for risk factors were associated with adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with multiple myeloma. This article reviews current information about causes of progression infection in patients with multiple myeloma and modern literature data about risk factors which would be with adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with multiple myeloma.
Key words: *coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV, multiple myeloma, infection, outcome.*

Введение

Множественная миелома (ММ) – это В-клеточная злокачественная опухоль, морфологическим субстратом которой являются плазматические клетки, продуцирующие моноклональный иммуноглобулин [1]. Согласно данным Европейского общества онкологов (ESMO) - ММ является вторым по распространенности онкогематологическим заболеванием и составляет от 1 – 1.8% всех случаев злокачественных новообразований (ЗНО) [2]. Нарушение выработки нормальных иммуноглобулинов при избыточной секреции моноклонального компонента (М-градиента) приводит к серьезному нарушению гуморального иммунитета. Кроме того, у пациентов с ММ наблюдается дисфункция клеточного иммунитета за счет снижения содержания CD4-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), угнетения фагоцитарной функции нейтрофилов и нарушения продукции цитокинов [3]; этот сложный сбой механизмов иммунологического надзора делает пациентов с ММ очень восприимчивыми к вирусным и бактериальным инфекциям [4]. Согласно данным крупных рандомизированных исследований, смертность от инфекционных ос-

ложнений при ММ составляет от 20 – 50% [5, 6], что указывает на чрезвычайную актуальность данной проблемы. В свою очередь, повышенная восприимчивость к инфекциям у пациентов с ММ является результатом взаимодействия трех основных факторов – варианта противоопухолевой терапии, возраста пациента и осложнений, напрямую связанных с воздействием опухоли на организм больного [4, 6-9].

В декабре 2019 г. все мировое медицинское сообщество столкнулось с новым вызовом – пандемия коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV2. Клинические проявления COVID-19 инфекции неспецифичны и могут варьировать от бессимптомного течения до распространенных вирусных пневмоний и смерти [10]. Основными клинико-лабораторными маркерами тяжелого течения новой коронавирусной инфекции являются одышка, лихорадка, снижение сатурации кислорода, нейтрофилез и лимфопения [11]. Наиболее грозными осложнениями коронавирусной инфекции, помимо тяжелых пневмоний, являются острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), сепсис, септический шок и т.п. [12, 13].

Еще в самом начале пандемии китайскими исследователями были установлены определенные особенности течения COVID-19 у разных групп пациентов в зависимости от их исходного состояния и коморбидного фона. Наиболее высокая частота осложнений и смертельных исходов была зафиксирована у пациентов с онкогематологической патологией, раком легких, или терминальной стадией онкологии какой-либо локализации, сопровождающейся метастазированием [14].

В частности, сообщалось о высокой частоте неблагоприятных исходов и госпитализаций по поводу COVID-19 у пациентов, имеющих в анамнезе ММ. Для этой группы были характерны – длительное стационарное лечение, частое развитие осложнений, исходный иммунодефицит, отсутствие данных о необходимости программной иммунохимиотерапии в текущих эпидемиологических условиях. Все перечисленное способствовало пересмотру прежних подходов к терапии и мониторингу ММ, а также поиску адекватных предикторов неблагоприятного исхода COVID-19 в данной группе пациентов.

В настоящем обзоре рассмотрены современные представления об особенностях инфекционных осложнений у пациентов с ММ в контексте пандемии COVID-19, представлены данные о факторах риска неблагоприятного исхода.

Факторы риска развития инфекций при множественной миеломе

Как уже было сказано выше, инфекция является основной причиной смерти у больных с множественной миеломой. Так, согласно данным опубликованного онкологического регистра Швеции (от 2015 г.), включающего в себя 9253 пациента с диагностированной ММ в период с 1988 по 2004 гг. — бактериальные инфекции у пациентов с ММ составили 87% от общего числа осложнений, а вероятность их возникновения в 7 раз выше, чем в контрольной группе. Риск возникновения вирусных инфекций в исследуемой группе также оказался выше, чем в группе контроля — в 18 раз в течение первого года, и в 11 раз в течение всего периода наблюдения. Медиана наблюдения (в годах) составила 2,6 для больных ММ и 7,4 для контрольной группы. Считаем необходимым упомянуть, что особенно возросла частота тяжелых инфекций. Так у больных ММ в 7,7 раз чаще регистрировались пневмонии, в 15,6 раз чаще был диагностирован сепсис [4]. Согласно данным отечественной литературы, частота инфекций у больных de novo ММ в период проведения 1-го курса ПХТ составляет 49,5%. Среди наиболее распространенных из них — пневмонии (62,3%), инфекции мочевыводящих путей (27,3%) и герпесвирусные инфекции (24,7%) [15].

Повышенная восприимчивость организма пациента с ММ к инфекции, вероятно, является результатом взаимодействия противоопухолевой терапии и осложнений, связанных с возрастом больного и патогенезом опухоли [8].

Вторичный иммунодефицит у пациентов с впервые установленным диагнозом множественной миеломы в период до индукции химиотерапии, обусловлен следующими компонентами [9, 16, 17]:

- Гипогаммаглобулинемией, вызванной избытком моноклонального парапротеина и ингибированием поликлональных В-лимфоцитов плазматическими клетками ММ;

- Лимфопенией, в результате пролиферации опухолевых клеток в костном мозге, препятствующей нормальному кроветворению, что и определяет снижение продукции функционально активных лимфоцитов;

- Регуляторные нарушения Т-клеток (снижение активности Т-хелперов и повышение активности Т-супрессоров - инверсия соотношения CD4:CD8);

- Нарушение функции дендритных клеток и естественных киллеров;

- Изменения со стороны контрольных иммунных точек, в частности, CTLA-4 и PD-1.

Некоторые исследователи считают, что повышение уровня экспрессии ингибиторных сигнальных молекул, в частности гликопротеинового рецептора запрограммированной гибели (PD-1), может служить в качестве маркера степени тяжести инфекции, а подавление контрольных точек может в значительной степени облегчить течение сепсиса и септического шока, вызванного COVID-19 [18]. Эти данные пред-

ставляют особенный интерес в группе больных ММ, однако в настоящее время имеют исключительно теоретический характер и могут быть перспективным направлением для дальнейшего изучения.

В последние годы в литературе появляется все больше данных о роли иммунохимиопрепаратов в развитии инфекционных заболеваний. Несмотря на увеличение общей выживаемости больных благодаря применению новых лекарственных средств, на примере крупных популяционных исследований становится понятно, что в последнее десятилетие также отмечается рост числа инфекций и расширение спектра возбудителей. Blimark с соавт. [4] сообщает, что частота инфекционных осложнений особенно возросла в когорте молодых пациентов, что может быть объяснено применением новых терапевтических агентов и интенсификацией лечения; сходные результаты были получены в других группах [8, 19]. Однако не все крупные исследования согласуются с данным утверждением, и некоторые группы не смогли продемонстрировать повышенный риск инфекций при применении иммуномодуляторов (Леналидомид, Талидомид) и ингибиторов протеосом (Бортезомиб) [6, 20]. Поэтому вопрос о том, изменились ли частота и тип инфекций с момента появления новых агентов, все еще остается предметом дискуссий.

Ниже приведена адаптированная таблица, где перечислены наиболее изученные лекарственные препараты, применяемые в терапии ММ, с указанием их влияния на риск развития инфекции и кратким описанием ключевых механизмов. За основу мы взяли таблицу из обзорной статьи итальянской группы исследователей A. Aleggra et all., дополнив ее актуальной информацией [8, 16, 21]:

Таблица 1

Иммунохимиопрепараты, используемые в лечении ММ и их связь с риском развития инфекционного процесса

Используемый препарат	Риск развития инфекции	Механизм
Дексаметазон	Повышается	Снижение клеточного иммунитета
Талидомид	Не изменяется	-
Леналидомид	Повышается	Нейтропения
Бортезомиб	Повышается	Нейтропения, уменьшение роста Т-клеток, супрессия и дисфункция дендритных и NK-клеток, изменение продукции цитокинов
Бифосфонаты	Повышается	Нарушение функции нейтрофилов
Моноклональные CD38+ антитела (Даратумумаб)	Повышается	Уменьшение количества NK-клеток и иммуносупрессивных регуляторных Т-клеток

Продолжаются исследования более современных поколений таргетных препаратов и моноклональных антител. В настоящее время информации недостаточно, чтобы сделать однозначные выводы. Тем не менее уже появляются первые публикации, где на примере терапии с применением Карфилозомиба и комбинаций Помалидомид+Даратумумаб продемонстрировано, что несмотря на высокую эффективность терапии опухоли и увеличение общей выживаемости пациентов, риск возникновения инфекции остается по-прежнему высоким, а состав возбудителей за последние годы претерпел значительные изменения [20, 22].

У пациентов ММ имеется ряд различных органных дисфункций и осложнений, вызванных иммунохимиотерапией, которые повышают риск развития инфекции [6, 23, 24]:

- почечная недостаточность, как следствие почечного повреждения в результате воздействия моноклональных иммуноглобулинов, гиперкальциемии, тумор-лизис синдрома и др.);
- спинальная травма, в результате патологического перелома одного или нескольких позвонков;
- тяжелые поражения слизистых оболочек на фоне проводимой химио- и/или лучевой терапии, или вследствие реакции «трансплантат против хозяина»;
- гипергликемия, на фоне применения дексаметазона;
- трансфузионная перегрузка железом;

- мультисистемное поражение органов, в результате «отложения» моноклональных иммуноглобулинов (AL-амилоидоз, болезнь отложений легких цепей и др.).

Не стоить забывать, что ММ – болезнь пожилых людей с медианой возраста 70 лет [25, 26]. В данной возрастной группе отмечается закономерное снижение функции всех органов и систем с развитием старческой астении, различных гериатрических синдромов, когнитивных нарушений и т.п., что также может увеличить риск инфекции [6].

Особенности течения COVID-19 у пациентов с ММ

Пациенты с ММ представляют собой уязвимую группу населения с высоким риском госпитализации и смерти в случае инфицирования COVID-19 [14, 25, 27].

W. Liang с соавт. первыми сообщили о том, что пациенты с онкологией не только имели более высокий риск развития атипичной пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV2, но также демонстрировали повышенный риск серьезных клинических событий (госпитализация в отделение интенсивной терапии, необходимость инвазивной вентиляции легких или смерть). Это в первую очередь связывали с исходной иммуносупрессией, проводимой химиотерапией и оперативным вмешательством по поводу опухоли [28].

Также вскоре при более детальном изучении выяснилось, что даже в группе онкологических больных можно выделить определенные нозологии, характеризующиеся более неблагоприятным течением инфекции. Так из анализа ретроспективных данных онкобольных, получавших лечение по поводу COVID-19 в госпиталях провинции Хубэй, было обнаружено, что пациенты с гематологическими злокачественными новообразованиями и метастатическими солидными опухолями имели относительно высокий риск развития тяжелых симптомов (66,67%) и смертности (34,29%) [28, 29].

Во время пандемии COVID-19 многие системы здравоохранения, в том числе и в странах с высоким уровнем оказания медицинской помощи, оказались перегружены, что привело к отсутствию внимания к другим патологиям, которые требуют высокоспециализированных диагностических и терапевтических инструментов. Группа исследователей Martinez-Lopez с соавт. представила данные анализа уровня заболеваемости ММ в разных странах мира, согласно которым во время пандемии COVID-19 количество новых случаев впервые выявленной ММ уменьшилось на 15% (сравнивались показатели за 2020 и 2019 гг.), а также снизилась выживаемость пациентов с ранее установленным диагнозом ММ. Тем самым испанские коллеги сделали вывод, что многие случаи опухолевой патологии не были вовремя диагностированы, либо пациенты умерли из-за серьезных последствий изменения работы системы здравоохранения [14]. Кроме того, прирост избыточной смертности в 2020 г. в популяции ММ был значимо выше, чем в популяции без онкологии [30]. Это отражает воздействие пандемии COVID-19 на выживаемость пациентов с ММ.

Показатели смертности пациентов с ММ от инфекции COVID-19 варьируются в широких пределах — от 24 до 55% [14, 27, 31, 32]. Так, например, согласно результатам испанских ученых, смертность у пациентов с ММ в исходе COVID-19 инфекции составила 34%, против 23% у пациентов того же возраста и пола без ММ [14]. По данным французской группы исследователей — общая смертность у всех госпитализированных пациентов по поводу COVID-19 инфекции составляет 16%, что значительно ниже, чем в группе больных ММ — 39% [33]. Таким образом, смертность у пациентов с ММ значительно выше, чем в группе пациентов без онкопатологии. Описанные здесь различия между разными странами отражают, по крайней мере частично, различные методы диагностики и лечения, а также ресурсы, доступные и используемые для лечения COVID-19 в разгар пандемии.

Прямые исследования, указывающие на повышенную восприимчивость пациентов с онкозаболеваниями, не проводились. Тем не менее, имеются сообщения, подтверждающие статистически значимо высокий риск выявления COVID-19 инфекции в этой группе больных, что может быть связано как с более частым взаимодействием пациентов с медицинскими учреждениями (риск инфекции, связанный с оказанием медицинской помощи), так и в связи с опухолевым заболеванием [34]. Эти же данные были подтверждены отдельно в группе ММ [30].

В проанализированных нами публикациях многие факторы риска неблагоприятного исхода COVID-19, характерные для общей популяции, являлись статистически значимыми и для больных с ММ.

Мужской пол показал себя как независимый фактор неблагоприятного исхода как в общей популяции [35], так и для пациентов с ММ [14, 36]. Однако часть исследователей сообщают, что не смогли получить подтверждение этим данным, в том числе на довольно больших выборках пациентов [31, 37].

Такой известный предиктор неблагоприятного исхода COVID-19, как пожилой возраст пациента (старше 60-65 лет), также был подтвержден в группе ММ [14, 31, 36, 38, 39]. Более того, в одной из работ была продемонстрирована взаимосвязь между увеличением возраста больного с ММ и возрастанием риска неблагоприятного исхода инфекции COVID-19: оценочная вероятность госпитальной летальности у паци-

ентов с ММ в возрасте 40, 60 и 80 лет составляет 17,8%, 31,4% и 49,3% соответственно [32].

Имеются данные о более высокой смертности среди лиц негроидного и латиноамериканского происхождения [36, 38, 40, 41].

Клинические проявления инфекции, вызванной SARS-CoV2, крайне разнообразны. В одном из исследований при сравнении группы онкологических больных с общей популяцией - симптомы общей слабости, утомляемости и одышки чаще встречаются в первой группе [42], вероятно, это в большей степени обусловлено проявлениями основного заболевания, чем особенностями клиники коронавирусной инфекции у онкобольных.

Изменения определенных лабораторных показателей: лимфопения, высокий уровень С-реактивного белка (СРБ), ферритина, Д-димера, интерлейкина-6 (ИЛ-6), доказано ассоциированы с риском развития неблагоприятных событий (госпитализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), искусственная вентиляция легких или смерть) [27]. Повышение уровня вышеперечисленных лабораторных маркеров были более распространены у пациентов с ММ по сравнению с неонкологическими пациентами [14].

Патогенез ММ приводит к подавлению адаптивной иммунной системы и снижению продукции иммуноглобулинов, что в 85-90% случаев приводит к гипогаммаглобулинемии различной степени тяжести, часто именуемые в зарубежной литературе как «иммунопарез» [43, 44]. Гипогаммаглобулинемия прочно закрепилась в практике врачей-онкогематологов как потенциальный фактор повышенной восприимчивости пациента к развитию тяжелых инфекций, и потенциально должна была стать фактором риска неблагоприятного прогноза у пациентов с ММ в период заболевания COVID-19 инфекцией. Тем не менее данные относительно роли иммунопареза в исходе заболевания противоречивы: от полного отсутствия взаимосвязи между выраженностью гипогаммаглобулинемии и риском смерти, до увеличения риска неблагоприятного исхода в случае глубокой гипогаммаглобулинемии (менее 400 мг/дл) [27, 31, 36]. На сегодняшний день неизвестно, предрасполагает ли иммуносупрессивное состояние онкологических больных к тяжелому заболеванию COVID-19, или же наоборот снижение иммунного ответа может снизить риск полиорганных осложнений.

В большинстве исследований неблагоприятный исход инфекции COVID-19 был связан с сопутствующими заболеваниями, в том числе у пациентов с онкологией и ММ; однако типы сопутствующих заболеваний были переменными. В том числе такие параметры как факторы сердечно-сосудистого риска (ГБ, сахарный диабет, ИБС, ХСН), которые являются фактором риска неблагоприятного течения COVID-19 в общей популяции, имеют неоднозначные и противоречивые данные в группе пациентов ММ [14, 36, 37, 45, 46]. В свою очередь, наличие заболевания почек зарекомендовало себя как независимый предиктор неблагоприятного исхода в нескольких независимых исследованиях (вероятность смертельного исхода до 59%) [31, 32, 39, 42].

Численно большее количество пациентов с ММ нуждалось в неинвазивной и инвазивной вентиляции (21% и 9% соответственно) по сравнению с группой без рака (8% и 6% соответственно) [14].

Ранние данные о больных с онкологией предполагают более высокие риски у тех, кто получает системное/химиотерапевтическое лечение в течение 4 недель до начала симптомов [26, 47-49]. В последующих работах эта информация не получила подтверждения [39, 50].

Что касается больных с ММ, накопленные данные свидетельствуют об отсутствии связи между типом предшествующей системной противоопухолевой терапии с исходом коронавирусной инфекции [9, 31, 51]. Более того, активная противоопухолевая терапия в процессе лечения COVID-19 была связана с более низким риском осложнений инфекции [32, 37].

Особого внимания заслуживает тот факт, что в группе пациентов с ММ, ранее перенесших аутотрансплантацию костного мозга (ауто-ТГСК), смертность от COVID-19 инфекции была в разы ниже [14, 27, 31].

Ни в одной из рассмотренных нами публикаций не было данных, свидетельствующих о какой-либо значимой корреляции между активным применением определенного лекарственного средства, используемого в лечении ММ, и увеличением/уменьшением риска неблагоприятного исхода. Данное утверждение применительно и по отношению к дексаметазону, поскольку большинство пациентов получают дексаметазон в составе комбинированной терапии, ввиду чего невозможно судить о его независимом влиянии на исход. Это важно, поскольку дексаметазон один из немногих препаратов, с которыми связывают лучшую выживаемость у пациентов, получавших его в рамках терапии COVID-19 инфекции [52].

Статус заболевания ММ имеет важное значение для прогнозирования тяжести COVID-19 инфекции у конкретного больного. В исследовании Martínez-López с соавт. у пациентов с активной/прогрессирующей ММ уровень госпитальной летальности составил 49% по сравнению с 28 и 29% для пациентов с частичным или полным ответом соответственно [14]. Впоследствии еще две независимые группы ученых представили результаты, согласно которым у пациентов с хо-

рошим контролем ММ (полный ответ) частота осложнений и смертельных исходов была ниже, чем у пациентов с рецидивом заболевания или частичным ответом [31]. Таким образом, терапия ММ до достижения полного ответа может защитить пациентов от неблагоприятного исхода инфекции COVID-19.

Преимущество контроля над заболеванием (полный/частичный ответ) в контексте COVID-19 также объясняет благоприятный исход, наблюдаемый у пациентов, которые ранее получали ауто-ТГСК, поскольку у большинства из них был ответ [14, 32].

Значение цитогенетических аномалий, характерных для ММ высокого риска – (del 17p, t(4;14), amp 1q или t(14;16)), при коронавирусной инфекции требует дальнейшего изучения. Имеющиеся публикации противоречивы [14, 32].

Заключение

Инфекционные заболевания являются одними из самых частых и тяжелых осложнений в группе больных с множественной миеломой, а их возникновению предрасполагает ряд факторов, обусловленных патогенезом опухоли. Появление новой коронавирусной COVID-19 инфекции спровоцировало высокую смертность среди лиц с дефектами иммунной системы и заставила пересмотреть имеющиеся общепринятые алгоритмы и клинические протоколы лечения при многих нозологиях. Несмотря на большое количество зарегистрированных случаев COVID-19 у пациентов с множественной миеломой, остается много вопросов о взаимосвязи биологических характеристик опухоли с течением коронавирусной инфекции, о влиянии проводимой иммунохимиотерапии на исход инфекции. Количество имеющихся публикаций по данной теме все еще недостаточно, а некоторые утверждения исследователей порой противоречат друг другу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г., и др. Множественная миелома. Клинические рекомендации. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 6–28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457

2. Ludwig H, Delforge M, Facon T, et al. Prevention and management of adverse events of Novel agents in multiple myeloma: A consensus of the european myeloma network. Leukemia. 2017 Dec 18. doi: 10.1038/leu.2017.353. Epub ahead of print. PMID: 29251284.

3. Ivana von Metzler I, Campe J, Huenecke S, et al. COVID-19 in multiple-myeloma patients: cellular and humoral immunity against SARS-CoV-2 in a short- and long-term view. J Mol Med (Berl). 2022 Mar; 100(3):463-470. doi: 10.1007/s00109-021-02114-x. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34657968; PMCID: PMC8520766.

4. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. Haematologica. 2015 Jan; 100(1):107-13. doi: 10.3324/haematol.2014.107714. Epub 2014 Oct 24. PMID: 25344526; PMCID: PMC4281323.

5. Abbasi S, Roller J, Abdallah AO, et al. Hospitalization at the end of life in patients with multiple myeloma. BMC Cancer. 2021 Mar 31; 21(1):339. doi: 10.1186/s12885-021-08079-x. PMID: 33789626; PMCID: PMC8011131.

6. Brioli A, Klaus M, Sayer H, et al. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. Ann Hematol. 2019 Mar; 98(3):713-722. doi: 10.1007/s00277-019-03621-1. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30680505.

7. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. J Clin Oncol. 2005 Dec 20;23(36):9219-26. doi: 10.1200/JCO.2005.03.2086. Epub 2005 Nov 7. PMID: 16275935.

8. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. Clin Infect Dis. 2009 Oct 15; 49(8):1211-25. doi: 10.1086/605664. PMID: 19769539.

9. Huang CT, Liu CJ, Ko PS, et al. Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. BMC Infect Dis. 2017 Jan 6; 17(1):33. doi: 10.1186/s12879-016-2155-1. PMID: 28056867; PMCID: PMC5217598.

10. Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Jul 11; 8(28):46593-46600. doi: 10.18632/oncotarget.16235. PMID: 28423741; PMCID: PMC5542295.

11. Ма-Ван-дэ В.Д., Зайцев Д.Н., Филев А.П., и др. Клинико-лабораторные маркеры тяжести течения новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сибирское медицинское обозрение. 2022; (3):40-48. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-40-48.

12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17; 323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: JAMA. 2021 Mar 16; 325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.

13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: Lancet. 2020 Jan 30; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.

14. Martínez-López J, Mateos MV, Encinas C, et al. Multiple myeloma and SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics and prognostic factors of inpatient mortality. Blood Cancer J. 2020 Oct 19; 10(10):103. doi: 10.1038/s41408-020-00372-5. PMID: 33077708; PMCID: PMC7570395.

15. Новикова А.А., Клясова Г.А., Грибанова Е.О., Охмат В.А., Рыжко В.В., Савченко В.Г. Инфекционные осложнения у больных множественной миеломой в период первого курса химиотерапии. Онкогематология 2018;13(3):63–75.

16. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G, Gangemi S. Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Front Immunol. 2021 Oct 25; 12: 738915. doi: 10.3389/fimmu.2021.738915. PMID: 34759921; PMCID: PMC8573331.

17. Поддубная И.В., Бабичева Л.Г., Колядина И.В. Вторичные иммунодефициты в онкогематологии: учебно-методическое. М.: РМАНПО, 2019. 64.

18. Зиганшин А.М., Мулюков А.Р. Механизмы иммунопатологии сепсиса вирусной этиологии при COVID-19. Сибирское медицинское обозрение. 2021;(6):35-43. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-35-43.

19. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Spelman T, Thursky KA, Slavin MA. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. Br J Haematol. 2015 Oct; 171(1):100-8. doi: 10.1111/bjh.13532. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26105211.

20. Wongsaengsak S, Kopel J, Behera TR, Chakraborty R, Ball S. Infection risk with carfilzomib in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Haematol. 2020 Jul; 190(2):e95-e97. doi: 10.1111/bjh.16735. Epub 2020 May 13. PMID: 32400886.

21. Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Jul 11; 8(28):46593-46600. doi: 10.18632/oncotarget.16235. PMID: 28423741; PMCID: PMC5542295.

22. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. APOLLO Trial Investigators. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jun; 22(6):801-812. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5. PMID: 34087126.

23. Mateos MV, Fink L, Koneswaran N, et al. Bone complications in patients with multiple myeloma in five European countries: a retrospective patient chart review. BMC Cancer. 2020 Mar 3; 20(1):170. doi: 10.1186/s12885-020-6596-y. PMID: 32126974; PMCID: PMC7055060.

24. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Nov; 8(11):2007-17. doi: 10.2215/CJN.12231212. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23868898; PMCID: PMC3817918.

25. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Med Sci (Basel). 2021 Jan 20; 9(1):3. doi: 10.3390/medsci9010003. PMID: 33498356; PMCID: PMC7838784.

26. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. 250.

27. Hultcrantz M, Richter J, Rosenbaum C, et al. COVID-19 infections and outcomes in patients with multiple myeloma in New York City: a cohort study from five academic centers. medRxiv [Preprint]. 2020 Jun 11:2020.06.09.20126516. doi: 10.1101/2020.06.09.20126516. Update in: Blood Cancer Discov. 2020 Jul 30; 1(3):234-243. PMID: 32577667; PMCID: PMC7302217.

28. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020 Mar; 21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32066541; PMCID: PMC7159000.

29. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. Cancer Discov. 2020; 10(6):783-791. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0422.

30. Martinez-Lopez J, Hernandez-Ibarburu G, Alonso R, et al. Impact of COVID-19 in patients with multiple myeloma based on a global data network. Blood Cancer J. 2021; 11(12):198. Published 2021 Dec 10. doi:10.1038/s41408-021-00588-z.

31. Chari A, Samur MK, Martinez-Lopez J, et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. Blood. 2020 Dec 24; 136(26):3033-3040. doi: 10.1182/blood.2020008150. PMID: 33367546; PMCID: PMC7759145.

32. Munshi NC, Anderson KC. Don't Compromise Myeloma Care Due to COVID-19 Pandemic!. Blood Cancer Discov. 2020;1(3):218-220. Published 2020 Oct 13. doi:10.1158/2643-3230.BCD-20-0151.

33. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science. 2020; 369(6500):208-211.

34. Roel E, Pistillo A, Recalde M, et al. Cancer and the risk of coronavirus disease 2019 diagnosis, hospitalisation and death: A population-based multistate cohort study including 4 618 377 adults in Catalonia, Spain. Int J Cancer. 2022 Mar 1; 150(5):782-794. doi: 10.1002/ijc.33846. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34655476; PMCID: PMC8652827.

35. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. Mayo Clin Proc. 2020 Oct; 95(10):2189-2203. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024. Epub 2020 Aug 4. PMID: 33012349; PMCID: PMC7402208.

36. Wang B, Van Oekelen O, Mouhieddine TH, et al. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward. J Hematol Oncol. 2020; 13(1):94. Published 2020 Jul 14. doi:10.1186/s13045-020-00934-x.

37. Krejci M, Pour L, Adam Z, et al. Outcome of COVID-19 infection in 50 multiple myeloma patients treated with novel drugs: single-center experience. Ann Hematol. 2021; 100(10):2541-2546. doi:10.1007/s00277-021-04594-w.

38. Gross CP, Essien UR, Pasha S, Gross JR, Wang S-Y, Nunez-Smith M. Racial and ethnic disparities in population level COVID-19 mortality. J Gen Intern Med. 2020 Oct; 35(10):3097-3099. doi: 10.1007/s11606-020-06081-w. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32754782; PMCID: PMC7402388.

39. Engelhardt M, Shoumariyeh K, Rösner A, et al. Clinical characteristics and outcome of multiple myeloma patients with concomitant COVID-19 at Comprehensive Cancer Centers in Germany. Haematologica. 2020 Dec 1; 105(12):2872-2878. doi: 10.3324/haematol.2020.262758. PMID: 33256391; PMCID: PMC7716370.

40. Howard G, Safford MM, Moy CS, et al. Racial differences in the incidence of cardiovascular risk factors in older Black and White adults. J Am Geriatr Soc. 2017 Jan; 65(1):83-90. doi: 10.1111/jgs.14472. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27666895; PMCID: PMC5258649.

41. Cook G, Ashcroft AJ, Pratt G, et al. Real-world assessment of the clinical impact of symptomatic infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus (COVID-19 disease) in patients with Multiple Myeloma receiving systemic anti-cancer therapy. Br J Haematol. 2020 Jul; 190(2):e83-e86. doi: 10.1111/bjh.16874. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32438482; PMCID: PMC7280609.

42. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, Basho R, Cui X. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. Cancer Biol Med. 2020 Aug 15; 17(3):519-527. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289. PMID: 32944387; PMCID: PMC7476081.

43. Sorrig R, Klaussen TW, Salomo M, et al. Immunoparesis in newly diagnosed multiple myeloma patients: effects on overall survival and progression free survival in the Danish population. Plos One. 2017; 12(12):e0188988. doi: 10.1371/journal.pone.0188988.

44. Heaney JLJ, Cambell JP, Iqbal G, et al. Characterisation of immunoparesis in newly diagnosed myeloma and its impact on progression-free and overall survival in both old and recent myeloma trials. Leukemia. 2018; 32:1727–1738. doi: 10.1038/s41375-018-0163-4.

45. Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J et al. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients. Cancer Discov. 2020 Jul 31; 10(10):1465–74. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0773. Epub ahead of print. PMID: 32737082; PMCID: PMC7668225.

46. Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, et al. Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: a COVID-19 and cancer consortium (CCC19) cohort study. Cancer Discov. 2020 Oct; 10(10):1514-1527. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0941. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32699031; PMCID: PMC7541683.

47. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol. 2020; 21(7):893-903.

48. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol. 2020 Jul; 21(7):904-913. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30310-7. Epub 2020 May 29. PMID: 32479787; PMCID: PMC7259917.

49. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. J Hematol Oncol. 2020 Oct 8; 13(1):133. doi: 10.1186/s13045-020-00970-7. PMID: 33032660; PMCID: PMC7542567.

50. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, Turnbull CD, Kerr R, Middleton G. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10241):1919-1926.

51. Kuderer NM, Choueiri TK, ShahDP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet. 2020; 395(10241):1907-1918.

52. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv. 2020:2020.2006.2022.20137273.

References

1. Mendeleeva L.P., Votyakova O.M., Rechtina I.G., et al. Multiple myeloma. Clinical guidelines. Modern Oncology. 2020; 22(4): 6-28. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200457 (In Russ.)

2. Ludwig H, Delforge M, Facon T, et al. Prevention and management of adverse events of Novel agents in multiple myeloma: A consensus of the european myeloma network. Leukemia. 2017 Dec 18. doi: 10.1038/leu.2017.353. Epub ahead of print. PMID: 29251284.

3. Ivana von Metzler I, Campe J, Huenecke S, et al. COVID-19 in multiple-myeloma patients: cellular and humoral immunity against SARS-CoV-2 in a short- and long-term view. J Mol Med (Berl). 2022 Mar; 100(3):463-470. doi: 10.1007/s00109-021-02114-x. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34657968; PMCID: PMC8520766.

4. Blimark C, Holmberg E, Mellqvist UH, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. Haematologica. 2015 Jan; 100(1):107-13. doi: 10.3324/haematol.2014.107714. Epub 2014 Oct 24. PMID: 25344526; PMCID: PMC4281323.

5. Abbasi S, Roller J, Abdallah AO, et al. Hospitalization at the end of life in patients with multiple myeloma. BMC Cancer. 2021 Mar 31; 21(1):339. doi: 10.1186/s12885-021-08079-x. PMID: 33789626; PMCID: PMC8011131.

6. Brioli A, Klaus M, Sayer H, et al. The risk of infections in multiple myeloma before and after the advent of novel agents: a 12-year survey. Ann Hematol. 2019 Mar; 98(3):713-722. doi: 10.1007/s00277-019-03621-1. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30680505.

7. Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002--Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. J Clin Oncol. 2005 Dec 20; 23(36):9219-26. doi: 10.1200/JCO.2005.03.2086. Epub 2005 Nov 7. PMID: 16275935.

8. Nucci M, Anaissie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. Clin Infect Dis. 2009 Oct 15; 49(8):1211-25. doi: 10.1086/605664. PMID: 19769539.

9. Huang CT, Liu CJ, Ko PS, et al. Risk factors and characteristics of blood stream infections in patients with newly diagnosed multiple myeloma. BMC Infect Dis. 2017 Jan 6; 17(1):33. doi: 10.1186/s12879-016-2155-1. PMID: 28056867; PMCID: PMC5217598.

10. Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Jul 11; 8(28):46593-46600. doi: 10.18632/oncotarget.16235. PMID: 28423741; PMCID: PMC5542295.

11. Ma-Van-de V.D., Zaitsev D.N., Filev A.P., et al. Clinical and laboratory markers of the severity of the course of new coronavirus infection (COVID-19). Siberian Medical Review. 2022; (3):40-48. DOI: 10.20333/25000136-2022-3-40-48. (In Russ.)

12. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020 Mar 17; 323(11):1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585. Erratum in: JAMA. 2021 Mar 16; 325(11):1113. PMID: 32031570; PMCID: PMC7042881.

13. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020 Feb 15; 395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5. Epub 2020 Jan 24. Erratum in: Lancet. 2020 Jan 30; PMID: 31986264; PMCID: PMC7159299.

14. Martínez-López J, Mateos MV, Encinas C, et al. Multiple myeloma and SARS-CoV-2 infection: clinical characteristics and prognostic factors of inpatient mortality. Blood Cancer J. 2020 Oct 19; 10(10):103. doi: 10.1038/s41408-020-00372-5. PMID: 33077708; PMCID: PMC7570395.

15. Novikova A.A., Klyasova G.A., Gribanova E.O., Ohmat V.A., Ryzhko V.V., Savchenko V.G. Infectious complications in patients with multiple myeloma during the first course of chemotherapy. Onkogematologia. 2018; 13(3):63–75. (In Russ.)

16. Allegra A, Tonacci A, Musolino C, Pioggia G, Gangemi S. Secondary Immunodeficiency in Hematological Malignancies: Focus on Multiple Myeloma and Chronic Lymphocytic Leukemia. Front Immunol. 2021 Oct 25; 12:738915. doi: 10.3389/fimmu.2021.738915. PMID: 34759921; PMCID: PMC8573331.

17. Poddubnaya I.V., Babicheva L.G., Kolyadina I.V. Secondary immunodeficiencies in oncohematology: tutorial. M.: RMANPO, 2019. 64. (In Russ.)

18. Ziganshin A.M., Mulyukov A.R. Mechanisms of immunopathology of sepsis of viral etiology in COVID-19. Siberian Medical Review. 2021; (6):35-43. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-35-43. (In Russ.)

19. Teh BW, Harrison SJ, Worth LJ, Spelman T, Thursky KA, Slavin MA. Risks, severity and timing of infections in patients with multiple myeloma: a longitudinal cohort study in the era of immunomodulatory drug therapy. Br J Haematol. 2015 Oct; 171(1):100-8. doi: 10.1111/bjh.13532. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26105211.

20. Wongsaengsak S, Kopel J, Behera TR, Chakraborty R, Ball S. Infection risk with carfilzomib in multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. Br J Haematol. 2020 Jul; 190(2):e95-e97. doi: 10.1111/bjh.16735. Epub 2020 May 13. PMID: 32400886.

21. Ying L, YinHui T, Yunliang Z, Sun H. Lenalidomide and the risk of serious infection in patients with multiple myeloma: a systematic

review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Jul 11; 8(28):46593-46600. doi: 10.18632/oncotarget.16235. PMID: 28423741; PMCID: PMC5542295.

22. Dimopoulos MA, Terpos E, Boccadoro M, et al. APOLLO Trial Investigators. Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma (APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jun; 22(6):801-812. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00128-5. PMID: 34087126.

23. Mateos MV, Fink L, Koneswaran N, et al. Bone complications in patients with multiple myeloma in five European countries: a retrospective patient chart review. BMC Cancer. 2020 Mar 3; 20(1):170. doi: 10.1186/s12885-020-6596-y. PMID: 32126974; PMCID: PMC7055060.

24. Heher EC, Rennke HG, Laubach JP, Richardson PG. Kidney disease and multiple myeloma. Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Nov; 8(11):2007-17. doi: 10.2215/CJN.12231212. Epub 2013 Jul 18. PMID: 23868898; PMCID: PMC3817918.

25. Padala SA, Barsouk A, Barsouk A, et al. Epidemiology, Staging, and Management of Multiple Myeloma. Med Sci (Basel). 2021 Jan 20; 9(1):3. doi: 10.3390/medsci9010003. PMID: 33498356; PMCID: PMC7838784.

26. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Edited by Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Moscow: P.A. Herzen Moscow Regional Research Institute of Radiology - a branch of the Russian Ministry of Health, 2019. 250 p. (In Russ.)

27. Hultcrantz M, Richter J, Rosenbaum C, et al. COVID-19 infections and outcomes in patients with multiple myeloma in New York City: a cohort study from five academic centers. medRxiv [Preprint]. 2020 Jun 11:2020.06.09.20126516. doi: 10.1101/2020.06.09.20126516. Update in: Blood Cancer Discov. 2020 Jul 30; 1(3):234-243. PMID: 32577667; PMCID: PMC7302217.

28. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol. 2020 Mar; 21(3):335-337. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30096-6. Epub 2020 Feb 14. PMID: 32066541; PMCID: PMC7159000.

29. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. Cancer Discov. 2020; 10(6):783-791. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0422.

30. Martinez-Lopez J, Hernandez-Ibarburu G, Alonso R, et al. Impact of COVID-19 in patients with multiple myeloma based on a global data network. Blood Cancer J. 2021; 11(12):198. Published 2021 Dec 10. doi:10.1038/s41408-021-00588-z.

31. Chari A, Samur MK, Martinez-Lopez J, et al. Clinical features associated with COVID-19 outcome in multiple myeloma: first results from the International Myeloma Society data set. Blood. 2020 Dec 24; 136(26):3033-3040. doi: 10.1182/blood.2020008150. PMID: 33367546; PMCID: PMC7759145.

32. Munshi NC, Anderson KC. Don't Compromise Myeloma Care Due to COVID-19 Pandemic! Blood Cancer Discov. 2020; 1(3):218-220. Published 2020 Oct 13. doi:10.1158/2643-3230.BCD-20-0151.

33. Salje H, Tran Kiem C, Lefrancq N, et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France. Science. 2020; 369(6500):208-211.

34. Roel E, Pistillo A, Recalde M, et al. Cancer and the risk of coronavirus disease 2019 diagnosis, hospitalisation and death: A population-based multistate cohort study including 4 618 377 adults in Catalonia, Spain. Int J Cancer. 2022 Mar 1; 150(5):782-794. doi: 10.1002/ijc.33846. Epub 2021 Nov 3. PMID: 34655476; PMCID: PMC8652827.

35. Haitao T, Vermunt JV, Abeykoon J, et al. COVID-19 and Sex Differences: Mechanisms and Biomarkers. Mayo Clin Proc. 2020 Oct; 95(10):2189-2203. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.07.024. Epub 2020 Aug 4. PMID: 33012349; PMCID: PMC7402208.

36. Wang B, Van Oekelen O, Mouhieddine TH, et al. A tertiary center experience of multiple myeloma patients with COVID-19: lessons learned and the path forward. J Hematol Oncol. 2020; 13(1):94. Published 2020 Jul 14. doi:10.1186/s13045-020-00934-x.

37. Krejci M, Pour L, Adam Z, et al. Outcome of COVID-19 infection in 50 multiple myeloma patients treated with novel drugs: single-center experience. Ann Hematol. 2021; 100(10):2541-2546. doi:10.1007/s00277-021-04594-w.

38. Gross CP, Essien UR, Pasha S, Gross JR, Wang S-Y, Nunez-Smith M. Racial and ethnic disparities in population level COVID-19 mortality. J Gen Intern Med. 2020 Oct; 35(10):3097-3099. doi: 10.1007/s11606-020-06081-w. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32754782; PMCID: PMC7402388.

39. Engelhardt M, Shoumariyeh K, Rösner A, et al. Clinical characteristics and outcome of multiple myeloma patients with concomitant COVID-19 at Comprehensive Cancer Centers in Germany. Haematologica. 2020 Dec 1; 105(12):2872-2878. doi: 10.3324/haematol.2020.262758. PMID: 33256391; PMCID: PMC7716370.

40. Howard G, Safford MM, Moy CS, et al. Racial differences in the incidence of cardiovascular risk factors in older Black and White adults. J Am Geriatr Soc. 2017 Jan; 65(1):83-90. doi: 10.1111/jgs.14472. Epub 2016 Sep 26. PMID: 27666895; PMCID: PMC5258649.

41. Cook G, Ashcroft AJ, Pratt G, et al. Real-world assessment of the clinical impact of symptomatic infection with severe acute respiratory syndrome coronavirus (COVID-19 disease) in patients with Multiple Myeloma receiving systemic anti-cancer therapy. Br J Haematol. 2020 Jul; 190(2):e83-e86.

doi: 10.1111/bjh.16874. Epub 2020 Jun 10. PMID: 32438482; PMCID: PMC7280609.

42. Liu C, Zhao Y, Okwan-Duodu D, Basho R, Cui X. COVID-19 in cancer patients: risk, clinical features, and management. Cancer Biol Med. 2020 Aug 15; 17(3):519-527. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2020.0289. PMID: 32944387; PMCID: PMC7476081.

43. Sorrig R, Klaussen TW, Salomo M, et al. Immunoparesis in newly diagnosed multiple myeloma patients: effects on overall survival and progression free survival in the Danish population. Plos One. 2017; 12(12):e0188988. doi: 10.1371/journal.pone.0188988.

44. Heaney JLJ, Cambell JP, Iqbal G, et al. Characterisation of immunoparesis in newly diagnosed myeloma and its impact on progression-free and overall survival in both old and recent myeloma trials. Leukemia. 2018; 32:1727–1738. doi: 10.1038/s41375-018-0163-4.

45. Pinato DJ, Zambelli A, Aguilar-Company J et al. Clinical portrait of the SARS-CoV-2 epidemic in European cancer patients. Cancer Discov. 2020 Jul 31;10(10):1465–74. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0773. Epub ahead of print. PMID: 32737082; PMCID: PMC7668225.

46. Rivera DR, Peters S, Panagiotou OA, et al. Utilization of COVID-19 treatments and clinical outcomes among patients with cancer: a COVID-19 and cancer consortium (CCC19) cohort study. Cancer Discov. 2020 Oct; 10(10):1514-1527. doi: 10.1158/2159-8290.CD-20-0941. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32699031; PMCID: PMC7541683.

47. Tian J, Yuan X, Xiao J, et al. Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 disease severity in patients with cancer in Wuhan, China: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol. 2020; 21(7):893-903.

48. Yang K, Sheng Y, Huang C, et al. Clinical characteristics, outcomes, and risk factors for mortality in patients with cancer and COVID-19 in Hubei, China: a multicentre, retrospective, cohort study. Lancet Oncol. 2020 Jul; 21(7):904-913. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30310-7. Epub 2020 May 29. PMID: 32479787; PMCID: PMC7259917.

49. García-Suárez J, de la Cruz J, Cedillo Á, et al. Impact of hematologic malignancy and type of cancer therapy on COVID-19 severity and mortality: lessons from a large population-based registry study. J Hematol Oncol. 2020 Oct 8; 13(1):133. doi: 10.1186/s13045-020-00970-7. PMID: 33032660; PMCID: PMC7542567.

50. Lee LYW, Cazier JB, Starkey T, Turnbull CD, Kerr R, Middleton G. COVID-19 mortality in patients with cancer on chemotherapy or other anticancer treatments: a prospective cohort study. Lancet. 2020; 395(10241):1919-1926.

51. Kuderer NM, Choueiri TK, ShahDP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. Lancet. 2020; 395(10241):1907-1918.

52. Horby P, Lim WS, Emberson J, et al. Effect of Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19: Preliminary Report. medRxiv. 2020:2020.2006.2022.20137273.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Галанин Владислав Васильевич, аспирант кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; врач-терапевт отделения гематологии и химиотерапии №1 КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск.
660049, Красноярский край, г. Красноярск, ул. Карла Маркса, 19-29.
E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru
Телефон: +7 (913) 553 66 96

Информация об авторах

Демко Ирина Владимировна, д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; зав. легочно-аллергологическим центром, Краевая клиническая больница, г. Красноярск.
E-mail: demko64@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-8982-5292

Бахтина Варвара Ивановна, ассистент кафедры госпитальной терапии и иммунологии с курсом ПО, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ; зав. отделением гематологии и химиотерапии №1, Краевая клиническая больница, г. Красноярск.
E-mail: doctor.gemat@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-6465-9942

Гордо Арина Алексеевна, студентка 6 курса лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск.
E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru

Белоногов Дмитрий Владимирович, студент 6 курса лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск.
E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru

Кочергина Елизавета Сергеевна, студентка 6 курса лечебного факультета, Красноярский государственный медицинский университет им.

профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ, г. Красноярск.
E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru

Contact information
Corresponding author: Galanin Vladislav Vasilievich, Postgraduate student of Hospital Therapy and Immunology Department with the course of PE, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky MH of the Russian Federation; therapist of hematology and chemotherapy department №1 of KGBUZ "Krai Clinical Hospital", Krasnoyarsk.
660049, Krasnoyarsk Krai, Krasnoyarsk, Karla Marksa St., 19-29.
E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru
Phone: +7 (913) 553 66 96

Author information
Demko Irina Vladimirovna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Immunology with PE course, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky; Head of the Pulmonary Allergology Center, Krasnoyarsk Regional Clinical Hospital, Krasnoyarsk.
E-mail: demko64@mail.ru
https://orcid.org/0000-0001-8982-5292

Bakhtina Varvara Ivanovna, Assistant of the Department of Hospital Therapy and Immunology with the course of PE, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsk; Head of Hematology and Chemotherapy Department №1, Krasnoyarsk Krai Clinical Hospital, Krasnoyarsk.
E-mail: doctor.gemat@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-6465-9942

Gordo Arina Alexeyevna, 6th-year student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk.
E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru

Belonogov Dmitry Vladimirovich, 6th-year student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk.
E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru

Kochergina Yelizaveta Sergeevna, 6th-year student of the Faculty of Medicine, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk.
E-mail: dr.gem-galanin@yandex.ru

Поступила в редакцию *27.10.2022*
Принята к публикации *30.11.2022*

Для цитирования: Галанин В.В., Демко И.В., Бахтина В.И., Гордо А.А., Белоногов Д.В., Кочергина Е.С. COVID-19 инфекция у пациентов с множественной миеломой (обзорная статья). *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 116-127.

Citation: Galanin V.V., Demko I.V., Bakhtina V.I., Gordo A.A., Belonogov D.V., Kochergina E.S. COVID-19 infection in patients with multiple myeloma (review article). *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 116-127. (In Russ.)

УДК 616.12-008.331.1:616.857-07-08
DOI 10.31684/25418475-2022-4-128

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ И МИГРЕНЬ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Алтайский государственный медицинский университет (АГМУ)
Россия, 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

Антропова О.Н., Пархоменко Е.В., Осипова И.В., Маркина И.Л.

Резюме. *В обзоре рассматриваются вопросы взаимосвязи артериальной гипертензии и мигрени. Был проведен поиск научной литературы по ключевым словам «мигрень» и «артериальная гипертензия» как на русском, так и на английском языках. В крупных популяционных исследованиях была выявлена положительная связь между АГ и мигренью, однако, имеются исследования, в которых данной связи не удалось определить. Выявлены возможные патогенетические механизмы взаимного влияния: генетические факторы, эндотелиальная дисфункция и сосудистая жесткость, дисфункция симпатической нервной системы. Таким образом, полученные результаты нуждаются в изучении, чтобы обеспечить контроль потенциальных факторов риска при консультировании пациентов с мигренью и АГ. О связи между мигренью и АГ до сих пор нельзя сделать однозначный вывод: можно считать, что у пациентов с мигренью повышен риск развития АГ, однако, предсказывает ли артериальная гипертензия мигрень, остается под вопросом.*

Ключевые слова: *артериальная гипертензия, мигрень*

ARTERIAL HYPERTENSION AND MIGRAINE: CURRENT STATUS OF THE PROBLEM

Altai State Medical University (ASMU)
Russia, 656038, Barnaul, Lenina Ave., 40

Antropova O.N., Parkhomenko E.V., Osipova I.V., Markina I.L.

Abstract. *This review examines the relationship between arterial hypertension and migraine. A search of the scientific literature with the key words "migraine" and "arterial hypertension" in both Russian and English was performed. Large population studies have found a positive association between AH and migraine; however, there are studies in which this association was impossible. Possible pathogenetic mechanisms of mutual influence have been revealed: genetic factors, endothelial dysfunction and vascular stiffness, sympathetic nervous system dysfunction. Thus, the results obtained need to be studied to ensure control of potential risk factors when counseling patients with migraine and AH. On the relationship between migraine and AH, no definite conclusion can still be drawn: it can be assumed that patients with migraine have an increased risk of developing AH, but whether hypertension predicts migraine remains unclear.*

Keywords: *arterial hypertension, migraine*

Введение

Имеющиеся данные показывают, что мигрень связана с увеличением риска ишемического инсульта и ишемической болезни сердца. Мета-анализ 16 обсервационных когортных исследований с участием более 1,1 миллиона человек показал, что мигрень была связана с более высоким риском серьезных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, в основном вторичным по отношению к риску инсульта и инфаркта миокарда. По сравнению с пациентами без ауры, у пациентов с аурой были более тяжелые кардиоваскулярные исходы [1]. В современных рекомендациях по кардиоваскулярной профилактике эксперты указывают на необходимость учитывать наличие мигрени с аурой при оценке риска ССЗ мигренью [2].

Выявление связи мигрени с сердечно-сосудистой патологией может иметь важное практическое значение, так как позволит своевременно диагностировать заболевания, контролировать их и потенциально снижать кардиоваскулярные риски. Существует ли связь между артериальной гипертонией (АГ) и мигренью, не до конца понятно. Так в Третьем издании Международной классификации головной боли рассматривалась головная боль, связанная с артериальной гипертензией, как отдельная диагностическая единица только у больных с систолическим АД (САД) ≥ 180 мм рт.ст. и/или диастолическим АД (ДАД) ≥ 120 мм рт.ст. [3]. Лучшее понимание того, подвержены ли лица с мигренью ри-

ску развития АГ важно, поскольку может дать информацию о клиническом ведении, а также прояснить возможные стратегии предотвращения АГ и потенциальное влияние этой ассоциации на развитие сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с мигренью.

Целью настоящего обзора явилось изучение связи между АГ и мигренью и выявление патогенетических взаимосвязей между данными состояниями.

Методология поиска литературы

По базам данных PubMed на русском и английском языках велся полнотекстовый поиск (автоматизированный поиск документов, при котором поиск ведётся не по именам документов, а по их содержимому, всему или существенной части), по ключевым словам (мигрень – migraine и артериальная гипертензия – arterial hypertension) с ограничением срока давности 10 лет.

Результаты исследования

К настоящему времени было проведено несколько исследований, которые пытались изучить связь мигрени и АГ (таблица 1). В части крупных популяционных исследований была выявлена положительная связь между АГ и мигренью [4,5,6,7]. Кроме того, косвенные данные получены при лечении мигрени: некоторые антигипертензивные препараты имеют доказанную эффективность в профилактике мигрени, особенно бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II [8]. Эти исследования указывают на потенциальную роль АГ как недостающее звено между мигренью и повышенным кардиоваскулярным риском. В проспективных исследованиях получены доказательства того, что пациенты с мигренью подвержены повышенному риску развития АГ [9].

Таблица 1

Table 1

Исследование связи АГ и мигрени

Study of the relationship between hypertension and migraine

Авторы	Исследуемая популяция	Результаты
Kuo et al. [4]	Лица с мигренью - 20,925; без мигрени - 104,625	АГ чаще встречается при мигрени, чем в контроле (15,5% против 11,5%, p <0,0001)
Wang et al. [5]	Лица с мигренью -11,541; без мигрени - 230,820	Более высокая распространенность АГ при мигрени, чем при контроле (3,02% против 1,58%, p <0,0001).
Gardener et al. (Northern Manhattan Study) [6]	Лица с мигренью - 273; без мигрени - 1065	АГ связана с мигренью (ОШ = 1,76 [1.21–2.54]).
Rist P.M. et al. [7]	29 040 женщин без исходной АГ, через 12,2 лет зарегистрировано 15 176 случаев АГ.	После поправок на пол, возраст, профессиональную подготовку, условия проживания в одиночестве, MET, BMI, потребление алкоголя и статус курения, о которых сообщали сами, мигрень оставалась важным независимым предиктором артериальной гипертензии (ОШ 1,37; 95% ДИ 1,20–1,57)
Tzourio et al. (Epidemiology of Vascular Ageing) (EVA) study [10]	Лица с мигренью - 140; без мигрени – 946.	ГТ менее распространена при мигрени, чем в контрольной группе. (26,4% против 43,6%, p = 0,012
Bensenõr et al. (Saõ Paulo Ageing & Health Study) (SPAH) [9]	Лица с мигренью - 165; без мигрени – 1285.	Снижение риска ГТ у женщин с мигренью (ОШ = 0,58 [0,38–0,90]).

Однако, имеются исследования, в которых лица с мигренью, напротив, имели низкий риск АГ [9, 10].

В некоторых отчетах мигрень была связана с более высоким диастолическим артериальным давлением (ДАД) и низким пульсовым давлением (ПД) [9], хотя ассоциации с САД были

менее очевидными [10]. Было обнаружено, что ДАД положительно коррелировало с распространенностью мигрени, особенно у женщин и у тех, кто не принимает препараты для лечения мигрени и больных мигренью без ауры. Подтверждение этому получено в исследовании, которое сообщило, что более высокие ДАД были связаны с мигренью (ОШ = 1,12 [1,04–1,20] на 10 мм рт.ст.) [11].

Помимо поперечных исследований, были проведены исследования с целью изучения направленности связи между высоким АД и мигренью, и большинство из них были популяционными. По данным NHANES больные с АГ были подвержены повышенному риску мигрени примерно через 10 лет (ОШ = 1,2 [1,04–1,5]) [12]. По результатам HUNT, напротив, более высокое САД оказалось защитным от риска возникновения мигрени через 11 лет, хотя линейная тенденция была значимой только для женщин, но не для мужчин [11]. Было продемонстрировано, что при повышении САД на 10 мм рт.ст. и ПАД на 10 мм рт.ст. имеется меньшая склонность к мигрени через 11 лет наблюдения (для САД ОШ = 0,84 [0,77–0,93]), (для ПАД ОШ = 0,73 [0,64–0,82], результаты были одинаковыми для обоих полов [13].

Обнаружено, что самосообщение о мигрени было прогностическим для формирования АГ через 5 лет (ОШ = 1,39 [1,19–1,64 [11]. Было показано, что женщины с мигренью в анамнезе (ОШ = 1,15 [1,07–1,23]) имели повышенную вероятность развития АГ примерно через 12,2 года по сравнению с теми, у кого мигрени в анамнезе не было [7].

Связи между мигренью и возникшей АГ концептуально могут быть обусловлены двумя сценариями. Во-первых, могут существовать общие факторы, которые приводят как к мигрени, так и к АГ. Таким фактором может быть семейный анамнез, так как некоторые генетические маркеры мигрени связаны с сердечно-сосудистой системой (функцией артерий и гладкой мускулатуры). Однако четкого генетического маркера, приводящего к обоим состояниям, не было идентифицировано. Во-вторых, патофизиологические аспекты мигрени могут повышать склонность к развитию АГ, например, мигрень связана с эндоваскулярной дисфункцией и ригидностью артерий, что может привести к повышению АД у некоторых мигренозных больных. Некоторые авторы предполагают, что ренин-ангиотензиновая система, которая играет важную роль в регуляции АД, может быть вовлечена в патогенез мигрени, хотя эта гипотеза остается спорной. Воспалительный процесс при мигрени может нарушать функцию эндотелия сосудов и структуру сосудистой стенки и приводить к атеросклерозу и сосудистым заболеваниям. Повторяющаяся или хроническая боль также может изменять АД и приводить к развитию АГ, о чем свидетельствует большая связь между мигренью и АГ среди лиц с самой высокой частотой приступов.

Было проведено много исследований предполагаемой связи между эндотелиальной дисфункцией и мигренью. Эндотелиальная дисфункция изменяет баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией, повышение активности последней сопровождается активацией свободнорадикальных процессов, гиперкоагуляций. Норвежское поперечное исследование, изучавшее опосредованную потоком дилатацию плечевой артерии как признак эндотелиальной дисфункции, не показало разницу в группах пациентов с мигренью и без нее. Однако другие исследования демонстрировали признаки эндотелиальной дисфункции, утолщение интимы сонных артерий и уменьшение реактивности периферических сосудов при хронической мигрени по сравнению с лицами без мигрени [14]. С другой стороны, некоторые исследователи показали, что эндотелиальная дисфункция связана только с внутричерепной, а не системной циркуляцией [15]. В недавнем систематическом обзоре, который изучал сывороточные маркеры, поток-опосредованную дилатацию, толщину интимы сонных артерий, индекс аугментации, был сделан вывод, что эндотелиальная дисфункция не является сопутствующим сосудистым фактором риска инсульта при мигрени с аурой [16]. Существуют некоторые потенциальные патогенетические механизмы, описанные у пациентов с мигренью: субклинический атеросклероз или повышенная артериальная жесткость [17]. Жесткость и артериальная ригидность могут быть наблюдаться при мигрени, что потенциально способствует АГ, однако, чтобы подтвердить наличие сосудистого компонента как патогенетического механизма мигрени необходимо провести дополнительные исследования [14].

Недавние исследования показывают, что вегетативная нервная система может играть важную роль в патогенезе мигрени; однако, результаты весьма неоднозначны. Это, безусловно, еще одна область дальнейших исследований, которая может помочь определить связь между гипертензией и мигренью помимо эндотелиальной дисфункции [18]. Показано, что у лиц с мигренью наблюдается вегетативная дисрегуляция; сочетание повышенной вазомоторной реактивности со сниженным барорефлексом, вероятно, предопределяет развитие АГ [19]. Повышенная вазомоторная реактивность у пациентов с мигренью может в свою очередь, спровоцировать серьезные сердечно-сосудистые осложнения, такие как геморрагический инсульт [18].

Лекарства от мигрени, в частности нестероидные противовоспалительные средства могут повышать АД, особенно при наличии чрезмерного использования [20]. С другой стороны, антигипертензивные средства могут привести к головным болям, особенно те, которые обладают сосудорасширяющим свойством [21].

Подавляющее большинство данных было получено из популяционных исследований, которые имели относительно большие размеры выборки, как правило, более 1000. Однако, неопределенность в выявленных ассоциациях связана с надежностью и достоверностью диагноза АГ и мигрени, который чаще основывался на опросниках и кодах диагнозов врачей. Дальнейшие клинические исследования или популяционные исследования с диагнозами, подтвержденными врачами на основе общепринятых диагностических критериев или рекомендации помогут решить вопросы валидности и неоднородности диагностики.

Кроме того, требует уточнения вопрос, сохраняются ли риски мигрени или АГ у пациентов, у которых уровень АД или частота головной боли хорошо контролируются.

Еще одним фактором, заслуживающим внимания, является возраст. Средний возраст изучаемой популяции не был доступен в большинстве исследований. Мигрень чаще встречается в молодом и среднем возрасте, заболеваемость и распространенность постепенно снижаются с возрастом. Напротив, заболеваемость и распространенность АГ увеличиваются с возрастом. Следовательно, более молодые люди чаще страдают мигренью, хотя АД ниже в этой возрастной группе.

Заключение

Таким образом, полученные результаты нуждаются в изучении, чтобы обеспечить оптимизацию потенциальных факторов риска при консультировании пациентов с мигренью и АГ. Тем не менее, на сегодняшний день мигрень нужно рассматривать как модификатор сердечно-сосудистого риска, а наличие общих факторов риска АГ и мигрени только подчеркивает необходимость их коррекции для синергетического снижения общего бремени болезни.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Mahmoud A.N., Mentias A., Elgendy A.Y. et al. Migraine and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events: a meta-analysis of 16 cohort studies including 1 152 407 subjects. BMJ Open. 2018;8(3):e020498. doi:10.1136/bmjopen-2017-0204986.

2. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Frank L. J., Visseren, François Mach et al. European Heart Journal, Volume 42, Issue 34, 7 September 2021, Pages 3227–3337, doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484

3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalalgia 2013; 33: 9: 629—808.

4. Kuo C.Y., Yen M.F., Chen L.S. et al. Increased risk of hemorrhagic stroke in patients with migraine: a population-based cohort study. PLoS One. 2013;8(1):e55253.

5. Wang Y.C., Lin C.W., Ho Y.T. et al. Increased risk of ischemic heart disease in young patients with migraine: a popula tion-based, propensity score-matched, longitudinal follow-up study. Int J Cardiol. 2014;172(1):213–6.

6. Gardener H., Monteith T., Rundek T. et al. Hypertension and migraine in the Northern Manhattan Study. Ethn Dis. 2016;26(3):323–306–11.

7. Rist P.M., Winter A.C., Buring J.E. et al. Migraine and the risk of incident hypertension among women. Cephalalgia. 2018;38(12):1817–24.

8. Stovner L.J., Linde M., Gravdahl G.B. et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: a randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. Cephalalgia. 2014; 34(7):523–32–16].

9. Bensenor I.M., Goulart A.C., Lotufo P.A. et al. Cardiovascular risk factors associated with migraine among the elderly with a low income: the Sao Paulo Ageing & Health Study (SPAH). Cephalalgia. 2011;31(3):331–7.24–27.

10. Tzourio C., Gagniere B., El Amrani M. et al. Relationship between migraine, blood pressure and carotid thick ness. A population-based study in the elderly. Cephalalgia. 2003;23(9):914–20.

11. Courand P.Y., Serraille M., Girerd N. et al. The paradoxical significance of headache in hypertension. Am J Hypertens. 2016;29(9):1109–16.

12. Merikangas K.R., Fenton B.T., Cheng S.H. et al. Association between migraine and stroke in a large-scale epidemio logical study of the United States. Arch Neurol. 1997;54(4):362–8.

13. Fagernaes C.F., Heuch I., Zwart J.A. , Hagen K. et al. Blood pressure as a risk factor for headache and migraine: a prospective population-based study. Eur J Neurol. 2015;22(1): 156–62, e10-1.

14. Sacco S., Ripa P., Grassi D. et al. Peripheral vascular dysfunction in migraine: a review. J Headache Pain. 2013;14:80. doi.org/10.1186/1129-2377-14-80.

15. Rajan R., Khurana D., Lal V. Interictal cerebral and systemic endothelial dysfunction in patients with migraine: a case-control study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2015;86(11):1253–7. https://doi.org/10.1136/jnnp-2014-30957.

16. Butt J.H., Franzmann U., Kruuse C. Endothelial function in migraine with aura - a systematic review. Headache. 2015;55(1):35–54. https://doi.org/10.1111/head.124941.

17. Yilmaz Avci A., Akkucuk M.H., Torun E. et al. Migraine and subclinical atherosclerosis: endothelial dysfunc tion biomarkers and carotid intima-media thickness: a case-control study. Neurol Sci. 2019;40(4):703–11.

18. Arca K.N., Halker R.B., Singh Arca et al. The Hypertensive Headache: a Review. (2019). The Hypertensive Headache: a Review. Current Pain and Headache Reports, 23(5). doi:10.1007/s11916-019-0767-z.

19. Babayan L., Mamontov O. V., Amelin A.V. Arterial hypertension in migraine: Role of familial history and cardiovascular phenotype. Kamshilin PII: S1566-0702(17)30010-3 DOI: doi: 10.1016/j. autneu.2017.01.004 Мосек и др., 2002.

20. Ross S.J., Elgendy I.Y., Bavry AA. Cardiovascular safety and bleed ing risk associated with nonsteroidal anti-inflammatory medications in patients with cardiovascular disease. Curr Cardiol Rep. 2017;19(1):8.

21. van Oosterhout WP, Schoonman GG, Saal DP, Thijs RD, Ferrari MD, van Dijk JG. Abnormal cardiovascular response to nitroglyc erin in migraine. Cephalalgia. 2020;40(3):266–77.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Антропова Оксана Николаевна, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.
656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40
E-mail: antropovaon@mail.ru
Тел.: 8-905985-9879
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6233-7202

Информация об авторах

Пархоменко Екатерина Васильевна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии с курсом ДПО ФГБОУ АГМУ Минздрава России, г. Барнаул. 656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0489-9845

Осипова Ирина Владимировна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской терапии и профессиональных болезней ФГБОУ АГМУ Минздрава России, г. Барнаул.
656038, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, пр-т Ленина, 40
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6845-6173

Маркина Ирина Леонидовна, к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии и профессиональных болезней АГМУ, г. Барнаул.
E-mail: ilmarkina@yandex.ru
Тел.: (3852) 201279

Contact information

Corresponding author: Antropova Oksana Nikolaevna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Faculty Therapy and Professional Diseases, ASMU, Ministry of Health of Russia, Barnaul.
656038, Barnaul, Lenina Ave. 40.
E-mail: antropovaon@mail.ru, Tel: 8-905985-9879.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6233-7202

Author information

Parkhomenko Ekaterina Vasilievna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology and Neurosurgery with a Course of Advanced Training, ASMU, Ministry of Health of Russia, Barnaul.
656038, Barnaul, Lenina Ave. 40
ORCID: https://orcid.org/0000-0003-0489-9845

Osipova Irina Vladimirovna, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Therapy and Occupational Diseases, ASMU, Ministry of Health of Russia, Barnaul.
656038, Barnaul, Lenina Ave. 40.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6845-6173

Markina Irina Leonidovna, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Faculty Therapy and Professional Diseases, ASMU, Barnaul.
E-mail: ilmarkina@yandex.ru
Tel.: (3852) 201279

Поступила в редакцию *14.09.2022*
Принята к публикации *21.10.2022*

Для цитирования: Антропова О.Н., Пархоменко Е.В., Осипова И.В., Маркина И.Л. Артериальная гипертония и мигрень: современное состояние проблемы. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 128-132.

Citation: Antropova O.N., Parkhomenko E.V., Osipova I.V., Markina I.L. Arterial hypertension and migraine: current status of the problem. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 128-132. (In Russ.)

УДК 616.89-008.441.13:616.988-036.22
DOI 10.31684/25418475-2022-4-133

ИЗМЕНЕНИЕ АЛКОГОЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ВО ВРЕМЯ ПАНДЕМИИ COVID-19

Дагестанский государственный медицинский университет МЗ РФ,
г. Махачкала, Республика Дагестан
367000, РФ, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1

Шамсиева С.Р., Моллаева Н.Р.

Резюме
Введение*. Вызовы, связанные с пандемией COVID-19, сравнимы по тяжести или даже тяжелее, чем те, которые отмечались во время предыдущих мировых кризисов, а употребление алкоголя часто использовалось как стратегия преодоления стресса. Проведен анализ особенностей изменения употребления алкоголя во время новой пандемии коронавируса COVID-19.*
Методы*. Поиск опубликованных данных проводился в электронной базе данных Medline (PubMed), Google Scholar и Elibrary. Для поиска статей использовались ключевые слова «COVID-19», «SARS-CoV-2», «пандемия», «изоляция», «алкоголь», «злоупотребление алкоголем», «потребление алкоголя».*
Результаты*. Показано, что в различных странах и группах населения отмечалось как увеличение, так и снижение количества употребляемого алкоголя во время пандемии. При этом увеличение потребления алкоголя может способствовать увеличению заболеваемости COVID-19. Проанализированы сложности ведения пациентов, злоупотребляющих алкоголем во время пандемии COVID-19. Выявлено, что возможными последствиями увеличения употребления алкоголя в период изоляции могут быть увеличение употребления алкоголя среди подростков, а также увеличение распространенности фетального алкогольного синдрома, в связи с увеличением потребления алкоголя беременными женщинами.*
Заключение*. В связи с выявленными изменениями в схемах употребления алкоголя и их последствиях во время пандемии COVID-19, необходимо разрабатывать рекомендации по ведению пациентов с алкогольной зависимостью во время пандемии, в том числе с использованием телемедицинских технологий и онлайн-консультаций, с целью оптимизации лечения и улучшения качества жизни пациентов. Кроме того, необходимо проведение дополнительных мероприятий, направленных на предотвращение последствий чрезмерного употребления алкоголя во время пандемии среди населения.*
Ключевые слова: *COVID-19, SARS-CoV-2, пандемия, изоляция, алкоголь, потребление алкоголя.*

CHANGING DRINKING BEHAVIOR DURING THE COVID-19 PANDEMIC

Dagestan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Makhachkala, Republic of Dagestan
367000, RF, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenina sq. 1

Shamsieva S.R., Mollaeva N.R.

Abstract
Introduction. *The challenges posed by the COVID-19 pandemic are comparable to or even greater than those experienced during previous global crises, and alcohol use has often been used as a coping strategy. The analysis of the features of changes in alcohol consumption during the new pandemic of COVID-19 was carried out.*
Materials and methods. *The published data were searched in the electronic database Medline (PubMed), Google Scholar and Elibrary. The keywords used to search for articles were «COVID-19», «SARS-CoV-2», «pandemic», «isolation», «alcohol», «alcohol abuse», «alcohol consumption».*
Results. *It is shown that in various countries and population groups there was both an increase and a decrease in the amount of alcohol consumed during the pandemic. Simultaneously, an increase in alcohol consumption may contribute to an increase in the incidence of COVID-19. The difficulties of managing patients who abuse alcohol during the COVID-19 pandemic were analyzed. It has been shown that the consequences of an increase in alcohol consumption during isolation may be an increase in alcohol consumption among adolescents, as well as an increase in the prevalence of fetal alcohol syndrome, due to an increase in alcohol consumption by pregnant women.*
Conclusion. *Due to the identified changes in alcohol consumption patterns and their consequences during the COVID-19 pandemic, it is necessary to develop recommendations for managing patients with alcohol dependence during the pandemic, including using telemedicine technologies and online consultations, to optimize treatment and improve the quality of life of patients. Additionally, other measures are needed to prevent the consequences of*

excessive alcohol consumption during a pandemic among the population.
Keywords: *COVID-19, SARS-CoV-2, pandemic, isolation, alcohol, alcohol consumption*

Введение

С начала 2020 года население мира переживает быстрое распространение тяжелого острого респираторного заболевания – коронавирус 2 типа (SARS-CoV-2), что привело к более чем 200 000 смертей в Европе в течение только первых 6 месяцев 2020 года [1]. В России на 15 мая 2022 года было официально зарегистрировано 377571 смертей. В ответ на распространение заболевания были приняты многочисленные меры, начиная от изоляции на различных уровнях (местном, национальном), заканчивая закрытием границ [2]. Эти меры оказали существенное воздействие на частную и общественную жизнь и продолжают влиять на здоровье и благополучие населения во всем мире [3].

Употребление алкоголя определяется как значительный фактор риска ухудшения физического и психического здоровья [4, 5], распространенный в периоды стресса, таких как пандемия COVID-19 [6]. В то же время, изменения в потреблении алкоголя, вероятно, влияют на течение и прогноз заболевания COVID-19 [7]. Считается, что действия, реализованные в ответ на пандемию COVID-19, повлияют на поведение людей и уровень употребления ими алкоголя [8, 9].

Цель исследования: проанализировать особенности изменения употребления алкоголя во время новой пандемии коронавируса COVID-19.

Материалы и методы

Поиск опубликованных данных проводился в электронной базе данных Medline (PubMed), Google Scholar и Elibrary с 1 марта по 22 апреля 2022 г. Для поиска англоязычных статей использовались ключевые слова «COVID-19», «SARS-CoV-2», «pandemic», «isolation», «alcohol use», «alcohol», «alcohol consumption», «alcohol use disorder». Для поиска русскоязычных статей были использованы следующие ключевые слова: «COVID-19», «SARS-CoV-2», «пандемия», «изоляция», «алкоголь», «злоупотребление алкоголем», «потребление алкоголя».

Оценка приемлемости англоязычных оригинальных источников осуществлялась в несколько этапов: просматривались заголовки, аннотации и полнотекстовые статьи. Кроме того, осуществлялся дополнительный поиск ссылок из документов.

Публикации отдельных наблюдений, исследования на животных, а также статьи, в которых были приведены предварительные результаты исследования или дублировались уже опубликованные, были исключены.

Результаты

Изменение в потреблении алкоголя во время пандемии COVID-19

Существующие исследования первичного влияния пандемии COVID-19 на потребление алкоголя среди населения в целом дают противоречивые выводы, подтверждающие противоположные теории о том, какие факторы, вероятнее всего, повлияли на употребление алкоголя в течение этого периода.

Авторы одних исследований предполагают, что потребление алкоголя населением увеличилось, особенно это касается лиц, злоупотребляющих алкоголем [10, 11].

Так, исследование потребления алкоголя во время пандемии в США, проведенное среди 1540 человек в возрасте от 30 до 80 лет, показало, что американцы выпили примерно на 14% больше алкоголя в 2020 году на фоне пандемии COVID-19 по сравнению с предыдущим 2019 годом. Также рост тревожных расстройств, более выраженный среди женщин, показывает увеличение потребления алкоголя на 17% среди женщин, а также увеличение потребления на 19% среди людей в возрасте от 30 до 60 лет в целом. Согласно этому исследованию, потребление большого количества алкогольных напитков среди женщин - четыре и более порций за два часа – в этом году увеличилось на 41%, в результате это привело к ежедневному употреблению дополнительного алкогольного напитка в течение месяца [12]. В Канаде был опубликован отчет Nanos Research, в котором сообщается, что во время пандемии 20% канадцев, которым приходилось оставаться дома в режиме самоизоляции, сообщали о том, что употребляют больше алкоголя на 21%, в первую тройку заявленных респондентами причин входили отсутствие распорядка дня, скука и стресс [13]. В Европе данные, свидетельствующие о повышенном потреблении алкоголя, появились во второй половине 2020г. и в начале 2021г. В Соединенном Королевстве поперечное исследование, проведенное с участием 691 взрослого человека, показало, что 17% из них сообщали о повышенном потреблении алкоголя во время самоизоляции. Более высокая доля увеличения потребления алкоголя наблюдалась среди молодых испытуемых (18–34 года).

Выявлена значительная связь между повышенным потреблением алкоголя и неудовлетворительным психическим здоровьем, депрессивными симптомами и ухудшением психологического самочувствия [14]. В другом опросе, проведенном благотворительной организацией Alcohol Change UK среди 1555 чело-

век, около пятой части испытуемых ответили, что во время изоляции они пили чаще за тот же период, а 15% выпивали больше порций алкоголя за один раз, что указывает на появление подгруппы лиц, подверженных риску развития потенциально опасных моделей потребления алкоголя [15]. В Бельгии опрос, посвященный изучению изменений в потреблении алкоголя, табака и легких наркотиков во время самоизоляции и проведенный среди 3632 человек, показал рост употребления алкоголя (d = 0,21) по сравнению с периодом до пандемии COVID-19. Увеличение потребления алкоголя было взаимосвязано с молодым возрастом, большим количеством детей дома, немедицинской специальностью респондентов и технической безработицей, связанной с COVID-19. Скука, изоляция, нарушение режима дня, одиночество и изменение привычного жизненного уклада были основными причинами потребления большего количества различных психоактивных веществ [16]. В Греции исследование, проведенное с участием 705 взрослых и посвященное изучению привычек, связанных с употреблением алкоголя до и во время пандемии COVID-19, показало, что потребление по типам напитков было в целом схожим, но больше людей во время пандемии пили в одиночку (8,0% против 29,0%) или вместе с партнёрами (20,2% против 40,7%), чем с друзьями (18,5% против 68,2%). Все участники исследования выпивали дома во время режима самоизоляции, 20,7% сообщили об увеличении потребления алкоголя, в основном из-за социальной изоляции (29,7%), изменения повседневных привычек (27,5%) или для преодоления тревоги и/или депрессии (13,6%) [17]. В Восточной Европе исследовательский проект, реализованный в Польше, показал увеличение потребления алкоголя на 146%, при этом более высокая склонность к употреблению алкоголя была обнаружена среди лиц с предшествующей алкогольной зависимостью [18]. В Австралии различные опросы, проведенные в разные периоды пандемии, показали, что более 25% взрослых увеличили потребление алкоголя во время пандемии в основном из-за более высокого уровня стресса, тревоги и симптомов депрессии, но доля патологического употребления алкоголя, измеренная по AUDIT (Шкала идентификации расстройств, связанных с употреблением алкоголя) снизилась по сравнению с первым пиком пандемии, особенно среди молодых людей (в возрасте 18–25 лет) [19].

Потенциальным механизмом здесь является повышенное воздействие стресса во время пандемии COVID-19 [19-23]. Во многих странах, в том числе в РФ, населению было рекомендовано оставаться дома и избегать ненужных социальных контактов. Исследование, проведенное в Мюнхене, Германия, показало, что большинство людей, придерживающихся этих строгих правил и ограничений, страдают от нарушения повседневных привычек, изоляции, социального дистанцирования, финансового бремени и страха перед будущим [24]. Исследование C. Wang с соавт. показало, что более половины опрошенных сообщали о депрессии, тревоге и остром стрессе [25]. Эти факторы могут спровоцировать повышенное потребление алкоголя как форму самолечения. Опрос, проведенный в 2001–2002 гг. Национальным институтом изучения злоупотребления алкоголем и алкоголизма, сообщил о схожем представлении о самолечении у людей, пытающихся справиться со стрессовыми ситуациями [26]. Трирский социальный стресс-тест (Trier Social Stress Test), проведенный среди 39 лиц, употребляющих алкоголь, выявил увеличение потребления алкоголя и зависимое поведение у тех, кто находился в состоянии стресса, по сравнению с теми, кто не подвергался острому стрессу [27]. В обзоре M.A. Sayette была предложена «теория подавления реакции на стресс», говорящая об увеличении потребления алкоголя во время экономических кризисов, особенно среди людей, страдающих от тревоги и стресса [28]. Аналогичная ситуация наблюдалась в 2003 году во время пандемии тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС). Исследование, проведенное в Китае, подчеркивает взаимосвязь между психологическими расстройствами, вызванными пандемией, и ростом потребления алкоголя среди лиц, находящихся в двух разных социально-бытовых условиях (жители Гонконга, подвергшиеся воздействию атипичной пневмонии, и сотрудники больниц в Пекине, которые либо находились на карантине, либо работали в больничных палатах повышенного риска) [29]. В данном случае, повышенное потребление алкоголя считается неадекватной стратегией преодоления психологических нарушений и возникает в результате взаимодействия таких факторов, как социальная изоляция, чувство незащищенности и финансовые трудности [9, 27, 30].

В других исследованиях было показано, что употребление алкоголя среди населения могло уменьшиться в течение первых месяцев пандемии COVID-19 [22, 31]. Согласно этим выводам, сокращение возможностей для употребления алкоголя в целом, и в частности вне дома (например, в барах, пабах) на самом деле могло привести к снижению уровня его употребления среди населения [23]. Кроме того, доступность алкоголя была снижена из-за закрытия торговых точек и мест его возможного потребления, а также по причине ограничения доступа к типичной для употребления алкоголя среде, связанной с путешествиями (например, самолеты, отели, круизные лайнеры). Снижение

доступности алкоголя из-за растущей безработицы, финансовых трудностей и отсутствия чувства безопасности могло повлиять на снижение употребления алкоголя [30]. Доказательства, подтверждающие этот механизм, могут быть получены из исследований, изучающих влияние государственной политики [31] и экономических кризисов [32] на употребление алкоголя, которое является следствием пандемии COVID-19.

В Австралии во время карантина в сточных водах были обнаружены более низкие уровни алкоголя по сравнению с аналогичными периодами предыдущих лет, что свидетельствует о снижении употребления алкоголя среди населения в целом, возможно, в результате пропуска социальных мероприятий и изменений в общих моделях употребления алкоголя [33]. Другим интересным примером может быть снижение потребления алкоголя студентами колледжей после закрытия кампуса, главным объяснением этого является возвращение молодых людей домой для проживания со своими семьями, с меньшим количеством общественных мероприятий и возможностей для запоев [34]. Такое же снижение употребления алкоголя при сравнении аналогичных временных интервалов с 2019 и 2020 годов выявили результаты широкого международного онлайн-опроса, охватывающего страны Европы, Северной и Южной Америки, Африки, Азии, уменьшение количества общественных мероприятий, закрытие клубов и баров, а также более низкое давление со стороны сверстников перечислены в качестве возможных объяснений [35].

По данным исследований, проведенных в РФ, отмечались разнонаправленные тенденции в употреблении алкоголя среди населения в первые месяцы пандемии. Потребление чаще увеличивалось среди лиц, употреблявших алкоголь до пандемии в больших количествах, и чаще снижалось среди изначально малопьющего населения [35].

Влияние алкоголя на заболеваемость COVID-19

Алкоголь, потребляемый в течение длительного времени, действует на организм как стрессор и затрудняет поддержание гомеостаза [36-38]. Непосредственная кратковременная польза от употребления алкоголя может маскировать его долгосрочное негативное влияние [39]. Чаще всего лица, употребляющие алкоголь, постоянно оправдывают потребление, заявляя о снижении умственного напряжения, достижении состояния физического и психического расслабления, а также об улучшении своего социального поведения под действием спиртного [40]. Однако действие высоких доз этанола на центральную нервную систему вызывает тормозный эффект, заключающийся в снижении гностических функций, ослаблении внимания и памяти [41]. Таким образом, алкоголь становится фактором риска для изменения поведения и принятия решений. Опасность еще выше для лиц с психологической или психиатрической патологией, так как им часто противопоказан одновременный прием психотропных препаратов и алкоголя [42].

Расстройство, связанное с употреблением алкоголя (РСУА), является хроническим и рецидивирующим заболеванием [43]. Люди с РСУА подвержены риску развития острого повреждения легких и острого респираторного дистресс-синдрома [44]. Они также подвержены риску развития тяжелого течения COVID-19 и суперинфекций. Когда алкоголь метаболизируется, вырабатывается оксид азота (NO), а его избыточное накопление может ухудшить функцию эндотелия, а также вызывает десенсибилизацию ресничек эпителия, что может повлиять на клиренс патогенов [45]. В альвеолярном пространстве изменяется гомеостаз глутатиона, что приводит к усилению оксидативного стресса в микроокружении легких в результате хронического употребления алкоголя [45,46]. Кроме того, алкоголь может нарушать как врожденный, так и адаптивный иммунитет [47], ухудшая способность альвеолярных макрофагов к фагоцитозу [48].

Сложности ведения пациентов, злоупотребляющих алкоголем во время пандемии COVID-19

Потенциальными проблемами при ведении пациентов с РСУА во время пандемии, связаны с ухудшением соблюдения режима лечения, развитием рецидивов и эффектом отмены [49]. Исследование, проведенное в Индии, показало, что изоляция и закрытие лицензированных винных магазинов способствовало тому, что лица, злоупотребляющие алкоголем, стали потреблять домашний алкоголь. Подобного рода спиртные напитки могут вызывать тяжелые проблемы со здоровьем, в том числе летальный исход [49]. В связи с правилами локдауна, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, отсутствовало структурирование времени для занятий, не связанных с потреблением алкоголя, таких как реальное общение в социуме и занятия спортом, которые могут способствовать рецидиву алкогольного поведения [47]. Еще одна проблема при РСУА связана с трудностью для пациентов наносить регулярные амбулаторные визиты к врачу из-за закрытия поликлиник, отсутствия общественного транспорта или боязни инфекции [47]. Более того, высокие нагрузки на оставшиеся открытыми стационары, отсутствие телемедицинских/онлайн-медицинских услуг или неспособность пациентов использовать эти услуги, также могло привести к негативным по-

следствиям при оказании медицинской помощи [49, 50].

Возможные последствия увеличения употребления алкоголя

Помимо интенсивно анализируемых тенденций и мотивов потребления алкоголя взрослыми, есть несколько значимых вопросов с потенциальными долгосрочными последствиями, которые заслуживают не меньшего внимания [51]. Одна из этих тем связана с тем, как алкоголизм родителей влияет на следующие поколения. Во время изоляции дети чаще видели, как их родители употребляют алкоголь, из-за того, что они проводили вместе время дома. Родительская модель поведения, связанная с употреблением алкоголя, может играть важную роль в межпоколенческой передаче привычек, касающихся чрезмерного употребления алкоголя [52]. В исследовании, проведенном среди 1054 канадских подростков (средний возраст 16,7±0,8 лет), в котором они проходили онлайн-опрос, респонденты сообщали о частоте употребления алкоголя, запоев, употребления каннабиса и курения в течение 3 недель до и сразу после локдауна. Результаты показали снижение употребления алкоголя и вейпинга, но более 93% опрошенных заявили, что употребляли алкоголь дома с родителями, что считается для них приемлемым поведением.

Другой, менее обсуждаемой темой является воздействие алкоголя на организм в период внутриутробного развития, которое считается основной причиной фетального алкогольного синдрома (ФАС), характеризующегося нарушениями в развитии нервной системы, трудностями в обучении и поведенческими проблемами, которые могут привести к патологиям психического здоровья, проблемам в учебе, злоупотреблению психоактивными веществами и нарушению социальной интеграции [53]. Принимая во внимание данные о повышенном потреблении алкоголя женщинами во время пандемии, о продолжительности локдауна и рисках незапланированной беременности, вероятность увеличения частоты ФАС в будущем высока. «Хотя мы можем вскоре вступить в эру пост-COVID-19, случаи ФАС будут по-прежнему сохраняться в течение десятилетий и навсегда поставят под угрозу жизнь и здоровье населения. К сожалению, хотя ФАС предсказуем и в значительной степени предотвратим, его постоянно игнорируют» [54].

И последнее, но не менее важное — обратный анализ — т.е. то, как расстройства, связанные с употреблением алкоголя, могут повлиять на способы борьбы с пандемией с точки зрения личной безопасности. Результаты опроса, проведенного в Румынии среди 115 пациентов мужского пола и 57 человек из контрольной группы, показали, что пациенты с тяжелыми психическими заболеваниями (ТПЗ) и РСУА, подвержены более высокому риску заражения COVID-19, одной из причин этого является отсутствие знаний о профилактических мерах против COVID-19 и неспособность отличить дезинформацию от фактов [55, 56].

Заключение

По результатам данного обзора очевидно изменение в схемах употребления алкоголя и их последствиях во время пандемии COVID-19. Хотя результаты изменений в алкогольном поведении во время локдауна противоречивы, имеются сообщения о вновь возникших запоях/развитии алкоголизма во время режима самоизоляции и их рецидивах. Множественные психологические, социальные, биологические, экономические и политические факторы влияют на изменения в употреблении алкоголя. Оказание медицинской помощи лицам, злоупотребляющим алкоголем, в результате пандемии COVID-19 пострадало во всем мире, поэтому важно сосредоточить внимание на обучении медицинских работников способам помощи пациентам с алкогольной зависимостью. Один из вариантов лечения алкогольной зависимости во время пандемии – использование современных технологий. Одним из таких примеров являются телемедицинские консультации для людей с РСУА во время пандемии и обучение онлайн-работе медицинского персонала в отдаленных регионах. Телемедицина, групповые и личные онлайн-консультации могут быть одним из способов справиться с повышенным спросом на медицинские услуги во время и после пандемии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Geneva, Switzerland: WHO. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://covid19.who.int/ Дата обращения: 7.09.2022.

2. Kilian C, Rehm J, Allebeck P, et al.; European Study Group on Alcohol Use and COVID-19. Alcohol consumption during the COVID-19 pandemic in Europe: a large-scale cross-sectional study in 21 countries. Addiction 2021; 116(12): 3369-3380. doi: 10.1111/add.15530.

3. Pierce M, Hope H, Ford T, et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal probability sample survey of the UK population. Lancet Psychiatry 2020; 10: 883–92. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30308-4.

4. Rehm J, Gmel GE, Gmel G, et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update.

Addiction 2017; 112: 968–1001. doi: 10.1111/add.13757.

5. Шереметьева И.И., Плотников А.В., Доценова С.В., Курышкин В.И. Некоторые особенности психического статуса пациентов, перенесших в анамнезе COVID-19. Бюллетень медицинской науки. 2022; 3(27): 81-85. doi: 10.31684/25418475_2022_3_81.

6. Сиволап Ю.П. Пандемия COVID-19 и алкоголь: проблема, выходящая за пределы наркологии и психиатрии. Клинический разбор в общей медицине 2020; 2: 11-15. doi: 10.47407/kr2020.1.2.00012.

7. Testino G. Are patientswith alcohol use disorders at increased risk for Covid-19 infection? Alcohol Alcohol 2020; 55: 344–6. doi: 10.1093/alcalc/agaa037.

8. Clay JM, Parker MO. Alcohol use and misuse during the COVID-19 pandemic: a potential public health crisis? Lancet Public Health 2020; 5: e259. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30088-8.

9. Gonçalves PD, Moura HF, do Amaral RA, et al. Alcohol use and COVID-19: can we predict the impact of the pandemic on alcohol use based on the previous crises in the 21st century? A brief review. Front Psychol 2020; 11: 581113. doi: 10.3389/fpsyt.2020.581113.

10. Koopmann A, Georgiadou E, Kiefer F, Hillemacher T. Did the general population in Germany drinkmore alcohol during the COVID-19 pandemic lockdown? Alcohol Alcohol 2020; 55: 698–9. doi: 10.1093/alcalc/agaa058.

11. Daly M, Robinson E. High-risk drinking in midlife before versus.during the COVID-19 crisis: longitudinal evidence from the United Kingdom. Am J Prev Med 2021; 60: 294–7. doi: 10.1016/j.amepre.2020.09.004.

12. Pollard MS, Tucker JS, Green HD Jr. Changes in Adult Alcohol Use and Consequences During the COVID-19 Pandemic in the US. JAMA Netw Open. 2020; 3(9): e2022942. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22942.

13. Ramalho R. Alcohol consumption and alcohol-related problems during the COVID-19 pandemic: a narrative review. Australas Psychiatry. 2020; 28(5): 524-526. doi: 10.1177/1039856220943024.

14. Jacob L, Smith L, Armstrong NC, et al. Alcohol use and mental health during COVID-19 lockdown: A cross-sectional study in a sample of UK adults. Drug Alcohol Depend. 2021; 219: 108488. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108488.

15. The Lancet Gastroenterology Hepatology. Drinking alone: COVID-19, lockdown, and alcohol-related harm. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5(7): 625. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30159-X.

16. Vanderbruggen N, Matthys F, Van Laere S, et al. Self-Reported Alcohol, Tobacco, and Cannabis Use during COVID-19 Lockdown Measures: Results from a Web-Based Survey. Eur Addict Res. 2020; 26(6): 309-315. doi: 10.1159/000510822.

17. Panagiotidis P, Rantis K, Holeva V, et al. Changes in Alcohol Use Habits in the General Population, during the COVID-19 Lockdown in Greece. Alcohol Alcohol. 2020; 55(6): 702-704. doi: 10.1093/alcalc/agaa092.

18. Sidor A, Rzymski P. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. Nutrients. 2020; 12(6): 1657. doi: 10.3390/nu12061657.

19. Callinan S, Smit K, Mojica-Perez Y, et al. Shifts in alcohol consumption during the COVID-19 pandemic: early indications from Australia. Addiction. 2021; 116(6): 1381-1388. doi: 10.1111/add.15275.

20. Акарачкова Е.С., Беляев А.А., Блинов Д.В. и др. Эпидемия COVID-19. Стресс-связанные последствия. Клинический разбор в общей медицине. 2020; 2: 16-24. DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00013

21. Акарачкова Е.С., Байдаулетова А.И., Беляев А.А. и др. Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. Санкт-Петербург, 2020. 138 с. ISBN: 978-5-98620-480-2

22. Manthey J, Kilian C, Schomerus G, et al. Alcohol Use in Germany and Europe during the SARS-CoV-2 Pandemic. Sucht 2020; 66: 247–58. doi: 10.1186/s13011-021-00373-y.

23. Callinan S, Mojica-Perez Y, Wright CJC, et al. Purchasing, consumption, demographic and socioeconomic variables associatedwith shifts in alcohol consumption during the COVID-19 pandemic. Drug Alcohol Rev 2020; 40: 183–91. doi: 10.1111/dar.13200

24. Frank A, Fatke B, Frank W, et al. Depression, dependence and prices of the COVID-19-Crisis. Brain Behav Immun. 2020; 87: 99. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.068.

25. Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(5): 1729. doi: 10.3390/ijerph17051729.

26. Bolton JM, Robinson J, Sareen J. Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Affect Disord. 2009; 115(3): 367-75. doi: 10.1016/j.jad.2008.10.003.

27. Clay JM, Parker MO. The role of stress-reactivity, stress-recovery and risky decision-making in psychosocial stress-induced alcohol consumption in social drinkers. Psychopharmacology (Berl). 2018; 235(11): 3243-3257. doi: 10.1007/s00213-018-5027-0.

28. Sayette MA. Does drinking reduce stress? Alcohol Res Health. 1999; 23(4): 250-5.

29. Wu P, Liu X, Fang Y, et al. Alcohol abuse/dependence symptoms among hospital employees

exposed to a SARS outbreak. Alcohol Alcohol. 2008; 43(6): 706-12. doi: 10.1093/alcalc/agn073.

30. de Goeij MCM, Suhrcke M, Toffolutti V, et al. How economic crises affect alcohol consumption and alcohol-related health problems: a realist systematic review. Soc Sci Med 2015; 131: 131–46.

31. Anderson P, Llopis EJ, O'Donnell A, Kaner E. Impact of COVID-19 confinement on alcohol purchases in Great Britain: controlled interrupted time-series analysis during the first half of 2020 compared with 2015–2018. Alcohol Alcohol 2020; 56: 307–16.

32. Chisholm D, Moro D, Bertram M, et al Are the 'best buys' for alcohol control still valid? An update on the comparative cost-effectiveness of alcohol control strategies at the global level. J Stud Alcohol Drugs 2018; 79: 514–22. doi:10.15288/jsad.2018.79.514

33. Bade R, Simpson BS, Ghetia M, et al. Changes in alcohol consumption associated with social distancing and self-isolation policies triggered by COVID-19 in South Australia: a wastewater analysis study. Addiction. 2021; 116(6): 1600-1605. doi: 10.1111/add.15256.

34. White HR, Stevens AK, Hayes K, Jackson KM. Changes in Alcohol Consumption Among College Students Due to COVID-19: Effects of Campus Closure and Residential Change. J Stud Alcohol Drugs. 2020; 81(6): 725-730. doi: 10.15288/jsad.2020.81.725.

35. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, et al. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. Nutrients. 2020; 12(6): 1583. doi: 10.3390/nu12061583.

36. Гиль А.Ю., Вышинский К.В., Фадеева Е.В., Хальфин Р.А. Изменения особенностей потребления алкоголя в Российской Федерации в первые месяцы пандемии COVID-19. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; 5(6): 63-73. doi: 10.26347/1607-2502202105-06063-073

37. Кривошеев В.В., Столяров А.И., Никитина Л.Ю. Алкоголь увеличивает заболеваемость и смертность от COVID-19. Наркология. 2022; 21(2): 34-44. doi: 10.25557/1682-8313.2022.02.34-44

38. Grigorescu F, Lautier C. How geneticists contribute to understanding of COVID-19 disease pathogenicity. Acta Endocrinol (Buchar). 2020; 16(3): 346-352. doi: 10.4183/aeb.2020.346.

39. Muhammad DG, Abubakar IA. COVID-19 lockdown may increase cardiovascular disease risk factors. Egypt Heart J. 2021; 73(1): 2. doi: 10.1186/s43044-020-00127-4.

40. Salehi B, Calina D, Docea AO, et al. Curcumin's Nanomedicine Formulations for Therapeutic Application in Neurological Diseases. J Clin Med. 2020; 9(2): 430. doi: 10.3390/jcm9020430.

41. Wang Y, Duan Z, Ma Z, et al. Epidemiology of mental health problems among patients with cancer during COVID-19 pandemic. Transl Psychiatry. 2020; 10(1): 263. doi: 10.1038/s41398-020-00950-y.

42. Anthenelli RM. Overview: stress and alcohol use disorders revisited. Alcohol Res. 2012; 34(4): 386-90.

43. Joshi P, Duong KT, Trevisan LA, Wilkins KM. Evaluation and Management of Alcohol use Disorder among Older Adults. Curr Geriatr Rep. 2021; 10(3): 82-90. doi: 10.1007/s13670-021-00359-5.

44. Bailey KL, Sayles H, Campbell J, et al. COVID-19 patients with documented alcohol use disorder or alcohol-related complications are more likely to be hospitalized and have higher all-cause mortality. Alcohol Clin Exp Res. 2022. doi: 10.1111/acer.14838. Epub ahead of print.

45. Price ME, Pavlik JA, Liu M, et al. Alcohol drives S-nitrosylation and redox activation of protein phosphatase 1, causing bovine airway cilia dysfunction. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2017; 312(3): L432-L439. doi: 10.1152/ajplung.00513.2016.

46. Орлова А.С. Соматические расстройства и свободнорадикальные процессы при цереброваскулярной болезни. Фундаментальные исследования. 2012; 8(1): 220-224.

47. Da BL, Im GY, Schiano TD. Coronavirus Disease 2019 Hangover: A Rising Tide of Alcohol Use Disorder and Alcohol-Associated Liver Disease. Hepatology. 2020; 72(3): 1102-1108. doi: 10.1002/hep.31307.

48. Yeligar SM, Chen MM, Kovacs EJ, et al. Alcohol and lung injury and immunity. Alcohol. 2016; 55: 51-59. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.08.005.

49. Arya S, Gupta R. COVID-19 outbreak: Challenges for Addiction services in India. Asian J Psychiatr. 2020; 51:102086. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102086.

50. Sinha R. New findings on biological factors predicting addiction relapse vulnerability. Curr Psychiatry Rep. 2011; 13(5): 398-405. doi: 10.1007/s11920-011-0224-0.

51. Кислицына О.А. Долгосрочные негативные последствия пандемии COVID-19 для здоровья населения. Социальные аспекты здоровья населения. 2021; 67(4). doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-2

52. Sigman A. Covid-19 and alcohol: parental drinking influences the next generation. BMJ. 2020; 369: 2525. doi: 10.1136/bmj.m2525.

53. Popova S, Lange S, Probst C, et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017; 5(3): 290-299. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30021-9.

54. Sher J. Fetal alcohol spectrum disorders: preventing collateral damage from COVID-19.

Lancet Public Health. 2020; 5(8): 424. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30159-6.

55. Matei V, Pavel A, Giurgiuca A, et al. Knowledge of Prevention Measures and Information About Coronavirus in Romanian Male Patients with Severe Mental Illness and Severe Alcohol Use Disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2020; 16: 2857-2864. doi: 10.2147/NDT.S278471

56. Шереметьева И.И., Строганов А.Е., Кулешова Е.О., Стреминский С.Ю. Обращаемость за медицинской помощью пациентов с расстройствами шизофренического спектра в условиях пандемии COVID-19. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2011; 4(113): 22 – 28. doi: 10.26617/1810-3111-2021-4(113)-22-28

References

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) dashboard. Geneva, Switzerland: WHO. [Electronic resource]. Access mode: https://covid19.who.int/: 7.09.2022.

2. Kilian C, Rehm J, Allebeck P, et al.; European Study Group on Alcohol Use and COVID-19. Alcohol consumption during the COVID-19 pandemic in Europe: a large-scale cross-sectional study in 21 countries. Addiction 2021; 116(12): 3369-3380. doi: 10.1111/add.15530.

3. Pierce M, Hope H, Ford T, et al. Mental health before and during the COVID-19 pandemic: a longitudinal probability sample survey of the UK population. Lancet Psychiatry 2020; 10: 883–92. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30308-4.

4. Rehm J, Gmel GE, Gmel G, et al. The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update. Addiction 2017; 112: 968–1001. doi: 10.1111/add.13757.

5. 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. Bjulleten' medicinskoj nauki. 2022; 3(27): 81-85. (in Russ). doi: 10.31684/25418475_2022_3_81.

6. Sivolap Y.P. COVID-19 pandemic and alcohol: a problem beyond addiction and psychiatry. Klinicheskij razbor v obshhej medicine 2020; 2: 11-15 (in Russ). doi: 10.47407/kr2020.1.2.00012.

7. Testino G. Are patientswith alcohol use disorders at increased risk for Covid-19 infection? Alcohol Alcohol 2020; 55: 344–6. doi: 10.1093/alcalc/agaa037.

8. Clay JM, Parker MO. Alcohol use and misuse during the COVID-19 pandemic: a potential public health crisis? Lancet Public Health 2020; 5: e259. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30088-8.

9. Gonçalves PD, Moura HF, do Amaral RA, et al. Alcohol use and COVID-19: can we predict the impact of the pandemic on alcohol use based on the previous crises in the 21st century? A brief review. Front Psychol 2020; 11: 581113. doi: 10.3389/fpsyt.2020.581113.

10. Koopmann A, Georgiadou E, Kiefer F, Hillemacher T. Did the general population in Germany drinkmore alcohol during the COVID-19 pandemic lockdown? Alcohol Alcohol 2020; 55: 698–9. doi: 10.1093/alcalc/agaa058.

11. Daly M, Robinson E. High-risk drinking in midlife before versus.during the COVID-19 crisis: longitudinal evidence from the United Kingdom. Am J Prev Med 2021; 60: 294–7. doi: 10.1016/j.amepre.2020.09.004.

12. Pollard MS, Tucker JS, Green HD Jr. Changes in Adult Alcohol Use and Consequences During the COVID-19 Pandemic in the US. JAMA Netw Open. 2020; 3(9): e2022942. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22942.

13. Ramalho R. Alcohol consumption and alcohol-related problems during the COVID-19 pandemic: a narrative review. Australas Psychiatry. 2020; 28(5): 524-526. doi: 10.1177/1039856220943024.

14. Jacob L, Smith L, Armstrong NC, et al. Alcohol use and mental health during COVID-19 lockdown: A cross-sectional study in a sample of UK adults. Drug Alcohol Depend. 2021; 219: 108488. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2020.108488.

15. The Lancet Gastroenterology Hepatology. Drinking alone: COVID-19, lockdown, and alcohol-related harm. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5(7):625. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30159-X.

16. Vanderbruggen N, Matthys F, Van Laere S, et al. Self-Reported Alcohol, Tobacco, and Cannabis Use during COVID-19 Lockdown Measures: Results from a Web-Based Survey. Eur Addict Res. 2020; 26(6): 309-315. doi: 10.1159/000510822.

17. Panagiotidis P, Rantis K, Holeva V, et al. Changes in Alcohol Use Habits in the General Population, during the COVID-19 Lockdown in Greece. Alcohol Alcohol. 2020; 55(6): 702-704. doi: 10.1093/alcalc/agaa092.

18. Sidor A, Rzymski P. Dietary Choices and Habits during COVID-19 Lockdown: Experience from Poland. Nutrients. 2020; 12(6): 1657. doi: 10.3390/nu12061657.

19. Callinan S, Smit K, Mojica-Perez Y, et al. Shifts in alcohol consumption during the COVID-19 pandemic: early indications from Australia. Addiction. 2021; 116(6): 1381-1388. doi: 10.1111/add.15275.

20. Akarachkova E.S., Beljaev A.A., Blinov D.V., et al. COVID-19 epidemic. Stress related consequences. Klinicheskij razbor v obshhej medicine. 2020; 2: 16-24. (in Russ). DOI: 10.47407/kr2020.1.2.00013

21. Akarachkova E.S., Bajdauletova A.I., Beljaev A.A., et al. Stress: causes and consequences, treatment and prevention. Clinical guidelines. Sankt-Peterburg, 2020. 138 p. ISBN: 978-5-98620-480-2 (in Russ).

22. Manthey J, Kilian C, Schomerus G, et al. Alcohol Use in Germany and Europe during the

SARS-CoV-2 Pandemic. Sucht 2020; 66: 247–58. doi: 10.1186/s13011-021-00373-y.

23. Callinan S, Mojica-Perez Y, Wright CJC, et al. Purchasing, consumption, demographic and socioeconomic variables associatedwith shifts in alcohol consumption during the COVID-19 pandemic. Drug Alcohol Rev 2020; 40: 183–91. doi: 10.1111/dar.13200

24. Frank A, Fatke B, Frank W, et al. Depression, dependence and prices of the COVID-19-Crisis. Brain Behav Immun. 2020; 87: 99. doi: 10.1016/j.bbi.2020.04.068.

25. Wang C, Pan R, Wan X, et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. Int J Environ Res Public Health. 2020; 17(5):1729. doi: 10.3390/ijerph17051729.

26. Bolton JM, Robinson J, Sareen J. Self-medication of mood disorders with alcohol and drugs in the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. J Affect Disord. 2009; 115(3):367-75. doi: 10.1016/j.jad.2008.10.003.

27. Clay JM, Parker MO. The role of stress-reactivity, stress-recovery and risky decision-making in psychosocial stress-induced alcohol consumption in social drinkers. Psychopharmacology (Berl). 2018; 235(11): 3243-3257. doi: 10.1007/s00213-018-5027-0.

28. Sayette MA. Does drinking reduce stress? Alcohol Res Health. 1999; 23(4): 250-5.

29. Wu P, Liu X, Fang Y, et al. Alcohol abuse/dependence symptoms among hospital employees exposed to a SARS outbreak. Alcohol Alcohol. 2008; 43(6): 706-12. doi: 10.1093/alcalc/agn073.

30. de Goeij MCM, Suhrcke M, Toffolutti V, et al. How economic crises affect alcohol consumption and alcohol-related health problems: a realist systematic review. Soc Sci Med 2015; 131: 131–46.

31. Anderson P, Llopis EJ, O'Donnell A, Kaner E. Impact of COVID-19 confinement on alcohol purchases in Great Britain: controlled interrupted time-series analysis during the first half of 2020 compared with 2015–2018. Alcohol Alcohol 2020; 56: 307–16.

32. Chisholm D, Moro D, Bertram M, et al Are the 'best buys' for alcohol control still valid? An update on the comparative cost-effectiveness of alcohol control strategies at the global level. J Stud Alcohol Drugs 2018; 79: 514–22. doi:10.15288/jsad.2018.79.514

33. Bade R, Simpson BS, Ghetia M, et al. Changes in alcohol consumption associated with social distancing and self-isolation policies triggered by COVID-19 in South Australia: a wastewater analysis study. Addiction. 2021; 116(6): 1600-1605. doi: 10.1111/add.15256.

34. White HR, Stevens AK, Hayes K, Jackson KM. Changes in Alcohol Consumption Among College Students Due to COVID-19: Effects of Campus Closure and Residential Change. J Stud Alcohol Drugs. 2020; 81(6): 725-730. doi: 10.15288/jsad.2020.81.725.

35. Ammar A, Brach M, Trabelsi K, et al. Effects of COVID-19 Home Confinement on Eating Behaviour and Physical Activity: Results of the ECLB-COVID19 International Online Survey. Nutrients. 2020; 12(6): 1583. doi: 10.3390/nu12061583.

36. Gil A.Ju., Vyshinskij K.V., Fadeeva E.V., Hal'fin R.A. Changes in alcohol consumption in the russian federation during the first months of the COVID-19 pandemic. Problemy standartizacii v zdravoohranenii. 2021; 5(6): 63-73 (in Russ). doi: 10.26347/1607-2502202105-06063-073

37. Krivosheev V.V., Stolyarov A.I., Nikitina L.U. Alcoholg increases morbidity and mortality from COVID-19. Narcology. 2022; 21(2): 34-44 (in Russ). doi: 10.25557/1682-8313.2022.02.34-44

38. Grigorescu F, Lautier C. How geneticists contribute to understanding of COVID-19 disease pathogenicity. Acta Endocrinol (Buchar). 2020; 16(3): 346-352. doi: 10.4183/aeb.2020.346.

39. Muhammad DG, Abubakar IA. COVID-19 lockdown may increase cardiovascular disease risk factors. Egypt Heart J. 2021; 73(1): 2. doi: 10.1186/s43044-020-00127-4.

40. Salehi B, Calina D, Docea AO, et al. Curcumin's Nanomedicine Formulations for Therapeutic Application in Neurological Diseases. J Clin Med. 2020; 9(2): 430. doi: 10.3390/jcm9020430.

41. Wang Y, Duan Z, Ma Z, et al. Epidemiology of mental health problems among patients with cancer during COVID-19 pandemic. Transl Psychiatry. 2020; 10(1): 263. doi: 10.1038/s41398-020-00950-y.

42. Anthenelli RM. Overview: stress and alcohol use disorders revisited. Alcohol Res. 2012; 34(4): 386-90.

43. Joshi P, Duong KT, Trevisan LA, Wilkins KM. Evaluation and Management of Alcohol use Disorder among Older Adults. Curr Geriatr Rep. 2021; 10(3): 82-90. doi: 10.1007/s13670-021-00359-5.

44. Bailey KL, Sayles H, Campbell J, et al. COVID-19 patients with documented alcohol use disorder or alcohol-related complications are more likely to be hospitalized and have higher all-cause mortality. Alcohol Clin Exp Res. 2022. doi: 10.1111/acer.14838. Epub ahead of print.

45. Price ME, Pavlik JA, Liu M, et al. Alcohol drives S-nitrosylation and redox activation of protein phosphatase 1, causing bovine airway cilia dysfunction. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2017; 312(3): L432-L439. doi: 10.1152/ajplung.00513.2016.

46. Orlova A.S. Somatic disorders and free radical processes in cerebrovascular disease. Fundamental'nye issledovanija. 2012; 8(1): 220-224 (in Russ.)

47. Da BL, Im GY, Schiano TD. Coronavirus Disease 2019 Hangover: A Rising Tide of Alcohol Use Disorder and Alcohol-Associated Liver Disease. Hepatology. 2020; 72(3):1102-1108. doi: 10.1002/hep.31307.

48. Yeligar SM, Chen MM, Kovacs EJ, et al. Alcohol and lung injury and immunity. Alcohol. 2016; 55: 51-59. doi: 10.1016/j.alcohol.2016.08.005.

49. Arya S, Gupta R. COVID-19 outbreak: Challenges for Addiction services in India. Asian J Psychiatr. 2020; 51:102086. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102086.

50. Sinha R. New findings on biological factors predicting addiction relapse vulnerability. Curr Psychiatry Rep. 2011; 13(5):398-405. doi: 10.1007/s11920-011-0224-0.

51. Kislitsyna O.A. Long-term adverse effects of the COVID-19 pandemic on population health. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija. 2021; 67(4) (in Russ). doi: 10.21045/2071-5021-2021-67-4-2

52. Sigman A. Covid-19 and alcohol: parental drinking influences the next generation. BMJ. 2020; 369: 2525. doi: 10.1136/bmj.m2525.

53. Popova S, Lange S, Probst C, et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017; 5(3): 290-299. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30021-9.

54. Sher J. Fetal alcohol spectrum disorders: preventing collateral damage from COVID-19. Lancet Public Health. 2020; 5(8): 424. doi: 10.1016/S2468-2667(20)30159-6.

55. Matei V, Pavel A, Giurgiuca A, et al. Knowledge of Prevention Measures and Information About Coronavirus in Romanian Male Patients with Severe Mental Illness and Severe Alcohol Use Disorder. Neuropsychiatr Dis Treat. 2020; 16: 2857-2864. doi: 10.2147/NDT.S278471

56. Sheremetjeva I.I., Stroganov A.E., Kuleshova E.O., Streminsky S.Y. The treatment of patients with schizophrenic spectrum disorders in conditions of the COVID-19 pandemic. Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology. 2011; 4(113): 22 - 28. (In Russ.) doi: 10.26617/1810-3111-2021-4(113)-22-28

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Шамсиева Саламат Рустамовна, заочный аспирант кафедры психиатрии, наркологии, медицинской психологии, Дагестанский государственный медицинский университет МЗ РФ.
367000, РФ, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина 1.
врач психиатр-нарколог, ГБУ «Республиканский наркологический диспансер» МЗ РД.
367000, РФ, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Ш. Руставели 57 «В»1.
Email: shamsieva_salamat@mail.ru.
Тел.: 89382041525
https://orcid.org/0000-0002-1648-3997

Информация об авторах

Моллаева Наида Раджабовна, д.м.н., проректор по научной работе, заведующая кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» МЗ РФ. 367000, РФ, Республика Дагестан, г. Махачкала, пл. Ленина, 1. Email: naidadgma@mail.ru. Тел.: 89064827219.
https://orcid.org/0000-0003-2332-2996

Contact information

Corresponding author: Shamsieva Salamat Rustamovna, part-time postgraduate Student at the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology, Dagestan State Medical University, Ministry of Health Care of the Russian Federation.
367000, RF, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenina sq. 1.
Addiction psychiatrist, Republican Drug Dependence Dispensary, Republic of Dagestan.
367000, RF, Republic of Dagestan, Makhachkala, Rustaveli Sch. st. 57 "V "1.
Email: shamsieva_salamat@mail.ru. Tel.: 89382041525
https://orcid.org/0000-0002-1648-3997

Author information

Mollaeva Naida Rajabovna, Dr. Sci. (Med.), Vice-rector for scientific work, Head of the department of Psychiatry, Narcology and medical Psychology, Dagestan State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
367000, Russian Federation, Republic of Dagestan, Makhachkala, Lenina sq. 1.
Email: naidadgma@mail.ru. Tel: 89064827219.
https://orcid.org/0000-0003-2332-2996

Поступила в редакцию *18.11.2022*
Принята к публикации *15.12.2022*

Для цитирования: Шамсиева С.Р., Моллаева Н.Р. Изменение алкогольного поведения во время пандемии COVID-19. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 4(28): 133-142.

Citation: Shamsieva S.R., Mollaeva N.R. Changing drinking behavior during the COVID-19 pandemic. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 4(28): 133-142. (In Russ.)

К 80-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ КИСЕЛЁВА ВАЛЕРИЯ ИВАНОВИЧА (1942–2020 гг.)

16 декабря 2022 г. исполнилось 80 лет со дня рождения Киселева Валерия Ивановича, доктора медицинских наук, профессора, члена-корреспондента РАН, Заслуженного работника высшей школы РФ.

В.И. Киселев – человек, вся жизнь которого была неразрывно связана с Алтайским государственным медицинским институтом – институтом имени Ленинского комсомола – университетом. Человек–легенда, человек-символ АГМИ-АГМУ.

В.И. Киселёв окончил Алтайский государственный медицинский институт в 1966 г. по специальности «лечебное дело».

Единственным местом работы В.И. Киселёва за всю его деятельность явился АГМИ-АГМУ, где он проработал 54 года (1966 – 2020 гг.). После окончания АГМИ обучался в аспирантуре при кафедре нормальной физиологии (1966-1969), ассистент (1969), доцент (1972), заведующий кафедрой нормальной физиологии (1975-2015), зам. декана лечебного факультета (1971), первый выпускник в Alma mater, избранный деканом лечебного факультета (1972) и проректором по учебной работе (1978 - 1983), проректор по международным и внешним научным связям АГМУ (2002 - 2006), проректор по менеджменту качества образования (2006 - 2012), руководитель информационных программ АГМУ (2012 – 2017), советник при ректорате АГМУ (2014 - 2020). Параллельно с работой в вузе - основатель и первый директор НИИ региональных медико-экологических проблем (РМЭП) в составе АГМУ (1993 - 1997), научный руководитель НИИ РМЭП (1997 - 2002), создатель и научный руководитель Алтайского филиала ГУ НИИ физиологии СО РАМН (2004 – 2020).

Доктор медицинских наук (1985), профессор (1987), член-корр. Российской академии медицинских наук (1997 - 2014), член-корр. Российской академии наук (2014 – 2020), академик 3 международных академий: Международной академии информатики (1996), Международной академии педагогических наук (1997), Российского отделения Международной академии наук (1997).

Как организатор учебного процесса, постоянно совершенствовал методику преподавания, одним из первых в стране начал внедрять в учебный процесс современные видео- и аудиосредства, компьютерную технику. Впервые в РФ кафедрой был разработан курс валеологии и внедрен в преподавание в АГМУ. По инициативе В.И. Киселёва на базе кафедры нормальной физиологии АГМУ неоднократно проводились всероссийские учебно-методические совещания преподавателей медицинских ВУЗов, заседания республиканской учебно-методической комиссии по физиологии, результатом которых явилось обобщение опыта работы кафедры и внедрение его в медицинских ВУЗах России. Один из авторов 2 федеральных учебников «Физиология человека» для студентов и аспирантов медвузов.

В.И. Киселёв организовал работу кафедр по освоению международной платформы MOODLE, что позволило досрочно выполнить требования новых федеральных образовательных стандартов (ФГОС) о размещении учебных материалов в Интернете, обеспечение круглосуточного доступа к этим материалам обучающихся и контроль за освоением этих материалов во внеучебное время.

Впечатляющие результаты, достигнутые научным коллективом кафедры под руководством В.И. Киселёва в рамках исследования медиаторных систем, калликреин-кининовой системы организма, двигательной активности, проблем срочной и долговременной адаптации, стрессорных воздействий на систему гемостаза и параметры гемодинамики заслужили высокую оценку научного сообщества, что позволило в 2003 г. на базе кафедры нормальной физиологии открыть Алтайский филиал ГУ НИИ физиологии СО РАМН и сформировать Научно-учебный комплекс, а в 2008 г. организовать силами сотрудников кафедры 6-й Сибирский физиологический съезд, ставший ярким событием в жизни физиологов всей страны.

В.И. Киселев совместно с чл.-корр. РАН Я.Н. Шойхетом сыграли ведущую роль в организации научных исследований по оценке медицинских последствий ядерных испытаний на Семипалатинском полигоне, для чего был сформирован НИИ медико-экологических проблем в составе АГМУ, привлекший к проведению этих исследований более 60 ведущих НИИ страны.

Киселёв В.И. - автор 14 монографий (3 из них изданы за рубежом) и более 250 печатных работ. Подготовил 3 доктора и 20 кандидатов наук. С 1995 по 2008 гг. В.И. Киселёв возглавлял Диссертационный совет К 208.002.01 при АГМУ.

В рамках расширения международных связей университета В.И. Киселёв также провел значительную работу, явившись инициатором заключения комплексных договоров о научном сотрудничестве с университетом г. Нагасаки (Япония), Международным центром Рериха (Индия), Мюнхенским университетом (Германия), университетом Дюрама (Великобритания), научными центрами BFS и GSF (Германия), Каролинским университетом (Швеция) и комиссией Евросоюза.

Будучи членом-корреспондентом РАН, В.И. Киселёв сыграл важную роль в организации подразделений академической медицинской науки в г. Барнауле, филиалов академических центров и НИИ Российской академии медицинских наук (РАМН), Российского онкологического научного центра РАМН, Российского гематологического научного центра РАМН и НИИ физиологии СО РАМН, а также двух подразделений НИИ Министерства здравоохранения России, отдела НИИ травматологии и лаборатории НЦ восстановительной медицины.

Работая секретарём комитета комсомола АГМУ, В.И. Киселёв являлся организатором и многолетним руководителем студенческих строительных отрядов АГМИ, на протяжении 20 лет - лучших в крае. Внес значительный вклад в присвоение АГМИ имени Ленинского комсомола (1978).

Неоднократно избирался народным депутатом районного и краевого Совета. В 1999 г. В.И. Киселёву было присвоено звание Заслуженного работника высшей школы Российской Федерации.

За безупречный, новаторский труд на благо родного вуза, края и страны В.И. Киселёв был награжден государственными наградами: медалями «За доблестный труд», «За трудовую доблесть», «За освоение целинных и залежных земель», медалью Ордена «За заслуги перед Отечеством»; отмечен благодарственными письмами и грамотами Президента Российской Федерации, министра здравоохранения РФ, главы администрации Алтайского края, ЦК ВЛКСМ, знаками отличия министерства транспортного строительства СССР, МЧС России и ЦК ВЛКСМ.

Вот уже два года, как с нами нет В.И. Киселёва, но его дела и светлая память о нём живут в сердцах сотрудников и выпускников АГМУ, всех, кому посчастливилось общаться, трудиться и жить вместе с Человеком, вся жизнь которого была посвящена и отдана во благо Алтайского государственного медицинского университета!

Заведующий кафедрой нормальной физиологии АГМУ, И.И. Шахматов

ПАМЯТИ УЧИТЕЛЯ
БРУСЕНЦОВ ИВАН ГРИГОРЬЕВИЧ
(04.07.1945 - 02.11.2020 гг.)

Иван Григорьевич Брусенцов родился в селе Мало-Волчанка Каменского района Алтайского края пятым ребенком в многодетной крестьянской семье. В 1962 году закончил десятилетку с преобладанием в аттестате зрелости пятёрок. Получив 17 баллов на вступительных экзаменах, стал студентом лечебного факультета Алтайского государственного медицинского института, который закончил в 1968 году и был неразрывно с ним связан всю свою жизнь. «Очень серьёзный период для юноши, выбрать своё будущее. Какие профессии знает деревенский мальчишка? - учителя и деревенского фельдшера. Но это не очень привлекает парня, однако родители-крестьяне настойчиво рекомендуют поступать «на врача», мотивируя свои рекомендации тем, что начнётся война и их сына, работающего в госпитале хирургом, не убьют», - так писал он о выборе профессии в своем дневнике - автобиографии «Главная книга моей жизни», которая была издана на годовщину памяти.

Из воспоминаний студенческих лет: «Акушером стал совершенно случайно. На 1-ом курсе решил посмешить своих товарищей и на вопрос «кем я стану после института?» ляпнул, даже не представляя, что это за специальность, что буду акушером. Поднялся дружный смех, хохотал и я вместе со всеми. Однако на 4 - ом курсе уже без смеха работал в студенческом научном кружке с Ниной Николаевной Зубковой, занимался кольпоскопией. После 4-го курса, приехав на практику в Турочак и поработав неделю в родильном зале с акушеркой, в течение последующих 3-х месяцев по просьбе главного врача работал самостоятельно акушеркой через каждые сутки. В моём ведении находились иногда до 10-и новорожденных, и, естественно, столько рожениц или родильниц. До сих пор храню выписку из приказа о моём назначении на должность акушерки. На 6-ом курсе я «заведовал» кафедральными крысами. Оперировал их, один из рогов матки прошивал полиэтиленовой лигатурой, через определённые временные промежутки забивал животных, вырезал матки, а ныне покойный Виктор Иванович Боров, мой руководитель, изучал гистологические

и гистохимические изменения этих рогов в зависимости от длительности ношения «спирали». Результаты этих исследований вошли в его докторскую диссертацию, как экспериментальная часть».

После окончания института Иван Григорьевич был призван в ряды Советской Армии и в течение 2-х лет служил в должности врача военного строительного отряда. После демобилизации один год работал старшим лаборантом на кафедре акушерства и гинекологии АГМИ, а с 1971 по 1974 гг. обучался в очной аспирантуре на данной кафедре. В 1975 году защитил кандидатскую диссертацию под руководством профессора Хейфеца С.Н. на тему «Эндокринные сдвиги, состояние эндометрия и показатели тромбоцитарного гемостаза у больных, страдающих климактерическими маточными кровотечениями». Автор более 20 печатных научных работ, из них 10 - в зарубежной печати (на французском языке).

Учебной базой кафедры, где вёл занятия И.Г. Брусенцов, были родильный дом №1 (до 1976 года), затем (до 1994 года) работал на базе родильного дома МСЧ АМПО, а последние годы в Краевом перинатальном центре (клиническом) Алтайского края. В течение 1,5 лет с 2001г. исполнял обязанности доцента на одноименной кафедре ФУВа, после чего вновь вернулся на своё прежнее рабочее место. Педагогическую деятельность всегда совмещал с дежурствами в родильных домах г. Барнаула. Квалифицированный врач высшей категории, владеющий всеми современными методами диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии.

Яркой страницей биографии Ивана Григорьевича является работа заведующим родильным отделением в г. Бли де Ангольской Народно-Демократической республики (Африка) в течение трёх лет (1980-1982 гг.). Вот как он вспоминает этот период жизни: «1978 год, захожу по какому-то поводу в кабинет ректора Крюкова Виталия Николаевича, а он спрашивает меня, хочу ли я поехать работать за границу. А я в то время увлёкся туризмом и мне, конечно, было очень интересно посмотреть другую страну, а кроме этого очень хотелось в совершенстве изучить один из языков европейской страны. С 1 мая по 30 августа 1979 года я был откомандирован в Харьковский ГИДУВ для изучения французского языка. По 6 часов занимались с преподавателем, а все остальное свободное ото сна время тренировались разговорной речи с магнитофоном. В первый год работы пришлось туго, проблема с языком, ни одного лекарственного препарата с латинским названием, все на французском языке, незнание обычаев, колоссальная лечебная нагрузка, нас было 3 врача на область, в которой проживало около 500000 человек, а я работал заведующим родильным отделением. За 3 года работы через 40-коечный родильный зал прошло 16500 беременных. Но труды и усердие были вознаграждены. За эти 3 года я наработал столько, сколько в своём родном городе не сделал бы за 3 свои акушерские жизни, да ещё от посла получил почётную грамоту, которая через много лет пригодилась мне для получения удостоверения «Ветеран труда».

Огромный клинический опыт, мудрость много повидавшего человека и активная жизненная позиция делали Ивана Григорьевича незаменимым преподавателем медицинского вуза: высокий профессионализм акушера в сочетании с порядочностью и честностью постоянно были востребованы его коллегами. Умение раскрасить сухую теорию конкретными клиническими примерами и представить это, как неотложную ситуацию, требующую экстренного решения, всегда вызывало восторг студентов. Ответственность за результат и инициативность в выполнении любого задания - отличительные черты Ивана Григорьевича, который не только обучал врачей, студентов и ординаторов профессиональному мастерству, но и собственным примером воспитывал в них чувство ответственности за пациентов.

Прекрасный, светлый человек, Учитель, Наставник, интеллектуал, ветеран кафедры акушерства и гинекологии. За 50 лет работы Брусенцов И.Г. подготовил несколько поколений врачей, практикующих в Алтайском крае и других регионах России. Его отличали коммуникабельность, доступность для коллег, пациентов и учеников. Он заражал всех оптимизмом и умением справляться со всеми трудностями жизни, за что пользовался не только большим уважением, но и искренней любовью.

Заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ДПО АГМУ, О.В. Ремнева

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