

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, профессор
Николаева Мария Геннадьевна доктор
медицинских наук, доцент
Ремнёва Ольга Васильевна доктор медицинских
наук, профессор
Павлова Наталия Григорьевна доктор
медицинских наук, профессор
Соколова Татьяна Михайловна доктор
медицинских наук, профессор
Фадеева Наталья Ильинична доктор
медицинских наук, профессор
Расуль-Заде Юлдуз Гулямовна доктор
медицинских наук, профессор
Курбанов Джахонгир Джамалович доктор
медицинских наук, профессор
Лазарев Александр Федорович доктор
медицинских наук, профессор
Хорев Николай Германович доктор
медицинских наук, профессор
Цеймах Евгений Александрович доктор
медицинских наук, профессор
Шойхет Яков Нахманович член-корреспондент
РАН, доктор медицинских наук, профессор
Штофин Сергей Григорьевич доктор
медицинских наук, профессор
Бохан Николай Александрович академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Строганов Александр Евгеньевич доктор
медицинских наук, профессор
Шереметьева Ирина Игоревна доктор
медицинских наук, профессор
Антропова Оксана Николаевна доктор
медицинских наук, профессор
Воевода Михаил Иванович академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор

Осипова Ирина Владимировна доктор
медицинских наук, профессор
Пырикова Наталья Викторовна доктор
медицинских наук, доцент
Чумакова Галина Александровна доктор
медицинских наук, профессор
Лобанов Юрий Федорович доктор медицинских
наук, профессор
Скударнов Евгений Васильевич доктор
медицинских наук, профессор
Строзенко Людмила Анатольевна доктор
медицинских наук, профессор
Елыкомов Валерий Анатольевич доктор
медицинских наук, профессор
Мамаев Андрей Николаевич доктор
медицинских наук
Момот Андрей Павлович доктор медицинских
наук, профессор
Неймарк Михаил Израилевич доктор
медицинских наук, профессор
Дыгай Александр Михайлович академик РАН,
доктор медицинских наук, профессор
Жариков Александр Юрьевич доктор
биологических наук, доцент
Мадонов Павел Геннадьевич доктор
медицинских наук, профессор
Бибики Елена Юрьевна 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 обра-
зовательное 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 науч-
ных журналов, рекомендованных ВАК при Министерстве науки
и высшего образования РФ для опубликования основных науч-
ных результатов диссертаций на соискание ученых степеней
доктора и кандидата наук (Перечень ВАК, редакция 25.05.2022 г.)
Мнение редакции может не совпадать с мнени-
ем авторов публикаций. Воспроизведение опу-
бликованных материалов в каком-либо виде без
письменного разрешения редакции не допускается. При пере-
печатке ссылка на издание обязательна. Материалы, помечен-
ные знаком «R», публикуются на правах рекламы. За содержа-
ние рекламных материалов редакция ответственности не несет.
Отпечатано в ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40
Формат 60х90/8. Усл. печ. л. 16,9. Заказ 37. Тираж 500 экз. Цена
свободная. Дата выхода в свет – 31.03.2023г.

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, 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*

Sokolova Tatyana Mikhailovna *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Fadeeva Natalya Ilyinichna *Doctor of Medical Sciences, Professor*

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

Kurbanov Jahongir Jamalovich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Lazarev Aleksandr Fedorovich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Khorev Nikolai Germanovich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Tseimakh Evgeny Aleksandrovich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Shoikhet Yakov Nahmanovich *Corresponding member of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*

Shtofin Sergey Grigoryevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Bokhan Nikolai Aleksandrovich *Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*

Stroganov Aleksandr Evgenyevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Sheremetyeva Irina Igorevna *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Antropova Oksana Nikolaevna *Doctor of Medical Sciences, Associate Professor*

Voeyvoda Mikhail Ivanovich *Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*

Osipova Irina Vladimirovna *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Pyrikova Natalya Viktorovna *Doctor of Medical Sciences, Associate Professor*

Chumakova Galina Aleksandrovna *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Lobanov Yury Fedorovich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Skudarnov Evgeny Vasilyevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Strozenko Lyudmila Anatolyevna *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Elykomov Valery Anatolyevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Mamaev Andrey Nikolaevich *Doctor of Medical Sciences*

Momot Andrey Pavlovich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Neimark Mikhail Izrailevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Dygai Aleksandr Mikhailovich *Academician of the RAS, Doctor of Medical Sciences, Professor*

Zharikov Aleksandr Yuryevich *Doctor of Biological Sciences, Associate Professor*

Madonov Pavel Gennadyevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Bibik Elena Yuryevna *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Neimark Alexander Izrailevich *Doctor of Medical Sciences, Professor*

Kulchavenya Ekaterina Valeryevna *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 sign "R" are published for publicity purposes. The content of advertising materials is beyond the responsibility of the editorial board.

Printed: (FSBEI HE ASMU of the Ministry of Health of the Russian Federation)
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Prospekt, 40. Format: 60x90 1/8. Conventional printed sheets – 16.9. Circulation – 500 copies. Open price. Publication date: 31.03.2023.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ
3-АМИНОТИЕНО[2,3-В]ПИРИДИНОВ И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ
Бибик И.В., Бибик Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколыско С.Г.5
- РАК ЭНДОМЕТРИЯ: ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ
ЗА ПЕРИОД 2004-2021 гг. В РОССИИ И НОВОКУЗНЕЦКЕ
Сабанцев М.А., Шрамко С.В., Жилина Н.М., Волков О.А., Ренге Л.В.16
- ПОКАЗАТЕЛИ ПУПИЛЛОГРАФИИ И МЕЖЗРАЧКОВОЙ АСИММЕТРИИ КАК
ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫЙ ИНДИКАТОР ИНТЕРНЕТ - ЗАВИСИМОСТИ У ПОДРОСТКОВ
Ахмадеев Р.Р., Тимербулатов И.Ф., Мухаммадеев Т.Р., Тимербулатова М.Ф., Юлдашев В.Л.24
- АКТИВАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ
Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Тарковская Л.Р., Морозова Т.В., Сидоркевич С.В.31
- СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ
НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ В СИТУАЦИИ СПЕЦИАЛЬНОЙ
ВОЕННОЙ ОПЕРАЦИИ
Шереметьева И.И., Строганов А.Е., Кандрина Н.В., Плотников А.В., Кулешова Е.О., Курышкин В.И.37
- ФАКТОРЫ РИСКА ДИСФУНКЦИИ ТАЗОВОГО ДНА У ЖЕНЩИН
РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
Иванюк И.С., Ремнёва О.В., Федина И.Ю., Гальченко А.И., Мельник М.А., Трухачёва Н.В.43
- НОВЫЕ ПОДХОДЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ
СТРИКТУРНОЙ БОЛЕЗНИ УРЕТРЫ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКИМ ЛИХЕНОМ
Акылбек С., Курбаналиев Р.М.53
- КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ
МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТЕГРАДНЫХ МЕТОДОВ
ДЕКОМПРЕССИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ
Цеймах А.Е., Штофин С.Г., Шойхет Я.Н., Цеймах Е.А.60
- ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ
С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ
Демчук О.В., Сукманова И.А., Яхонтов Д.А.67
- ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА
С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
Костюченко Л.А., Мальченко Т.Д., Рахмонова Ш.М., Рахмонова Б.Х., Субботин Е.А.77
- ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПАЖИТНИКА СЕННОГО
НА ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У КРЫС
Жариков А.Ю., Белокуров С.С.84
- ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ,
НАХОДЯЩИХСЯ В ТРУДНОЙ ЖИЗНЕННОЙ СИТУАЦИИ
Пастбина И.М., Макарова В.И., Харьковская О.А.91
- ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕЛЯ С БАКТЕРИОФАГАМИ
Пилецкая У.В., Макаров К.Ю., Соколова Т.М., Дробышева Т.А., Карабинцева Н.О.99

ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОРИГИНАЛЬНОГО ОПРОСНИКА

Титяев И.И., Удалов К.В., Касьянов Д.С., Тихонов И.В., Абдуллаев Н.А., Андреев С.С.108

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ
РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ

Жариков А.Н., Алиев А.Р., Орлова О.В., Бурмистрова Я.А.116

ЯИЧНИКОВАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ С РОДОРАЗРЕШЕНИЕМ
НА БОЛЬШОМ СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Алферова О.А., Просвирнин И.А., Слепцова Д.С., Кормари Е.Ю.,
Закурина А.А.125

ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКСИАЛЬНОЙ КАРДИОФУНДАЛЬНОЙ ГРЫЖИ
ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ ПРИ КОРОТКОМ ПИЩЕВОДЕ
С ДИАФРАГМОХИАТОПЛАСТИКОЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Цеймах Е.А., Андреасян А.Р., Ганков В.А., Масликова С.А., Гасымов А.Н., Волженин Д.В.128

COVID-19 - ТРИГГЕР КАРДИОМИОПАТИИ ТАКОЦУБО

Сукманова И.А., Русакова А.А.136

ОБЗОР

ПРИМЕНЕНИЕ БОЗУТИНИБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ
МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ
(ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

Черенова С.Г., Наумова К.В., Давыдкин И.Л., Степанова Т.Ю., Сабанова В.Д.141

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ

«БЮЛЛЕТЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ».....147

УДК 615.214.22:616-092.4
DOI 10.31684/25418475-2023-1-5

АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ КОНДЕНСИРОВАННЫХ 3-АМИНОТИЕНО[2,3-В]ПИРИДИНОВ И 1,4-ДИГИДРОПИРИДИНОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, г. Луганск
91045, г. Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, д. 1г

²Научно-исследовательская лаборатория «ХимЭкс», Луганский государственный университет
им. Владимира Даля, г. Луганск
91034, г. Луганск, кв. Молодежный, д. 20а, корп. 7

³Кубанский государственный университет, г. Краснодар
350040, г. Краснодар, ул. Ставропольская, д. 149

Бибик И.В.¹, Бибик Е.Ю.¹, Фролов К.А.^{1,2}, Доценко В.В.³, Кривоколыско С.Г.^{1,2}

Резюме

Введение. В настоящее время поиск новых высокоэффективных и безопасных болеутоляющих средств является актуальным направлением современных фармакологических исследований.

Цель исследования. Изучить антиноцицептивную активность десяти образцов новых производных конденсированных тиенопиридинов и 1,4-дигидротиопиридина в классическом тесте горячей пластины.

Методы. Синтезированные нами на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля 340 новых производных цианотиоацетамида были подвергнуты виртуальному биоскринингу с использованием комплекса программного обеспечения Swiss Target Prediction. Проведены скрининговые исследования *in vivo* на белых крысах 10 образцов в классическом тесте горячей пластины в сравнении с препаратом референтом – метамизолом натрия. Соединения вводили внутривенно в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до помещения крыс на горячую пластину.

Результаты. Установлено, что отчетливо выраженную анальгетическую активность проявили три образца-лидера в плане наличия антиноцицептивных свойств: соединения с шифрами AZ023, AZ331 и AZ383. Причем время пребывания на разогретой пластине крыс экспериментальных групп, получавших с профилактической целью AZ331 и AZ383, составило 158,8 секунд и 164,9 секунд в среднем по группам. Это в 9,56 и в 9,93 раза больше аналогичного показателя в референтной группе соответственно. Животные, получавшие конденсированный тиенопиридин с шифром AZ023, характеризовались увеличением латентного времени реакции до 241,2 секунд, что выше такового в 14,53 раза у крыс, которым вводили метамизол натрия.

Заключение. Обнаружены 6 новых производных цианотиоацетамида с высокой анальгетической активностью, перспективных для дальнейших доклинических исследований.

Ключевые слова: конденсированные тиенопиридины, 1,4-дигидротиопиридины, антиноцицептивные свойства.

ANTINOCICEPTIVE PROPERTIES OF NEW DERIVATIVES OF CONDENSED 3-AMINOTHIENO[2,3-B] PYRIDINES AND 1,4-DIHYDROPYRIDINES IN EXPERIMENT

¹Lugansk State Medical University named after Saint Luka, Lugansk
91045, Lugansk, 50 Years of Defense of Lugansk Quarter., 1g.

²Scientific Research Laboratory «ChemEx», Lugansk State University named after Vladimir Dahl, Lugansk
91034, Lugansk, Molodezhny Quarter, 20a, bldg. 7

³Kuban State University, Krasnodar
350040, Krasnodar, Stavropolskaya Str., 149

Bibik I.V.¹, Bibik E.Yu.¹, Frolov K.A.^{1,2}, Dotsenko V.V.³, Krivokolysko S.G.^{1,2}

Abstract

Introduction. The search for highly effective and safe painkillers is a crucial area of modern pharmacological research. This study aimed to investigate the antinociceptive activity of ten novel-condensed thienopyridine and 1,4-dihydrothiopyridine derivatives using the classic hot plate test.

Methods. 340 new cyanothioacetamide derivatives synthesized by the research laboratory «ChemEx» of the Lugansk

State University were virtually screened using the Swiss Target Prediction software package. In vivo screening studies on white rats were conducted on 10 selected samples in the classic hot plate test, with a reference drug metamizole sodium. The compounds were administered intragastrically at a dose of 5 mg/kg, 1.5 hours before placing the rats on the hot plate.

Results. *Three compounds, coded as AZ023, AZ331, and AZ383, showed a pronounced analgesic activity, and their antinociceptive properties were higher than those of the reference drug. The residence time of rats treated with AZ331 and AZ383 was 158.8 seconds and 164.9 seconds, respectively, which was 9.56 and 9.93 times more than in the reference group. Animals treated with AZ023 exhibited an increase in the latent reaction time to 241.2 seconds, which was 14.53 times higher than that in rats injected with metamizole sodium.*

Conclusion. *Six new derivatives of cyanothioacetamide with high analgesic activity were discovered, indicating their potential for further preclinical studies.*

Keywords: *condensed thienopyridines, 1,4-dihydrothiopyridines, antinociceptive properties.*

Введение

В настоящее время болевой синдром, многообразный в своих проявлениях по интенсивности и локализации, является одной из основных жалоб пациентов. Именно боль различной локализации, как жалоба и проявление острого и хронического болевого синдрома, превалирует по распространенности в современной клинической практике. Данные статистических исследований показали, что острую боль испытывают от 9% до 71% населения. Хроническая боль отмечается у 8%-50% людей. Частота развития хронической послеоперационной боли зависит от локализации вмешательства. При этом наибольшей частотой возникновения болевого синдрома характеризовались операции коронарного шунтирования – 44-56% и травмы таза – 48% [1-3].

В современной клинической практике лекарственные препараты из группы нестероидных противовоспалительных средств широко применяются при заболеваниях и патологических состояниях различной этиологии с целью достижения болеутоляющего, антипиретического и противовоспалительного воздействия, причем нередко без квалифицированного контроля [3-5].

Несмотря на довольно обширный список существующих ныне стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, практикующему врачу не всегда удается достичь максимально выраженного болеутоляющего и противовоспалительного действия и избежать нежелательных эффектов в процессе фармакотерапии. Данная группа лекарственных средств изобилует количеством и выраженностью неблагоприятных воздействий, среди которых присутствуют гастротоксические, гематотоксические, гепатотоксические, кардиотоксические и нефротоксические свойства [6-9].

На сегодняшний день особенно актуальна проблема адекватной рациональной и безопасной фармакокоррекции болевого синдрома, прежде всего в онкологической, стоматологической, травматологической, анестезиологической, хирургической, ревматологической, неврологической, гастроэнтерологической

практике. Поэтому поиск новых эффективных соединений с анальгетической активностью и обладающих благоприятным профилем безопасности – актуальная задача, стоящая перед медицинским научным сообществом на протяжении последних десятилетий.

Новые гетероциклические соединения из ряда производных цианотиоацетамида представляют особый интерес для современных научных исследований, поскольку цианотиоацетамид служит легкодоступным и полифункциональным реагентом, широко используемым в синтетической органической химии. Одним из главных направлений использования тиоамида является синтез широкого круга S, N-гетероциклических соединений, к важнейшим из которых следует отнести 3-циано-2-пиридин-2(1H)-тионы [10-12].

Производные цианотиоацетамида в настоящее время можно считать перспективными для поиска новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств с разнообразными фармакодинамическими эффектами, включая анальгетические, согласно [13-16]. Так, по данным отдельных единичных публикаций, некоторым из них присуща высокая противовирусная активность, в частности в отношении вирусов клещевого энцефалита, Повассан и умеренная анти-ВИЧ-активность. Также отдельные соединения аналогичной химической структуры проявляют выраженные противовоспалительные и аналептические свойства [17-19]. Немаловажной особенностью производных цианотиоацетамида являются результаты исследования их острой пероральной токсичности *in vivo*, указывающие на их низкую токсичность (4-5 класс токсичности).

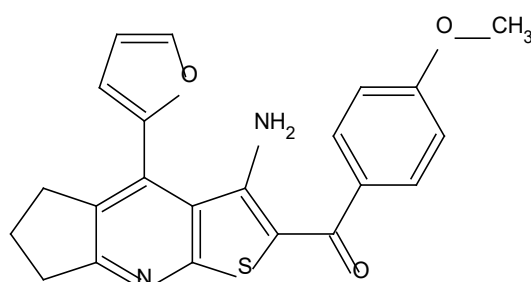
В этой связи нами был осуществлен предварительный отбор из 340 синтезированных нами на базе НИЛ «ХимЭкс» ЛГУ им. Владимира Даля новых производных цианотиоацетамида образцов для экспериментов *in vivo*. Используются ресурсы [http://swisstargetprediction.ch/index.php], on-line ресурсы: Online SMILES Translator and Structure File Generator от U.S. National Cancer Institute [https://cactus.nci.nih.gov/translate/], OPSIN: Open Parser for Systematic

IUPAC nomenclature от University of Cambridge, Centre for Molecular Informatics [<https://opsin.ch.cam.ac.uk/>] для определения наиболее перспективных соединений с учетом предполагаемых биомишеней для фармакокоррекции болевого, воспалительного или лихорадочного синдромов [20-22].

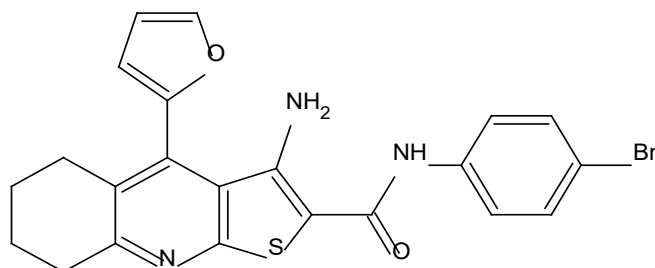
В результате избраны 10 образцов новых гетероциклических соединений, содержащих 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридиновый и 1,4-дигидропиридиновый фрагменты, наиболее перспективных с учетом предполагаемых биомишеней для фармакокоррекции болевого синдрома *in vivo*. Это соединения с лабораторными шифрами: AZ023, AZ169, AZ213, AZ257, AZ331, AZ420, AZ383, AZ729, AU04271

и AU04288. Биомишенями для них по результатам предикторного анализа являются арахидонат-5-липоксигеназа, циклооксигеназа-2, фосфолипаза A2, фосфодиэстераза, простагландинные, соматостатиновые, аденозиновые и каннабиоидные рецепторы. В этой связи вышеперечисленные образцы рекомендуются для дальнейших доклинических исследований в опытах на лабораторных животных, в различных тестах по изучению их болеутоляющей и противовоспалительной активности, в классических фармакологических тестах.

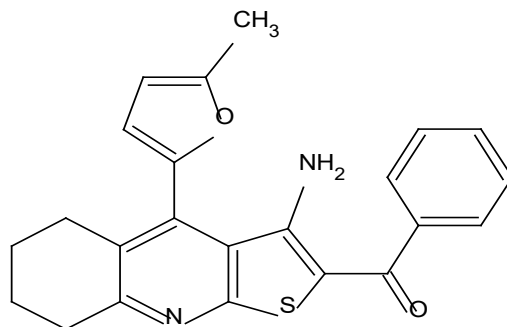
Химические формулы новых гетероциклических соединений, отобранных таким образом, приведены ниже на рис. 1.



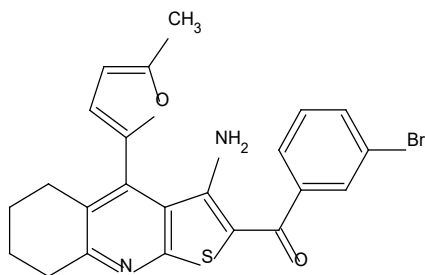
AU04-288 [3-amino-4-(2-furyl)-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[b]thieno[3,2-*e*]pyridin-2-yl](4-methoxyphenyl)methanone



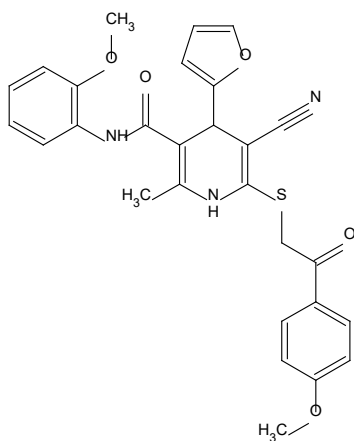
AU04-272 3-amino-*N*-(4-bromophenyl)-4-(2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinoline-2-carboxamide



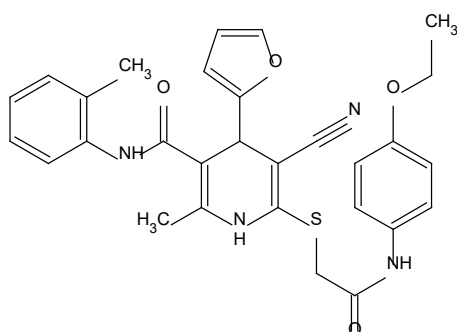
AZ-023 [3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl](phenyl)methanone



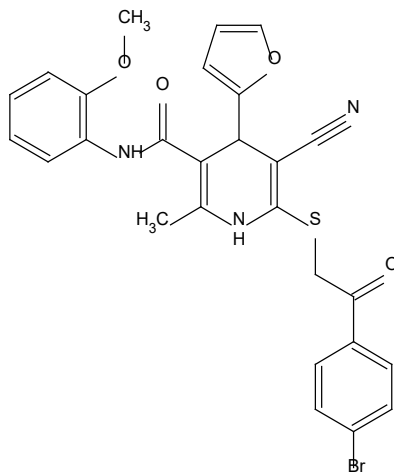
AZ729 [3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl](3-bromophenyl)methanone



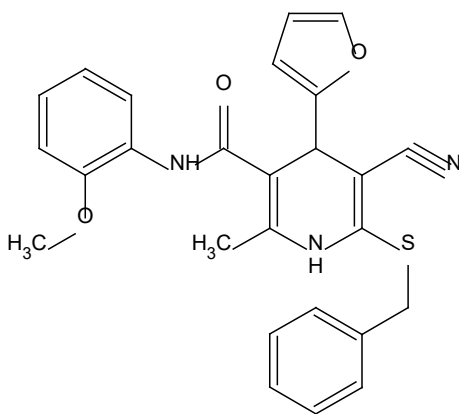
AZ-331 5-cyano-4-(2-furyl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-6-[[2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio]-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



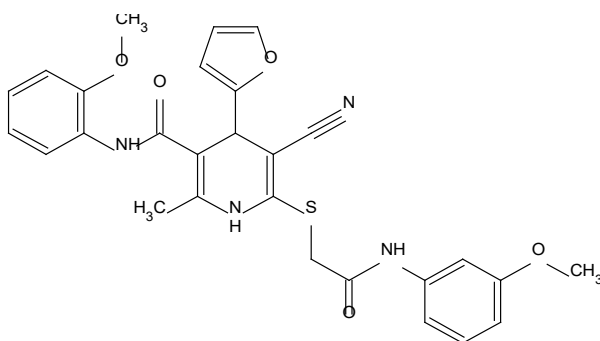
AZ-383 5-cyano-6-({2-[(4-ethoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-4-(2-furyl)-2-methyl-*N*-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



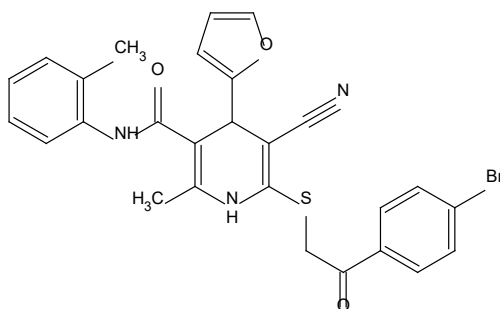
AZ-257 6-[[2-(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio]-5-cyano-4-(2-furyl)-*N*-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ-169 6-(benzylthio)-5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ-420 5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-({2-[(3-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl}thio)-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide



AZ-213 6-({2-[(4-bromophenyl)-2-oxoethyl]thio}-5-cyano-4-(2-furyl)-2-methyl-N-(2-methylphenyl)-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide

Рисунок 1. Химические формулы исследуемых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов

Целью исследования являлось изучение в опытах *in vivo* антиноцицептивных свойств новых производных цианотиоацетамида, конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов в классическом фармакологическом тесте горячей пластины.

Материалы и методы

Эксперимент реализован на 130 белых беспородных крысах-самцах массой 250-280 грамм, полученных из вивария ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки» в осенне-зимний период в лаборатории кафедры фундаментальной и клинической

фармакологии. Рандомизация проводилась методом «конвертов». В эксперименте использовались группы, состоящие из 10 животных. Животные были разделены на интактную, контрольную (крысы, которым вводили 2 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутрижелудочно до моделирования теста), сравнения (референтную) (получавшие метамизол натрия) и 10 опытных групп, по количеству исследуемых новых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридина.

Исследования проведены в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 1 апреля 2016 года

№199н (Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики). На протяжении всего периода исследований животные находились под наблюдением со свободным доступом к воде и пище, что соответствует ГОСТ 33044–2014 «Принципы надлежащей лабораторной практики» (утвержден приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии №1700-ст, от 20 ноября 2014 г.).

Исследование одобрено комиссией по биоэтике Государственного учреждения Луганской Народной Республики «Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки», Министерства здравоохранения Луганской Народной Республики (Луганск, кв. 50-летия Оборона Луганска, 1Г), протокол №6 от 1.11.2021г.

Определение аналгетической активности проводилось в тесте горячей пластины, основанном на поведенческих реакциях, контролируемых супраспинальными структурами, в ответ на болевое раздражение, согласно [23]. На разогретую в среднем до 52°C (50–55°C) металлическую пластину, окруженную цилиндром, помещали крыс по одной особи. Осуществляли регистрацию времени с момента помещения на горячую поверхность до появления поведенческого ответа на ноцицептивную стимуляцию в виде прыжков, отдергиваний и облизываний задних лап. В качестве препарата сравнения для животных референтной группы использовали метамизол натрия – Анальгин «ОАО Фармстандарт» в дозе 7 мг/кг. Десять образцов оригинальных вновь синтезированных соединений вводили через желудочный зонд в дозе 5 мг/кг за 1,5 часа до помещения крыс на горячую пластину.

Согласно руководств по доклиническим исследованиям новых биологически активных соединений, критерием аналгетического эффекта принято считать достоверное увеличение латентного периода реакции после введения вещества.

Статистическая обработка полученных результатов производилась на основе [24] и по известным формулам и методам математической статистики, характеризующей количественную изменчивость. При обработке экспериментальных данных определяли среднее арифметическое времени латентного периода до начала прыжков с поверхности горячей пластины $\bar{a}$; дисперсия значений σ^2 вокруг среднего арифметического; среднее квадратическое отклонение σ ; коэффициент вариации V . Достоверность отличий рассчитывали по Уилкоксоу в сравнении с контрольной группой животных. Для построения графиков и установления степени достоверности различий использовался язык R, программы R-studio (версия 4.0.5). Для

визуализации результатов использовались R библиотеки ggplot2, ggrepel, ggsignif.

Результаты

Полученные в тесте горячей пластины данные, свидетельствующие о наличии в спектре фармакодинамических эффектов десяти новых оригинальных конденсированных производных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов антиноцицептивных свойств, представлены на рисунке 2.

Как видно из приведенных на рисунке графических данных, время до начала подпрыгиваний с поверхности горячей пластины у крыс контрольной группы без фармакокоррекции в среднем по группе 8,6 секунды. Использование ненаркотического аналгетика метамизола натрия (анальгина) за 90 минут до помещения животных на разогретую пластину привело к возрастанию латентного периода до возникновения ноцицептивного импульса почти в 2 раза до 16,6 секунды и подтверждает присутствие в спектре его фармакодинамических эффектов аналгетических свойств.

У животных трех опытных групп, получавших различные образцы изучаемых производных конденсированных тиенопиридинов и 1,4-дигидропиридинов с лабораторными шифрами AZ169, AU04271, AU04288, не обнаружена антиноцицептивная активность, поскольку время пребывания до характерных подпрыгиваний над поверхностью разогретой металлической пластины и облизывания лап, подтверждающее наличие антиноцицептивных свойств, составило от 5,3 до 9,0 секунд у крыс этих групп. Достоверных различий по сравнению с показателями у крыс контрольной группы не зарегистрировано (рис. 2).

Полученные в эксперименте данные, приведенные на рисунке 2, свидетельствуют о том, что умеренную болеутоляющую активность, превышающую в полтора и более раза таковую у препарата-сравнения метамизола натрия, обнаружили новые гетероциклические соединения производные 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ213, AZ257 и AZ729 в этом тесте. Их способность увеличивать латентное время пребывания на разогретой пластине превышает таковую у анальгина (в референтной группе) на 42,17%, 46,99% и 92,77% соответственно.

Новое производное 1,4-дигидропиридина под шифром AZ420, вводимое за 90 минут до фармакологического теста крысам соответствующей опытной группы, по результатам проведенных исследований способно достоверно, в сравнении с контрольными значениями ($p=0,00018$) увеличивать показатель времени латентной реакции до 127,9 секунд. Это в 7,7 раза больше, чем после

применения метамизола натрия в аналогичных условиях.

Отчетливо выраженную анальгетическую активность проявили три образца-лидера в плане наличия антиноцицептивных свойств: соединения с шифрами AZ023, AZ331 и AZ383. Причем время пребывания на разогретой пластине крыс экспериментальных групп, получавших с профилактической целью AZ331

и AZ383, составило 158,8 секунд и 164,9 секунд в среднем по группам. Это в 9,56 и в 9,93 раза больше аналогичного показателя в референтной группе соответственно. Животные, получавшие конденсированный тиенопиридин с шифром AZ023, характеризовались увеличением латентного времени реакции до 241,2 секунд, что выше такового в 14,53 раза у крыс, которым вводили метамизол натрия.

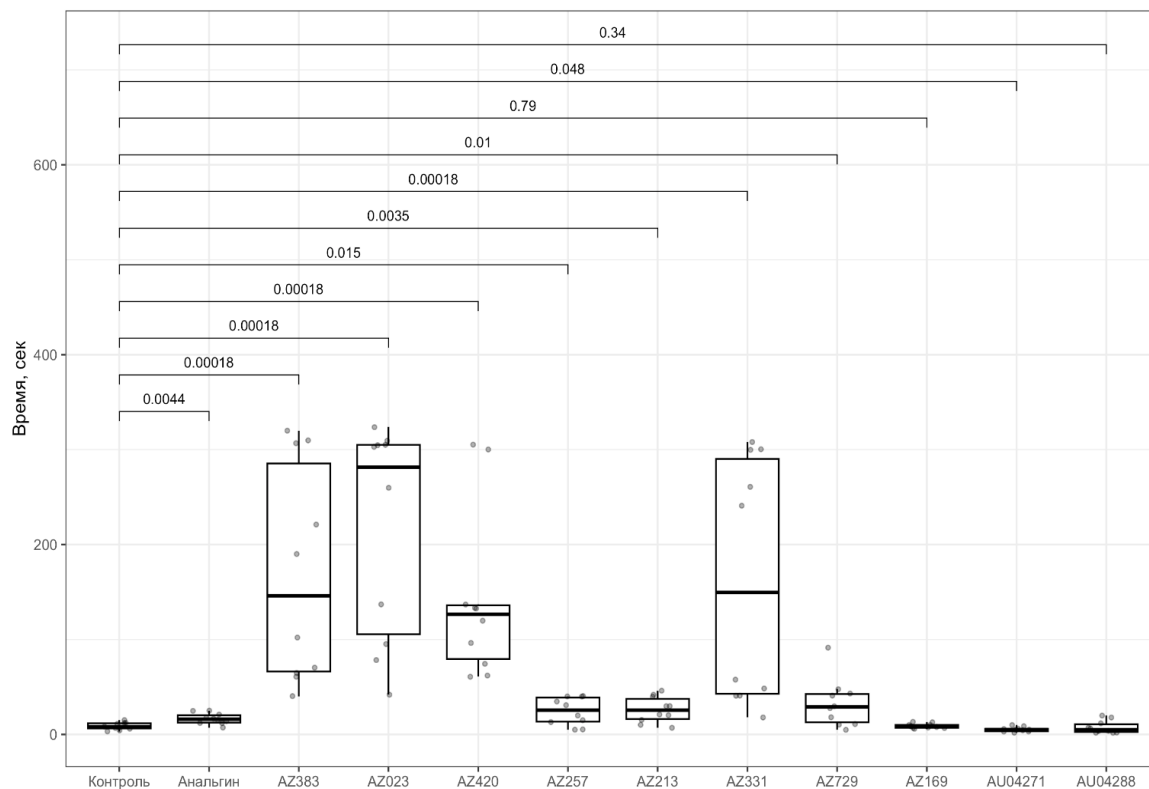


Рисунок 2. Длительность латентного времени пребывания на поверхности горячей пластины у крыс различных групп с показателями достоверности в тесте Уилкосона

Таким образом, тест горячей пластины, проведенный на белых беспородных крысах, показал наличие анальгетической активности у семи исследуемых производных конденсированных 3-аминотиено[2,3-*b*]пиридинов и 1,4-дигидропиридинов. Среди них соединение AZ023 [3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-*b*]quinolin-2-yl](phenyl)methanone], которое эффективнее метамизола натрия в 14,53 раза по антиноцицептивным свойствам.

Наблюдение в динамике на протяжении 3 суток после фармакологического эксперимента за лабораторными животными показало, что крысы всех опытных групп визуально по поведенческой активности не отличались от крыс контрольной и референтной групп.

Обсуждение

В последние годы весьма популярным направлением дизайна лекарственных средств

является синтез так называемых гибридных, или мультимодальных молекул [16-19]. Данная концепция основана на соединении в одной молекуле фрагментов с различным фармакотерапевтическим профилем, связанных непосредственно, либо через гибкий спейсер. Следствием такой «конъюгации» может быть усиление действия препарата за счет более эффективного связывания с протеиновой мишенью, возникновение новых видов активности, устранение побочных эффектов или снижение резистентности к препарату.

Выявленные нами в эксперименте на животных отчетливо выраженные антиноцицептивные свойства у образца-лидера конденсированного тиенопиридина с лабораторным шифром AZ023, сопоставимы с полученными ранее результатами виртуального биоскрининга. Поскольку потенциально это биологически активное соединение может воздействовать на простагландинные рецепторы

типов EP1, EP2 и EP4, каннабионидные рецепторы CB1 типа, арахидонат-5-липоксигеназу, что способно обусловить его болеутоляющую активность.

Отобранный из обширной библиотеки лаборатории «ХимЭкс» новых органических соединений образец с лабораторным шифром AZ331 может связываться с коллагеназой-3, фосфолипазой A2, арахидонат-5-липоксигеназой и эндотелиальными рецепторами типа ET-A и ET-B. Это коррелирует с полученными нами данными относительно высокой анальгетической активности.

Третьим образцом-лидером в проведенном исследовании является новое производное дигидропиридинов с лабораторным шифром AZ383. Он по результатам предикторного анализа потенциально имеет возможность связываться с арахидонат-5-липоксигеназой, воздействовать на аденозиновые рецепторы A1 и A2b и ЦОГ-2.

Заключение

Экспериментальные исследования, проведенные *in vivo* в тесте горячей пластины для десяти новых конденсированных производных тиенопиридина и 1,4-дигидропиридина, показали наличие максимально отчетливо выраженных антиноцицептивных свойств при применении их в дозе 5 мг/кг у трех нижеприведенных соединений:

AZ023 ([3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](phenyl)methanone) (эффективнее метамизола натрия в 14,53 раза),

AZ331 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-[(2-(4-methoxyphenyl)-2-oxoethyl]thio]-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) (эффективнее метамизола натрия в 9,56 раза),

AZ383 ([3-amino-4-(5-methyl-2-furyl)-5,6,7,8-tetrahydrothieno[2,3-b]quinolin-2-yl](phenyl)methanone) (эффективнее метамизола натрия в 9,93 раза).

Высокую болеутоляющую активность проявляет новое производное 1,4-дигидропиридина под шифром AZ420 (5-cyano-4-(2-furyl)-N-(2-methoxyphenyl)-6-[(2-[(3-methoxyphenyl)amino]-2-oxoethyl]thio]-2-methyl-1,4-dihydropyridine-3-carboxamide) (эффективнее метамизола натрия в 7,7 раза).

Умеренную анальгетическую активность, превышающую эффект от применения препарата-референта (анальгина), проявили новые гетероциклические соединения производные 1,4-дигидропиридина с лабораторными шифрами AZ213, AZ257 и AZ729.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Stokes A., Berry K.M., Hempstead K. Trends in Prescription Analgesic Use Among Adults With Musculoskeletal Conditions in the United States, 1999-2016. *JAMA. Network Open.* 2019; 2(12): 1-13. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17228.
2. Han Y., Balkrishnan R., Hirth R.A. Assessment of Prescription Analgesic Use in Older Adults With and Without Chronic Kidney. Disease and Outcomes // *JAMA Network Open.* 2020; 3(9): 1-14. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16839.
3. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. *Data.Brief.* 2016; 6: 668-673. doi: 10.1016/j.dib.2015.12.055
4. Monaghan J., Adams N., Fothergill M. An evaluation of a pain education programme for physiotherapists in clinical practice *Musculoskeletal. Care.* 2018; 16(1): 103-111. doi: 10.1002/msc.1218
5. Mercadante S. New drugs for pain management in advanced cancer patients. *Expert. Opin.Pharmacother.* 2017; 18(5): 497-502. doi: 10.1080/14656566.2017.1299711
6. Шень Н.П., Логвиненко В.В., Мухачева С.Ю. Нимесулид в лечении и профилактике болевого синдрома различного генеза. Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. 2017; 3-4: 75-81.
7. Шобабаева А.Р., Серикбаева Э.А., Латаева Э. Х. Роль обезболивающих препаратов: на пути к преодолению боли. *Вестник КазНМУ.* 2017; 4: 258-259.
8. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAID and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trial and surveys. *Semin. Arthritis. Rheum.* 2016; 45(4 Suppl): 22-27. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009
9. Лесная О.А., Русанова Е.И., Прокофьева Е.Б., Фрейре да Силва Т. Рациональное применение НПВП в свете клинических рекомендаций и данных новых исследований. *Трудный пациент.* 2019; 17(10): 31-34. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10072.
10. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. Diversified Synthetic Pathway of 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2021; 21(2): 135-149. doi: 10.2174/1389557520666200807130215.
11. Mishra A.P., Bajpai A., Rai A.K. 1,4-Dihydropyridine: A Dependable Heterocyclic Ring with the Promising and the Most Anticipable Therapeutic Effects Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2019; 19(15): 1219-1254. doi: 10.2174/1389557519666190425184749.
12. Rucins M., Plotniece A., Bernotiene E. Recent Approaches to Chiral 1,4-Dihydropyridines and their Fused Analogues *Catalysts.* 2020; 10(9): 1019. doi: 10.3390/catal10091019.
13. Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G. Recent advances in the chem-

istry of thieno[2,3-b]pyridines 1. Methods of synthesis of thieno[2,3-b]pyridines Russian Chemical Bulletin. 2020; 69(10): 1829-1858. doi: 10.1007/s11172-020-2969-2.

14. Ling Y., Hao Z.Y., Liang D. The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design Drug Design, Development and Therapy. 2021; 15: 4289-4338. doi: 10.2147/DDDT.S329547.

15. Khan M.M., Khan S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines RSC Advances. 2016; 6(48): 42045-42061. doi: 10.1039/c6ra06767k.

16. Synthesis and Analgesic Activity of New Heterocyclic Cyanothioacetamide Derivatives. I.V. Bibik, E.Y. Bibik, V.V. Dotsenko and et. Russian Journal of General Chemistry. 2021; 91(2): 154-166. doi: 10.1134/S107036322102002X.

17. New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-Tetrahydronicotinonitriles: Synthesis, Structure, and Analgesic Activity. D.S. Krivokolysko, V.V. Dotsenko, E.Yu. Bibik and et. Russian Journal of General Chemistry. 2021; 91(9): 1646-1660. doi: 10.1134/S1070363221090073.

18. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S. Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening ACSMed. Chem. Lett. 2013; 4 (9): 869-874. doi: 10.1021/ml400226s.

19. Биби́к Е.Ю., Некраса И.А., Деменко А.В., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколы́ско С.Г. Изучение адаптогенной активности производных тетрагидропиридо[2,1-b][1,3,5]тиадиазина. Бюллетень сибирской медицины. 2019; 18(3): 21-28. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28

20. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. D. Gfeller, A. Grosdidier, M. Wirth. Nucleic acids Research. 2014; 42 (NW1): W32-W38. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/gku293>.

21. PASS Online. Available URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Bio-medical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia.

22. OSIRIS Property Explorer. Available URL: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland.

23. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. М.: Гриф и К., 2012.

24. Агаянц И.М. Азы статистики в мире химии: Обработка экспериментальных данных. Санкт-Петербург: HOT, 2015.

References

1. Stokes A., Berry K.M., Hempstead K. Trends in Prescription Analgesic Use Among Adults With

Musculoskeletal Conditions in the United States, 1999-2016. JAMA. Network Open. 2019; 2(12): 1-13. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.17228.

2. Han Y., Balkrishnan R., Hirth R.A. Assessment of Prescription Analgesic Use in Older Adults With and Without Chronic Kidney. Disease and Outcomes // JAMA Network Open. 2020; 3(9): 1-14. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.16839.

3. Nozadze I., Tsiklauri N., Gurtskaia G., Tsagareli M.G. NSAIDs attenuate hyperalgesia induced by TRP channel activation. Data.Brief. 2016; 6: 668-673. doi: 10.1016/j.dib.2015.12.055

4. Monaghan J., Adams N., Fothergill M. An evaluation of a pain education programme for physiotherapists in clinical practice Musculoskeletal. Care. 2018; 16(1): 103-111. doi: 10.1002/msc.1218

5. Mercadante S. New drugs for pain management in advanced cancer patients. Expert. Opin.Pharmacother. 2017; 18(5): 497-502. doi: 10.1080/14656566.2017.1299711

6. Shen N.P., Logvinenko V.V., Mukhacheva S.Y. Nimesulide in the treatment and prevention of pain syndrome of different genesis. Inpatient-replacement technologies: Outpatient Surgery. 2017; 3-4: 75-81. (In Russ.)

7. Shopabaeva A.R., Serikbaeva E.A., Latayeva E.H. The role of analgesic drugs: on the way to overcoming pain. Bulletin of KazNMU. 2017; 4: 258-259. (In Russ.)

8. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAID sand analgesics in the management of osteoarthritis: Evidencefrom real-life setting trial sand surveys. Semin. Arthritis. Rheum. 2016; 45(4 Suppl): 22-27. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009

9. Lesnaya O.A., Rusanova E.I., Prokofieva E.B., Freire da Silva T. Rational use of NSAIDs in the light of clinical guidelines and data from new studies. The difficult patient. 2019; 17(10): 31-34. doi: 10.24411/2074-1995-2019-10072. (In Russ.)

10. Khot S., Auti P.B., Khedkar S.A. Diversified Synthetic Pathway of 1, 4-Dihydropyridines: A Class of Pharmacologically Important Molecules Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2021; 21(2): 135-149. doi: 10.2174/1389557520666200807130215.

11. Mishra A.P., Bajpai A., Rai A.K. 1,4-Dihydropyridine: A Dependable Heterocyclic Ring with the Promising and the Most Anticipable Therapeutic Effects Mini-Reviews in Medicinal Chemistry. 2019; 19(15): 1219-1254. doi: 10.2174/1389557519666190425184749.

12. Rucins M., Plotniece A., Bernotiene E. Recent Approaches to Chiral 1,4-Dihydropyridines and their Fused Analogues Catalysts. 2020; 10(9): 1019. doi: 10.3390/catal10091019.

13. Dotsenko V.V., Buryi D.S., Lukina D.Yu., Krivokolysko S.G. Recent advances in the chemistry of thieno[2,3-b]pyridines 1. Methods of synthesis of thieno[2,3-b]pyridines Russian Chemical Bulletin. 2020; 69(10): 1829-1858. doi: 10.1007/s11172-020-2969-2.

14. Ling Y., Hao Z.Y., Liang D. The Expanding Role of Pyridine and Dihydropyridine Scaffolds in Drug Design Drug Design, Development and Therapy. 2021; 15: 4289-4338. doi: 10.2147/DDDT.S329547.

15. Khan M.M., Khan S., Iqbal S. Recent developments in multicomponent synthesis of structurally diversified tetrahydropyridines RSC Advances. 2016; 6(48): 42045-42061. doi: 10.1039/c6ra06767k.

16. Synthesis and Analgesic Activity of New Heterocyclic Cyanothioacetamide Derivatives. I.V. Bibik, E.Y. Bibik, V.V. Dotsenko and et. Russian Journal of General Chemistry. 2021; 91(2): 154-166. doi: 10.1134/S107036322102002X.

17. New 4-(2-Furyl)-1,4-dihydronicotinonitriles and 1,4,5,6-Tetrahydronicotinonitriles: Synthesis, Structure, and Analgesic Activity. D.S. Krivokolysko, V.V. Dotsenko, E.Yu. Bibik and et. Russian Journal of General Chemistry. 2021; 91(9): 1646-1660. doi: 10.1134/S1070363221090073.

18. Osolodkin D.I., Kozlovskaya L.I., Dueva E.V., Dotsenko V.V., Rogova Y.V., Frolov K.A., Krivokolysko S.G., Romanova E.G., Morozov A.S., Karganova G.G., Palyulin V.A., Pentkovski V.M., Zefirov N.S. Inhibitors of Tick-Borne Flavivirus Reproduction from Structure-Based Virtual Screening ACS Med. Chem. Lett. 2013; 4 (9): 869-874. doi: 10.1021/ml400226s.

19. Bibik E.Yu., Nekrasa I.A., Demenko A.V., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Study of adaptogenic activity of tetrahydropyrido[2,1-b][1,3,5]thiadiazine derivatives. Bulletin of Siberian Medicine. 2019; 18(3): 21-28. doi: 10.20538/1682-0363-2019-3-21-28 (In Russ.)

20. SwissTargetPrediction: a web server for target prediction of bioactive small molecules. D. Gfeller, A. Grosdidier, M. Wirth. Nucleic acids Research. 2014; 42 (NW1): W32-W38. doi: https://doi.org/10.1093/nar/gku293.

21. PASS Online. Available URL: <http://www.pharmaexpert.ru/passonline/predict.php>. Laboratory for Structure-Function Based Drug Design, Institute of Biomedical Chemistry (IBMC), Moscow, Russia.

22. OSIRIS Property Explorer. Available URL: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>. Idorsia Pharmaceuticals Ltd, Switzerland.

23. Mironov A.N. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. Moscow: Grif & K., 2012. (In Russ.)

24. Agayants I.M. The basics of statistics in the world of chemistry: Processing of experimental data. Saint Petersburg: NOT, 2015. (In Russ.)

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Бибик Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой фундаментальной и клинической фармакологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, г. Луганск. 91045, Луганская Народная

Республика, г. Луганск, кв. 50-летия Обороны Луганска, 1г.

E-mail: helen_bibik@mail.ru. Тел.: +79591071461
<https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>.

Информация об авторах

Бибик Игорь Валерьевич, к.м.н., ассистент кафедры хирургической стоматологии, Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки, г. Луганск
E-mail: igor1bybyk@gmail.com. Тел.: +79591180000
<https://orcid.org/0000-0003-4053-1431>

Фролов Константин Александрович, к.х.н., доцент кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки, главный инженер научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля, г. Луганск.
E-mail: ka.frolov@inbox.ru. Тел.: +38-066-569-38-37

Доценко Виктор Викторович, д.х.н., доцент, зав. кафедрой органической химии и технологий, Кубанский государственный университет, г. Краснодар; ведущий научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс» Луганского государственного университета им. Владимира Даля г. Луганск.
E-mail: victor_dotsenko@bigmir.net.
Тел.: +79892372776

Кривоколыско Сергей Геннадиевич, д.х.н., профессор, зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, Луганский государственный медицинский университет имени Святителя Луки; заведующий научно-исследовательской лаборатории «ХимЭкс», Луганский государственный университет имени Владимира Даля, г. Луганск
E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru.
Тел.: +38-050-422-61-19
<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Contact information

Corresponding author: Elena Yu. Bibik, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Fundamental and Clinical Pharmacology, Lugansk State Medical University named after Saint Luke, Lugansk. 91045, Lugansk, 50 Years of Defense of Lugansk Quarter., 1g.
E-mail: helen_bibik@mail.ru. Tel: +79591071461
<https://orcid.org/0000-0002-2622-186X>

Author information

Igor V. Bibik, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Surgical Dentistry, Lugansk State Medical University named after Saint Luka, Lugansk
E-mail: igor1bybyk@gmail.com Tel: +79591180000
<https://orcid.org/0000-0003-4053-1431>

Konstantin A. Frolov, Cand. Sci. (Chem.), Associate Professor at the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after Saint Luka; Chief Engineer of the research laboratory "ChemEx" of Lugansk State University named after Vladimir Dahl, Lugansk.

E-mail: ka.frolov@inbox.ru Тел.: +38-066-569-38-37

Victor V. Dotsenko, Dr. Sci. (Chem.), Associate Professor, Head of the Department of Organic Chemistry and Technology, Kuban State University, Krasnodar; Leading Researcher of the Research Laboratory "ChemEx" of Vladimir Dahl Lugansk State University, Lugansk.

E-mail: victor_dotsenko@bigmir.net

Tel.: +79892372776

Sergey G. Krivokolysko, Dr. Sci. (Chem.), Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, Lugansk State Medical University named after Saint Luke; Head

of the Research Laboratory "ChemEx", Lugansk State University named after Vladimir Dahl, Lugansk

E-mail: ksg-group-lugansk@mail.ru

Тел.: +38-050-422-61-19

<https://orcid.org/0000-0001-9879-9217>

Поступила в редакцию 25.11.2022

Принята к публикации 20.12.2022

Для цитирования: Биби́к И.В., Биби́к Е.Ю., Фролов К.А., Доценко В.В., Кривоколы́ско С.Г. Антино́цицептивные свойства новых производных конденсированных 3-аминоти́ено[2,3-*b*]пириди́нов и 1,4-дигидропириди́нов в эксперименте. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 5-15.

Citation: Bibik I.V., Bibik E.Yu., Frolov K.A., Dotsenko V.V., Krivokolysko S.G. Antinociceptive properties of new derivatives of condensed 3-aminothieno[2,3-*b*] pyridines and 1,4-dihydropyridines in experiment. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 5-15. (In Russ.)

РАК ЭНДОМЕТРИЯ: ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЗА ПЕРИОД 2004-2021 ГГ. В РОССИИ И НОВОКУЗНЕЦКЕ

¹Новокузнецкая городская клиническая больница №1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк 654057, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Бардина, д. 28

²Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, г. Новокузнецк 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, пр. Строителей, д. 5

Сабанцев М.А.¹, Шрамко С.В.², Жилина Н.М.², Волков О.А.², Ренге Л.В.²

Резюме

Введение. В последние годы в России смертность женщин в возрасте 16-54 лет от злокачественных новообразований (ЗНО) заняла 1 место. Злокачественное новообразование эндометрия (ЗНОЭ) занимает 2-е ранговое место в структуре онкологических заболеваний женских половых органов.

Цель. Определить динамику заболеваемости ЗНОЭ у жительниц г. Новокузнецка и провести сравнительный анализ с показателями заболеваемости в Кемеровской области и России.

Методы исследования. Для проведения анализа использованы статистические отчеты Кузбасского клинического онкологического диспансера имени М.С. Раппопорта за 2008-2020 гг. и Национального медицинского исследовательского центра радиологии за 2004-2021 гг. Для анализа использован лицензионный пакет IBM SPSS Statistics-19. Из статистических методов применялись: вычисление медианных значений показателей, верхних и нижних квартилей, корреляционный метод тау Кендалла (T), критерий Манна-Уитни (U).

Результаты. В России за последние 18 лет произошло увеличение количества случаев ЗНОЭ на 62,5%, рост заболеваемости – на 57,9% и распространенности – на 72,8%. В Новокузнецке, несмотря на высокую антропогенную нагрузку, заболеваемость и смертность от ЗНОЭ за последние 18 лет ниже, чем в Кузбассе и в России. В группу повышенного риска ЗНОЭ в г. Новокузнецке включены женщины 65-69 лет.

Заключение. Полученные результаты необходимо учитывать в разработке и совершенствовании программ взаимодействия гинекологической и онкологической служб, скрининговых вариантах обследования, профилактических осмотрах и диспансеризации.

Ключевые слова: рак тела матки, рак эндометрия, заболеваемость, онкология, злокачественное новообразование эндометрия, Новокузнецк.

TRENDS IN INCIDENCE AND PREVALENCE OF ENDOMETRIAL CANCER IN RUSSIA AND NOVOKUZNETSK: A 2004-2021 STUDY

¹Novokuznetsk City Clinical Hospital No.1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk 654057, Kemerovo region, Novokuznetsk, Bardina Ave. 28

²Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians - Branch «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of Russia, Novokuznetsk 654005, Kemerovo region, Novokuznetsk, Stroiteley Ave. 5

Sabantsev M.A.¹, Shramko S.V.², Zhilina N.M.², Volkov O.A.², Renge L.V.²

Abstract

Introduction. In Russia, oncology is the leading cause of mortality for women aged 16-54 years. Among female genital tract malignancies, endometrial cancer (EC) is the second most common.

Research aim. This study aimed to determine the incidence of EC in Novokuznetsk, as well as to analyze its incidence in the Kemerovo region and in Russia.

Materials and Methods. Data from the Kuzbass Clinical Oncological Dispensary for 2008-2020 and the National Medical Research Center for Radiology for 2004-2021 were used for the analysis. Statistical methods such as determination of median values, upper and lower quartiles, Kendall's tau correlation method (T), and Mann-Whitney test (U) were employed using the IBM SPSS Statistics-19 license package.

Results. The results showed that over the past 18 years in Russia, the number of EC cases has increased by 62.5%, with a 57.9% increase in incidence rate and a 72.8% increase in prevalence. However, despite the impact of anthropogenic factors, Novokuznetsk had lower incidence and mortality rates than both the Kemerovo region and Russia. The age group with the highest risk of EC in Novokuznetsk was women aged 65-69 years.

Conclusion. These findings are crucial in the development and improvement of programs for gynecological and oncological care, screening options, preventive examinations, and medical examinations.

Keywords: cancer of the uterine, endometrial cancer, incidence, oncology, malignant neoplasm of the endometrium, Novokuznetsk.

Введение

Актуальность. Злокачественные новообразования (ЗНО) являются лидером социально значимых заболеваний [1, 2]. При увеличении продолжительности жизни ожидается повышение частоты онкологических процессов. В последние годы смертность женщин от ЗНО в возрасте 16-54 лет по России заняла 1 место, опередив традиционного лидера – смертность от болезней системы кровообращения [3, 4]. В настоящее время решению проблемы заболеваемости ЗНО уделяется особое внимание, что стало национальным приоритетом. В 2019 г. в России запущен федеральный проект «Борьба с онкологическими заболеваниями». Благодаря программе открыто более 300 центров амбулаторной онкологической помощи, широко внедряется система медицинских консультаций, продолжается работа по разработке новых геннотерпевтических и радиофармпрепаратов [5, 6].

Считается, что статистические данные являются основной базой для разработки и оценки результатов противораковых мероприятий [6]. По-нашему мнению, определение групп повышенного риска онкопатологии позволит обозначить мишени для оптимизации организации помощи, увеличения диагностики ранних стадий онкопроцесса, что крайне актуально для сохранения жизни, здоровья, работоспособности, качества жизни, а в ряде случаев сохранить и реализовать репродуктивную функцию.

В России злокачественное новообразование эндометрия (ЗНОЭ) занимает 2-е ранговое место в структуре онкологических заболеваний женских половых органов. Доля пациентов с ЗНОЭ в России, наблюдающихся 5 лет и более – 8,1% в 2021 г. от общего количества больных с онкологическими заболеваниями, что уступает только количеству пациенток с ЗНО молочной железы (21,1%) [6].

Оценка статистических данных распространенности ЗНО в вертикали страна-регион-город позволит конкретизировать группы риска, в частности ЗНОЭ. В анализируемую вертикаль включены Кемеровская область-Кузбасс и город Новокузнецк, как город высокого экологического риска с развитым промышленным комплексом [7, 8].

Цель. Определить динамику заболеваемости ЗНОЭ у жительниц г. Новокузнецка и провести сравнительный анализ с показателями заболеваемости в Кемеровской области и России.

Материалы и методы

Выполнен анализ показателей заболеваемости ЗНО в г. Новокузнецке за период 2008-2020 гг, Кузбассе и Российской Федерации в период 2004–2021 гг. на основе ежегодных отчетов Кузбасского клинического онкологического диспансера имени М.С. Раппопорта (Новокузнецкий филиал) и Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России [6, 9, 10, 11]. Отчетная информация включена в базу данных лицензионного статистического пакета IBM SPSS Statistics-19 с единицей наблюдения в 1 год, со следующими признаками: онкозаболеваемость по г. Новокузнецку на 100000 населения, число случаев заболеваний, смертность, смертность в течение первого года, выживаемость, стадия выявления, заболеваемость по пятилетним возрастным группам, год наблюдения.

Использованы следующие методы статистического анализа: вычисление описательных статистик - медианных значений показателей, верхних и нижних квартилей для всех порядковых признаков базы данных. Динамический анализ показателей выполнен с использованием корреляционного метода тау Кендалла (T). Сравнение двух периодов наблюдения в динамике (2011-2015 и 2016-2020 гг.) выполнено с помощью критерия Манна-Уитни (U). По имеющимся данным с 2008 г. сравнение выполнено по временным периодам 2008-2013 и 2014-2020 гг. Различия считались значимыми, связи закономерными при значении уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Нами проанализирована и представлена на рис. 1 динамика показателей заболеваемости, распространенности и количества впервые установленных диагнозов ЗНОЭ в России в период 2004-2021 гг. [6, 9, 10, 11].

За последние 18 лет абсолютное число впервые в жизни установленных диагнозов ЗНОЭ в стране не только неуклонно растет, но и продолжает быть в лидерах по индексу прироста среди

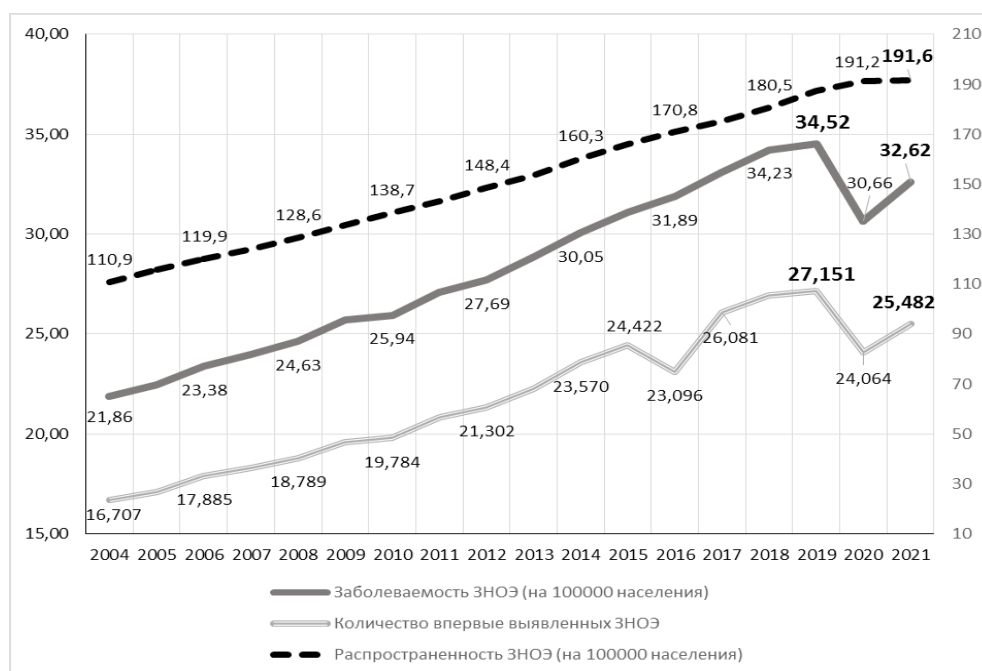


Рисунок 1. Заболеваемость, распространенность и количество впервые в жизни установленных диагнозов ЗНОЭ в России в период 2004-2021гг.

всех локализаций злокачественных процессов. Максимальное количество ЗНОЭ было выявлено в 2019 году – 27151 случаев, что на 62,5% больше, чем в 2004 г. (16707 случаев). В 2019 году была установлена наивысшая заболеваемость – 34,52 на 100000 населения, что на 57,9% больше, чем в 2004 г. (21,86 на 100000 населения).

В росте заболеваемости и количества выявленных случаев ЗНОЭ отмечается в последние годы колебание этих показателей

– снижение в 2016 и 2020 годах. Динамика распространенности показывает неуклонное увеличение общего количества пациенток с ЗНОЭ, достигнув показателя 191,6 на 100000 населения в 2021 году, что на 72,8% больше, чем в 2004 г. (110,9 на 100000 населения) [6, 9, 10, 11].

Анализ заболеваемости ЗНОЭ в г. Новокузнецке за периоды 2008-2013 и 2014-2020 гг. выявил статистически значимый рост показателя $U=0,0; p=0,003$ (рис. 2.).

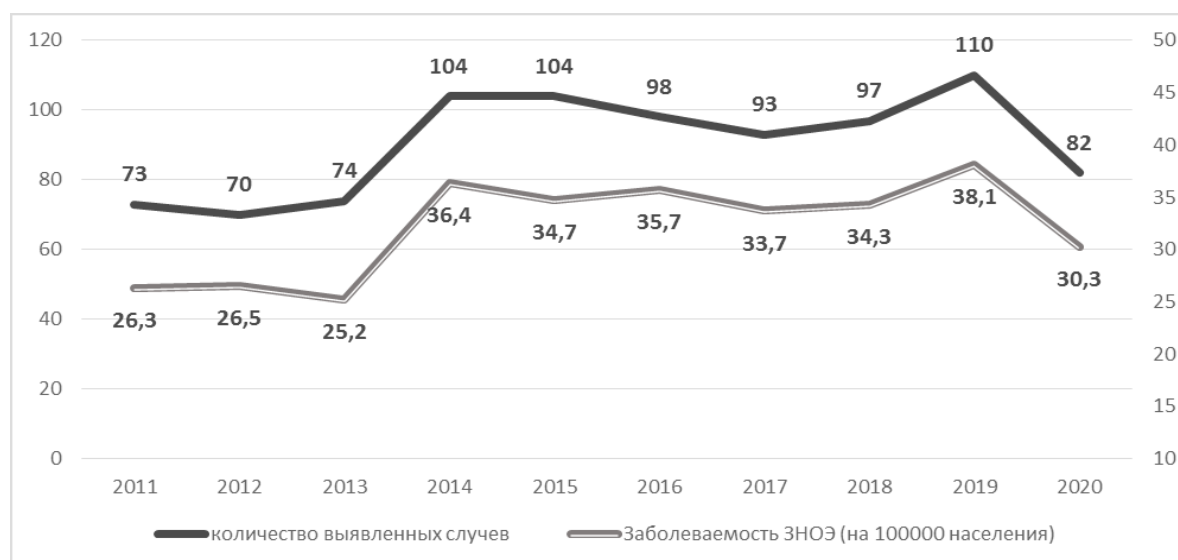


Рисунок 2. Заболеваемость и количество ЗНОЭ в г. Новокузнецке 2011-2020гг.

Нами установлено, что в структуре онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у жительниц г. Новокузнецка ЗНОЭ занимает 2-е место

с средней заболеваемостью 30,3 на 100000 населения за период 2008-2020 гг., как и в целом в России, уступая только ЗНО молочной железы (ЗНОМЖ) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели заболеваемости, смертности и выживаемости пациенток с ЗНО органов репродуктивной системы в г. Новокузнецк за период 2008-2020 гг.

Показатель	Me (25; 75)			
	ЗНОМЖ	ЗНОЭ	ЗНОШМ	ЗНОЯ
Заболеваемость на 100 тыс.	91,7 (61,2; 97,6)	30,3 (20,5; 35,2)	18,2 (12,8; 21,0)	17,5 (11,2; 17,9)
Смертность на 100 тыс.	36,3 (26,5; 39,3)	9,3 (6,0; 10,2)	8,6 (5,7; 10,5)	8,9 (6,4; 10,3)
Смертность до 1 года (%)	11,4 (9,7; 12,4)	17,0 (13,6; 18,9)	20,6 (17,0; 24,7)	31,8 (23,0; 38,8)
Выживаемость (5 лет, %)	58,3 (56,8; 59,7)	59,7 (54,9; 62,5)	61,1 (58,9; 63,1)	64,7 (63,4; 66,6)

Примечание: ЗНОМЖ – ЗНО молочной железы, ЗНОЭ – ЗНО эндометрия, ЗНОШМ – ЗНО шейки матки, ЗНОЯ – ЗНО яичника.

Несмотря на то, что Новокузнецк – один из крупнейших сибирских промышленных городов, заболеваемость и смертность ЗНОЭ в городе в изучаемый период оказалась ниже, чем в Кемеровской области и средних показателей в России. Исключением был 2014 год, когда заболеваемость ЗНОЭ в Кузбассе была выше, чем в стране – 31,27 против 30,05 соответственно. При этом смертность от ЗНОЭ в Кузбассе в 2014 году была самой высокой в Сибирском Федеральном округе (СФО) – 10,22 на 100000 населения [6]. В последние годы смертность в Кузбассе от ЗНОЭ продолжает оставаться относительно высокой – в 2021 году 10,04 на 100000 населения и занимает третье место в СФО (наибольшая смертность была в Красноярском крае – 10,52).

В последние годы изучаемые показатели ЗНОЭ нашего региона отражают позитивные динамические тенденции. Заболеваемость

ЗНОЭ в Кузбассе в 2021 году составила 32,23 на 100000 населения, что ниже чем в других 5 соседних субъектах СФО (в Республике Хакасия была наибольшая – 37,68 на 100000 населения). Аналогичная тенденция и в количестве всех онкологических случаев, диагностированных в Кузбассе: заболеваемость в 2021 году составила 398,27 на 100000 населения, что ниже, чем в других 6 регионах СФО [11].

ЗНОЭ – диагноз, требующий морфологической верификации. В 2021 году была достигнута максимальная за изучаемый период доля диагнозов, впервые в жизни установленных и подтвержденных морфологически в России – 99,0%. Несомненно, что эффективность терапии ЗНОЭ обусловлена стадией процесса, в которую стартовало лечение. Выявляемость ЗНОЭ по стадиям процесса за период 2011-2020 гг. в г. Новокузнецке представлены на рисунке 3.

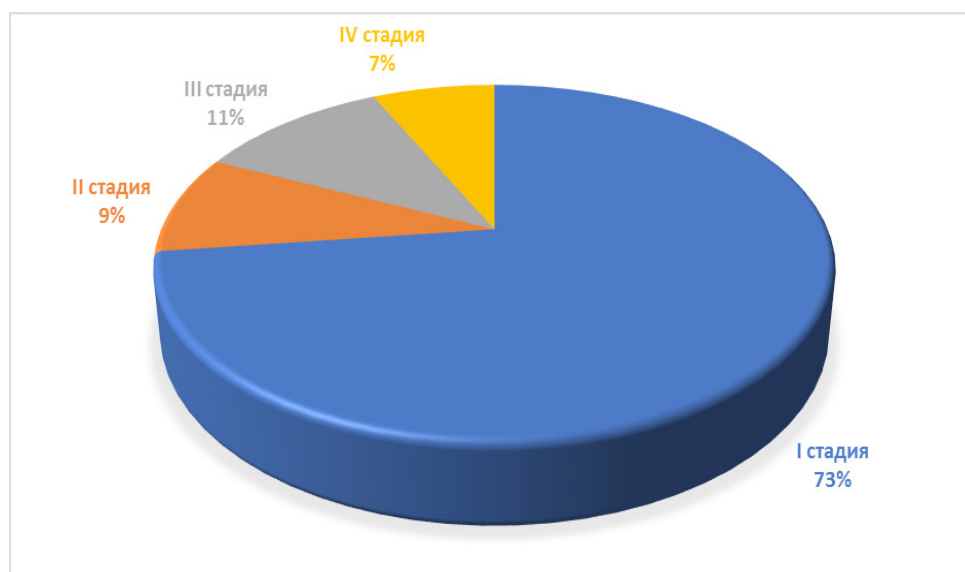


Рисунок 3. Выявляемость ЗНОЭ по стадиям 2011-2020 гг. в г. Новокузнецке

За исследуемый период ЗНО тела матки чаще других локализаций онкопроцессов выявлено в первой стадии – 73% случаев.

На рисунке 4 представлены медианные значения заболеваемости ЗНОЭ по возрастным интервалам в 2012-2020 гг. в г. Новокузнецке.

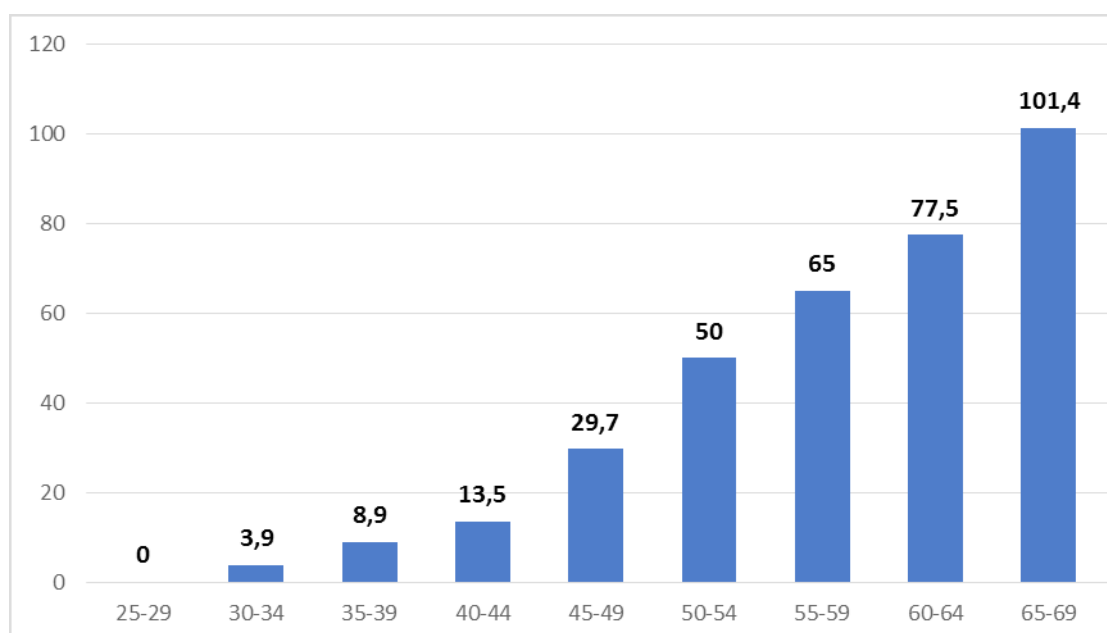


Рисунок 4. Заболеваемость ЗНОЭ по возрастным интервалам в г. Новокузнецке в 2012-2020 гг.

Наибольший риск ЗНОЭ в г. Новокузнецке, как видно на рисунке 4, приходится на возрастную группу пациенток 65-69 лет, заболеваемость которой составила 101,4 на 100 000 населения. В России средний возраст пациенток с впервые выявленным ЗНОЭ немного ниже и в динамике увеличивается: 62 года в 2004 г., 62,5 – в 2014 г. и 63,5 – в 2021 г [6, 9, 10, 11, 12].

Высокий рост распространенности ЗНОЭ в России, по-нашему мнению, объясняется приростом все большего числа новых случаев ежегодно, достижением в 2021 г. максимальной доли радикального варианта лечения – до 98,9% (включающей хирургический метод - 63% и комбинированный/комплексный - 35,9%), высокой долей диагностики ранних стадий онкопроцесса – 71%, а также увеличением длительности выживаемости пациенток.

Доля диагностики поздних стадий ЗНОЭ указывает на необходимость дальнейшего совершенствования взаимодействия, преемственности гинекологической и онкологической служб. А определение количества и механизмов воздействия триггеров, приведших к увеличению заболеваемости ЗНОЭ, является первым по значимости вопросом в канцеропревенции и предметами дальнейших исследований.

Выводы

ЗНОЭ продолжает быть в лидерах среди всех локализаций злокачественных процессов по индексу прироста случаев. За последние 18

лет в России произошло увеличение количества случаев на 62,5%, рост заболеваемости на 57,9% и распространенности на 72,8%.

Несмотря на воздействие комплекса экологических антропогенных факторов, в городе Новокузнецке заболеваемость и смертность от ЗНОЭ за последние 18 лет ниже, чем заболеваемость в Кемеровской области, которая в свою очередь ниже средней в стране.

Возрастную группу повышенного риска ЗНОЭ у жительниц г. Новокузнецка составили женщины 65-69 лет, что немного старше среднего возраста пациенток с впервые выявленным ЗНОЭ по стране.

Полученные результаты необходимо учитывать в разработке и совершенствовании программ взаимодействия и преемственности гинекологической и онкологической служб, скрининговых вариантах обследования, профилактических осмотрах и диспансеризации.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года: Указ Президента Российской Федерации от 06.06.2019 № 254. Ссылка активна на 12.01.2023. Доступно по: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/44326>

2. Об утверждении перечня социально значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих. Постановление Правительства РФ от 01.12.2004 г. N 715. С изменениями и дополнениями от 13 июля 2012 г., 31 января 2020 г. Ссылка активна на 12.01.2023. Доступно по: <http://base.garant.ru/12137881/>

3. Каприн А.Д., Александрова Л.М., Старинский В.В. Профилактика злокачественных новообразований в Российской Федерации как составная часть международной стратегии профилактики неинфекционных заболеваний. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2016; 5(5): 42-50. <https://doi.org/10.17116/onkolog20165542-50>

4. Шаповал И.Н. ред. Здравоохранение в России. 2019: Стат.сб. М.: Росстат; 2019. Ссылка активна на 12.01.2023. Доступно по: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>

5. Борьба с онкологическими заболеваниями: Федеральный проект. Приложение к протоколу заседания проектного комитета по национальному проекту «Здравоохранение» от 14.12.2018 г. № 3, Обновлён 09 декабря 2021 в 14:42. Ссылка активна на 12.01.2023. Доступно по: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/onko>

6. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. Ссылка активна на 12.01.2023. Доступно по: <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf>

7. Гуляева О.Н., Жукова А.Г., Казицкая А.С., Лузина Ф.А., Алексеева М.В., Ренге Л.В., Рябов В.А. Степень антропогенной нагрузки, полиморфизм генов системы биотрансформации ксенобиотиков и врождённые пороки развития плода как звенья одной цепи. Гигиена и санитария. 2021; 100(7):658-662. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-658-662>

8. Захаренков В.В., Олещенко А.М., Суржиков Д.В., Кислицына В.В., Корсакова Т.Г., Голиков Р.А. Оценка экологического риска, связанного с загрязнением воздуха селитебных зон промышленного города. Академический журнал Западной Сибири. 2015; 11(5): 52.

9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2015. Ссылка активна на 12.01.2023. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/sostoyanie_2014.pdf

10. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и

смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена - филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России; 2016. Ссылка активна на 12.01.2023. Доступно по: https://nmicr.ru/upload/doc/2017/2016_zno_2014.pdf

11. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. Ссылка активна на 12.01.2023. Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smertnost.pdf

12. Гармаева И.А. К вопросу о патологии эндометрия в постменопаузе. Бюллетень медицинской науки. 2019; 16(4): 8–10. Доступно по: <http://newbmn.asmu.ru/index.php/bmn/article/view/115>.

References

1. On the Strategy for Healthcare Development in the Russian Federation for the period until 2025: Presidential Decree of the Russian Federation of 06.06.2019 № 254. Link active as of 12.01.2023. Available from: <http://www.kremlin.ru/acts/bank/44326> (In Russ.)

2. On approval of the list of socially significant diseases and the list of diseases that pose a danger to others. Decree of the Government of the Russian Federation from December 1, 2004 N 715. With amendments and additions from July 13, 2012 and January 31, 2020. Link active as of 12.01.2023. Available from: <http://base.garant.ru/12137881/> (In Russ.)

3. Kaprin A.D., Aleksandrova L.M., Starinsky V.V. Malignancy prophylaxis in the Russian Federation as part of global strategy for the prevention of noncommunicable diseases. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2016; 5(5): 42-50. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20165542-50> (In Russ.)

4. Shapoval I.N. Ed. Health care in Russia. 2019: Statistical digest. Moscow: Rosstat; 2019. Link active on 12.01.2023. Available from: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>. (In Russ.)

5. Fighting cancer: Federal Project. Annex to the minutes of the National Health Project Project Committee meeting of December 14, 2018 No. 3, Updated December 09, 2021 at 14:42. Link active as of 12/01/2023. Available from: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/onko> (In Russ.)

6. Kaprin A.D., Starinsky V.V., SHahzadova A.O., eds. The state of oncological care to the population of Russia in 2021. Moscow: P.A. Herzen MNIОI – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. <https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/05/>

sostoyanie-onkologicheskoy-pomoshhi-naseleniyu-rossii-v-2021-godu.pdf (In Russ.)

7. Gulyaeva O. N., Zhukova A. G., Kazitskaya A. S., Luzina F. A., Alekseeva M. V., Renge L. V., Ryabov V. A. The degree of anthropogenic load, gene polymorphism of the xenobiotic biotransformation system and congenital malformations as links in the same chain. Russian Journal of HYGIENE & SANITATION=Gigiena i Sanitariya. 2021; 100(7): 658-662. (In Russ.) <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-7-658-662>

8. Zakharenkov V.V., Oleshchenko A.M., Surzhikov D.V., Kislitsyna V.V., Korsakova T.G., Golikov R.A. Assessment of ecological risks associated with air pollution in residential areas of an industrial city. Academic Journal of Western Siberia. 2015; 11(5): 52. (In Russ.)

9. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. The state of oncological care to the population of Russia in 2014. Moscow: P.A. Herzen MNIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIRC» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2015. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/sostoyanie_2014.pdf (In Russ.)

10. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2014 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIRC» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2016. https://nmicr.ru/upload/doc/2017/2016_zno_2014.pdf (In Russ.)

11. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shahzadova A.O., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: P.A. Herzen MNIOI – branch of the Federal State Budgetary Institution «NMIC of Radiology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2022. https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2022/11/zlokachestvennye-novoobrazovaniya-v-rossii-v-2021-g_zabolevaemost-i-smernost.pdf (In Russ.)

12. Garmaeva I.A. On the pathology of the endometrium in the postmenopause. Bulletin of Medical Science. 2019; 16(4): 8-10. <http://newbmn.asmu.ru/index.php/bmn/article/view/115>.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Сабанцев Максим Андреевич, заведующий отделением врач-акушер-гинеколог ГАУЗ «Новокузнецкая городская клиническая больница №1 им. Г.П. Курбатова» МЗ РФ, г. Новокузнецк. 654057, Россия, г. Новокузнецк, просп. Бардина, д. 28.
E-mail: Dr.Sabantsev@ya.ru Тел. 8 913 333 2322
<https://orcid.org/0000-0001-7104-1852>.
SPIN РИНЦ: 9416-2719
Scopus AuthorID: 57223209041

Информация об авторах

Шрамко Светлана Владимировна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии

НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Новокузнецк.

E-mail: shramko_08@mail.ru

Тел. 8 961 714 0013

<https://orcid.org/0000-0003-1299-165X>.

SPIN РИНЦ: 3469-2826

Scopus AuthorID: 24081452500

Жилина Наталья Михайловна, д.т.н., зав. кафедрой медицинской кибернетики и информатики НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Новокузнецк.

E-mail: zhilina.ngiuv@yandex.ru

Тел. 8 913 323 3149

<https://orcid.org/0000-0001-7871-3885>.

SPIN РИНЦ: 5468-3823

Волков Олег Анатольевич, ассистент каф. акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Новокузнецк; зав. гинекологическим отделением Группы компаний «Мать и Дитя» Сибирь, г. Новокузнецк.

E-mail: o.volkov@mcclinics.ru

Тел. 8 (384) 391 07 27

<https://orcid.org/0000-0002-3271-7167>.

Scopus AuthorID: 57211579112

Ренге Людмила Владимировна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии НГИУВ – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, г. Новокузнецк.

E-mail: l.renge@mail.ru

Тел. 8 906 933 7707

<https://orcid.org/0000-0002-7237-9721>.

Scopus AuthorID: 55572859700

Contact information

Corresponding author: Maksim A. Sabantsev, Head of Department, Obstetrician-Gynecologist, Novokuznetsk City Clinical Hospital №1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk. 654057, Russia, Novokuznetsk, Bardina Ave. 28.

E-mail: Dr.Sabantsev@ya.ru Тел. 8 913 333 2322

<https://orcid.org/0000-0001-7104-1852>.

SPIN OF RSCI: 9416-2719

Scopus AuthorID: 57223209041

Author information

Svetlana V. Shramko, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology in Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education».

E-mail: shramko_08@mail.ru Тел. 8 961 714 0013

<https://orcid.org/0000-0003-1299-165X>.

SPIN OF RSCI: 3469-2826

Scopus AuthorID: 24081452500

Natalya M. Zhilina, Dr. Sci. (Tech.), Head of the Department of Medical Cybernetics and Informatics in Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education».

E-mail: zhilina.ngiuv@yandex.ru

Tel. 8 913 323 3149

<https://orcid.org/0000-0001-7871-3885>.

SPIN OF RSCI: 5468-3823

Oleg A. Volkov, Assistant of Department of Obstetrics and Gynecology in Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education»; Chief of Gynecological Department Group company «Mother and Child» Siberia, Novokuznetsk, Russia.

E-mail: o.volkov@mcclinics.ru

Tel. 8 (384) 391 07 27

<https://orcid.org/0000-0002-3271-7167>.

Scopus AuthorID: 57211579112

Ludmila V. Renge, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology in Novokuznetsk State Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuous Professional Education».

E-mail: l.renge@mail.ru Tel. 8 906 933 7707

<https://orcid.org/0000-0002-7237-9721>.

Scopus AuthorID: 55572859700

Концепция и дизайн исследования – М.А. Сабанцев, С.В. Шрамко, Л.В. Ренге

Сбор и исследование материала –

М.А. Сабанцев, О.А. Волков

Статистическая обработка данных –

М.А. Сабанцев, Н.М. Жилина

Написание текста – М.А. Сабанцев, О.А. Волков

Редактирование – С.В. Шрамко, Н.М. Жилина, Л.В. Ренге

Study Concept and Design - M.A. Sabantsev, S.V. Shramko, L.V. Renge

Material collection and research - M.A. Sabantsev, O.A. Volkov

Statistical data processing - M.A. Sabantsev, N.M. Zhilina

Text writing - M.A. Sabantsev, O.A. Volkov

Editing - S.V. Shramko, N.M. Zhilina, L.V. Renge

Поступила в редакцию 25.12.2022

Принята к публикации 27.01.2023

Для цитирования: Сабанцев М.А., Шрамко С.В., Жилина Н.М., Волков О.А., Ренге Л.В. Рак эндометрия: динамика заболеваемости и распространенности за период 2004-2021 гг. в России и в Новокузнецке. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 16-23.

Citation: Sabantsev M.A., Shramko S.V., Zhilina N.M., Volkov O.A., Renge L.V. Trends in incidence and prevalence of endometrial cancer in Russia and Novokuznetsk: a 2004-2021 study. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 16-23. (In Russ.)

ПОКАЗАТЕЛИ ПУПИЛЛОГРАФИИ И МЕЖЗРАЧКОВОЙ АСИММЕТРИИ КАК ПСИХОВЕГЕТАТИВНЫЙ ИНДИКАТОР ИНТЕРНЕТ - ЗАВИСИМОСТИ У ПОДРОСТКОВ

¹Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа (БГМУ)

450008, РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д.3

²ВЦПХГ «Аллоплант», БГМУ, г. Уфа

450075, РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Зорге 67/1

Ахмадеев Р.Р.^{1,2}, Тимербулатов И.Ф.¹, Мухамадеев Т.Р.¹, Тимербулатова М.Ф.¹, Юлдашев В.Л.¹

Резюме

В статье представлены результаты клинико-психопатологического, психометрического и нейропсихологического обследования 86 подростков (67 девушек, 19 юношей, средний возраст 16,2±0,1 лет) с непсихотическими психическими расстройствами и коморбидным синдромом интернет-зависимости. Были исследованы характер и интенсивность пользования информационными технологиями, и пупиллографически - динамика зрачковых реакций на пошаговое возрастание оптической нагрузки, а также показатели межзрачковой асимметрии. Выявлено, что у подростков без проявлений интернет-зависимости происходило статистически значимое сужение зрачка ($\chi^2=22,4$, $p=0,002$), а также межзрачковая асимметрия с преобладанием диаметра правого зрачка. У подростков на стадии формирования интернет-зависимого поведения обнаружено расширение зрачка ($\chi^2=23,0$, $p=0,002$), но без значимой межзрачковой асимметрии, а у интернет-зависимых подростков значимой пупиллографической динамики не обнаружено, но с показателем межзрачковой асимметрии -4,52% сильно доминировал левый зрачок. Полученные результаты обсуждаются с современных нейропсихологических и психовегетативных позиций и объясняются тесной взаимосвязью нейрофизиологических механизмов, осуществляющих психоэмоциональную регуляцию и реакцию зрачков, и подтверждают, что пупиллографические методы являются важным методом углубленного изучения психовегетативного статуса при оценке интернет-зависимости.

Ключевые слова: интернет-зависимость, подростки, пупиллография, межзрачковая асимметрия.

PUPILLOGRAPHY AND INTERPUPILLARY ASYMMETRY AS PSYCHOVEGETATIVE INDICATORS OF INTERNET ADDICTION IN ADOLESCENTS

¹Bashkir State Medical University, Ufa (BSMU)

450008, RF, Republic of Bashkortostan, Ufa, Lenina Str. 3

²Alloplant, BSMU, Ufa

450075, RF, Republic of Bashkortostan, Ufa, Zorge Str.67/1

Akhmadeev R.R.^{1,2}, Timerbulatov I.F.¹, Mukhamadeev T.R.¹, Timerbulatova M.F.¹, Yuldashev V.L.¹

Abstract

In this article, we present the findings of a study that examined 86 adolescents (67 girls, 19 boys, mean age 16.2±0.1 years) with non-psychotic mental disorders and comorbid Internet addiction syndrome. The study investigated the nature and intensity of information technology usage and the dynamics of pupillary reactions to an increase in optical load (pupillography), as well as interpupillary asymmetry. The results showed that adolescents without Internet addiction had a statistically significant constriction of the pupil ($\chi^2=22.4$, $p=0.002$) and interpupillary asymmetry, with a predominance of the diameter of the right pupil.

Furthermore, adolescents in the stage of forming Internet-dependent behavior showed pupillary dilatation ($\chi^2=23.0$, $p=0.002$) but no significant interpupillary asymmetry. On the other hand, no significant pupillographic dynamics were observed in Internet-addicted adolescents, but the left pupil strongly dominated with an interpupillary asymmetry indicator of -4.52%. These findings are discussed based on modern neuropsychological and psycho-vegetative positions and are explained by the close relationship of neurophysiological mechanisms that regulate psycho-emotional responses and pupil response.

Our study confirms that pupillographic methods are an essential tool for a comprehensive assessment of psycho-vegetative status when evaluating Internet addiction. The results of this study have significant clinical implications for

the diagnosis and treatment of adolescents with non-psychotic mental disorders and comorbid Internet addiction syndrome.

Keywords: internet addiction, adolescents, pupillography, interpupillary asymmetry.

Введение

Внешние характеристики глаз, такие как блеск и цвет склеры и радужки, движение глазных яблок, реакция зрачков на свет и эмоциональные стимулы хорошо известны с древних времен и широко применяются для оценки нервно-психического состояния человека. Примечательно, что теория о «физиологических» и «патологических» цветах и роли зрения в поведении человека была рассмотрена И.В. Гёте в его трактате по естествознанию [1], а физически обоснованная теория «здоровой» зрительной среды с подробным анализом спектральных и оптических характеристик окружающего мира представлена в многолетних трудах С.И. Вавилова [2]. Отличие спектральных, визуальных, эргономических и других характеристик экранных зрительных устройств (ЭЗУ) и информационных технологий (ИТ) от природной окружающей среды является важной причиной их дисфункционального и даже патогенного воздействия на психофизиологическое состояние пользователей [3].

К настоящему времени накоплен большой экспериментальный и клинический материал по морфофункциональным свойствам зрачковых реакций на световые и психоэмоциональные стимулы [4], что позволяет успешно использовать качественные и количественные пупиллометрические показатели в психоневрологии [5, 6]. Вместе с тем, среди публикаций по компьютерному зрительному синдрому (КЗС) и различным аспектам интернет - зависимости (ИЗ) имеются данные по микрофлуктуациям аккомодации [7], но недостаточно подробных исследований по особенностям зрачковых реакций у подростков с различной выраженностью интернет - зависимого поведения мы не нашли.

Учитывая вышеизложенное, цель исследования - изучить параметры зрачков и межзрачковой асимметрии у подростков - пользователей ИТ, и оценить их в качестве психофизиологического и нейропсихологического индикатора при оценке синдрома интернет - зависимости.

Материал и методы

Работа выполнена на кафедре психиатрии, наркологии и психотерапии; на кафедре офтальмологии с курсом ИДПО и во Всероссийском центре глазной и пластической хирургии Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России в соответствии с этическими требованиями

WMA Declaration of Helsinki - Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013. Были исследованы 86 подростков (67 девушек и 19 юношей (172 глаза), средний возраст $16,2 \pm 0,1$ лет) с непсихотическими психическими расстройствами и коморбидным синдромом интернет - зависимости, проходивших обследование и амбулаторное лечение в ГБУЗ «Республиканский клинический психотерапевтический центр Минздрава РБ» (РКПЦ). В ходе исследования были подробно изучены стаж, характер и интенсивность пользования ИТ и ЭЗУ у вышеуказанных подростков. Оценка синдрома интернет - зависимости была проведена на основе клинического обследования подростков, данные уточнялись результатами психометрического обследования шкалой Чена в русскоязычной адаптации В. Малыгина (CIAS) [8]. Согласно этой шкале баллы от 27 до 42 были приняты за отсутствие ИЗ; 43 - 64 балла - склонность к формированию ИЗ, и 65 баллов и выше - наличие интернет - зависимого поведения. Критерий включения в исследование - возраст 14-17 лет, из исследования были исключены подростки с психотическими состояниями, офтальмологическими и соматическими расстройствами.

Пупиллография была проведена авторефрактометром Righton Speedy-K (Right MFG, Япония) в стандартных лабораторных условиях, для исключения зрачковых реакций на свет измерение проводилось при стабильном уровне освещения 50 люксов. Исследование выполнено монокулярно в режиме AMF с регистрацией максимального размера по осям x и y восьмикратно по мере предъявления стимулов с различными диоптриями по возрастанию с шагом -0,5 дптр, в качестве исходного пупиллометрического показателя были выбраны результаты первого шага.

Асимметрия зрачков была определена процентной разницей между диаметрами зрачков правого и левого глаза:

$$(100 \cdot (R-L)/P),$$

где (R-L) - разница между зрачками,

P - средний диаметр зрачков, положительное значение коэффициента указывает на то, что шире правый зрачок, отрицательное - левый [9].

Статистический анализ включал описательную статистику с оценкой характера распределения данных, проверку распределения признака на нормальность (тест Шапиро-Уилка), попарное сравнение результатов для определения достоверности

межгрупповых различий по Манну-Уитни и дисперсионный однофакторный анализ Friedman ANOVA для оценки внутригрупповых различий с использованием статистического программного обеспечения StatSoft Statistica (ver.11) и R версии 4.2.2.

Результаты и обсуждение

По данным анкетирования возраст обследованных составил $16,2 \pm 0,1$ лет, стаж пользования компьютером - $8,9 \pm 0,3$, стаж поль-

зования смартфоном - $7,2 \pm 0,3$ и интернетом - $8,0 \pm 0,2$. Распределение обследованных подростков по группам интернет - зависимости произошло следующим образом: группу без проявлений ИЗ составили 21 подросток, группа подростков со склонностью к ИЗ - 50 человек и интернет - зависимые - 15 человек.

Результаты измерений осевых величин зрачков представлены в таблице 1, статистически значимых различий не выявлено.

Таблица 1

Осевые величины зрачков в исследованных группах

Группы	Ось X	Ось Y
Без проявлений ИЗ, n=21	$6,0 \pm 0,2$	$5,6 \pm 0,2$
Склонные к ИЗ, n=50	$6,3 \pm 0,1$	$6,0 \pm 0,1$
Интернет - зависимые, n=15	$6,1 \pm 0,1$	$5,8 \pm 0,2$
Всего, n=86	$6,2 \pm 0,1$	$5,9 \pm 0,1$

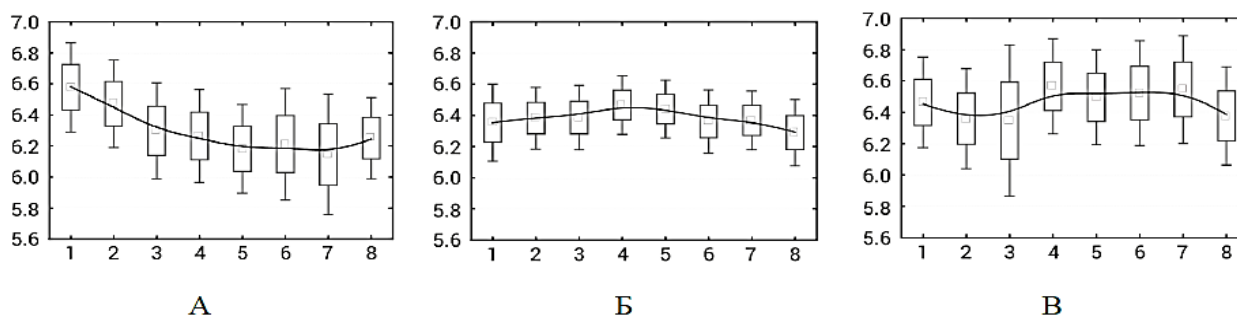


Рисунок 1. Пошаговые показатели пупиллографии у обследованных подростков в динамике с увеличивающейся оптической нагрузкой. А - без проявлений ИЗ (n=21); Б - склонные к ИЗ (n=50); В - интернет-зависимые.

По результатам дисперсионного однофакторного анализа в группе подростков без проявлений интернет - зависимости показатель χ^2 составил 22,4 (изменения статистически значимы, $p=0,0021$), по мере предъявления оптической нагрузки произошло сужение зрачков. Прямо противоположная динамика выявлена в группе подростков, склонных к ИЗ, здесь χ^2 составил 23,0 (изменения статистически значимы, $p=0,0017$), и по мере предъявления оптической нагрузки наблюдалась определенная фазная реакция с первоначальным расширением, а затем - сужением зрачков. Таким образом, у подростков без проявлений интернет - зависимого поведения и у подростков с интернет - зависимостью на стадии формирования прослеживается противоположная реакция зрачков на пошаговое возрастание оптической нагрузки. Показательно (рис. 1), что статистически значимых пупиллографических изменений у интернет - зависимых не обнаружено ($\chi^2=8,9$, $p=0,3$), что мы объясняем хаотичным характером

реакции зрачков на нагрузку у этой группы подростков.

Далее, для уточнения особенностей зрачковых реакций у подростков с различной степенью интернет - зависимого поведения, мы изучили характер асимметрии зрачков. Относительный показатель межзрачковой асимметрии (ПМА) в совокупной группе обследованных составил - $1,9 \pm 1,8\%$, такой большой разброс стандартной ошибки объясняется дисперсией показателя от -51,6 до 35,3%. Более детальные данные ПМА по группам ИЗ представлены в таблице 2 и на рисунке 2.

В группе без проявлений интернет - зависимости медиана межзрачковой асимметрии пришлось на область положительных значений 0,8% (шире правый зрачок), в группе склонных к формированию ИЗ медиана находилась на нулевом значении, а у интернет - зависимых пришлось на отрицательную область (доминирует размер левого зрачка) и составила -4,5%.

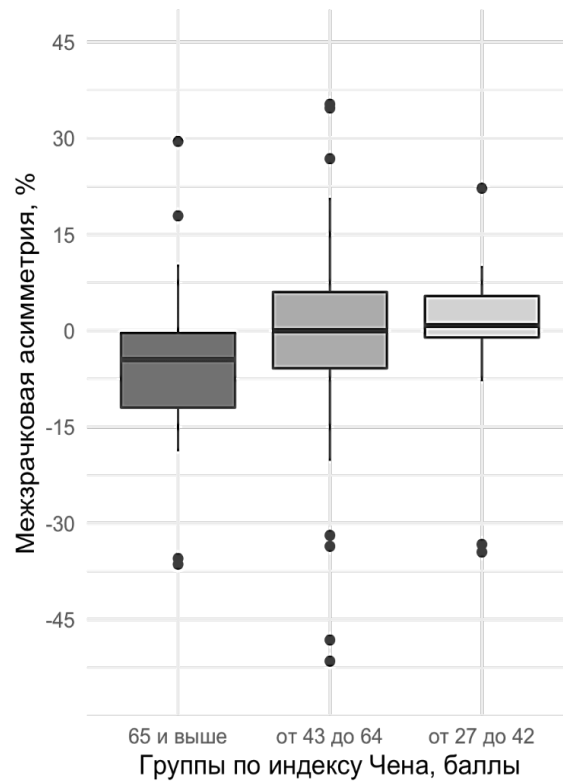


Рисунок 2. Показатели межзрачковой асимметрии у подростков с различной степенью интернет - зависимости (%).

Таблица 2

Показатели межзрачковой асимметрии (%)

	Интернет - зависимые	Склонные к ИЗ	Без проявлений ИЗ
Медиана	-4,5	0	0,8
Стандартное квадратичное отклонение (σ)	18,0	17,0	13,8

Дисперсионный однофакторный анализ ANOVA показал, что средние значения в группах статистически значимо не различаются ($p=0,67$), попарное межгрупповое сравнение пупиллометрических показателей значимых различий также не выявило.

Обобщая полученные данные отметим, что наиболее характерной особенностью у подростков без проявлений интернет - зависимости прослеживается сужение зрачков при оптической нагрузке и их асимметрия с правосторонним доминированием (шире правый зрачок). У подростков с интернет - зависимостью на стадии формирования, напротив, наблюдается расширение зрачков при оптической нагрузке с отсутствием значимой межзрачковой асимметрии. У интернет - зависимых подростков значимой динамики реакции зрачков на оптическую нагрузку не обнаружено, но наблюдается межзрачковая асимметрия по левостороннему типу с более широким зрачком слева, причем

МПА у них относительно подростков без признаков интернет - зависимости различается более чем в пять раз (рис. 1 и 2, табл. 2).

Рассмотренные выше данные по динамике диаметров зрачков и межзрачковой асимметрии имеют вполне обоснованную нейрофизиологическую и психовегетативную основу. Мы полагаем, что у подростков, у которых признаков ИЗ не выявлено, достаточно хорошо сохранены механизмы психовегетативной регуляции, что и отражается на показателях пупиллографии. В группе подростков на стадии формирования ИЗ наблюдаются признаки дезрегуляции по симпатно - адреналовому типу, о чем свидетельствуют расширение зрачков и потеря межзрачковой асимметрии. И, наконец, в группе подростков со сформированной интернет - зависимостью адекватная реакция зрачков на нагрузку не определяется, что свидетельствует о срыве механизмов психовегетативной регуляции.

Согласно классическим нейрофизиологическим представлениям, расширение или сужение зрачков зависит преимущественно от вегетативной нервной системы и является следствием преобладания соответственно симпатического либо парасимпатического влияний, в частности - на стрессовые факторы. Однако, благодаря многочисленным исследованиям, проведенным за последние 20 лет, были идентифицированы особые светочувствительные нейроны, не выполняющие непосредственно зрительные функции, но играющие важную роль в регуляции цикла бодрствование - сон, суточных биоритмов и эмоциональных состояний. Их нейрофизиологической основой являются нейрохимические сигнальные каскады, начинающиеся в сетчатке, экспрессирующие меланопсин, таким образом опосредуя устойчивое сужение зрачка. Кроме того, взгляды на механизмы, осуществляющие зрачковые реакции, в последнее время значительно расширились за счет более обширных нейронных влияний со стороны стволовых подкорковых структур и префронтальной коры, вовлеченных в этот процесс [10-13]. К сожалению, более подробного нейрофизиологического обсуждения рассмотренных выше данных в рамках этой статьи провести не удастся, но можно отметить, что пупиллографическая картина динамики расширения или сужения зрачков, а также межзрачковой асимметрии происходит в результате дезрегуляции и дезорганизации психовегетативных механизмов, что, в свою очередь, является следствием нерационального или даже патогенного использования информационных технологий и экранных зрительных устройств. Преобладание констрикции зрачков при возрастающей пошаговой оптической нагрузке у подростков без проявлений интернет - зависимости в самом общем виде можно объяснить хорошей компенсацией вегетативной регуляции с некоторым парасимпатическим доминированием. Дилатация зрачков в группе с формирующейся интернет - зависимостью явно указывает на усиленное влияние симпато - адреналовых влияний, что свидетельствует о своеобразной реакции на стресс. И, наконец, отсутствие каких-либо закономерностей в реакции зрачков у интернет-зависимых подростков свидетельствует о срыве психовегетативных механизмов регуляции. Эти данные, а также результаты по межзрачковой асимметрии хорошо согласуются с работой [5], в которой обнаружено более сильное расширение зрачков на зрительные стимулы сильной аффективной насыщенности, но при этом высокие уровни психопатизации обследуемых сопровождались пониженной реактивностью зрачков.

Выводы

По данным пупиллографии при шаговых оптических нагрузках у подростков без проявлений интернет - зависимости происходило статистически значимое сужение зрачка ($\chi^2=22,4$, $p=0,002$), а также межзрачковая асимметрия с преобладанием диаметра правого зрачка. У подростков на стадии формирования интернет - зависимого поведения обнаружено расширение зрачка ($\chi^2=23,0$, $p=0,002$), но без значимой межзрачковой асимметрии, и у интернет - зависимых подростков значимой пупиллографической динамики не обнаружено, но с показателем межзрачковой асимметрии -4,52% сильно доминировал левый зрачок. Эти результаты корректно объясняются тесной взаимосвязью нейрофизиологических механизмов, осуществляющих психоэмоциональную регуляцию и реакцию зрачков, и подтверждают, что пупиллографические методы являются важным методом углубленного изучения психовегетативного статуса при оценке интернет - зависимости.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Гёте И.В. Избранные сочинения по естествознанию. Пер. И.И. Канаева. М., 1957.
2. Вавилов С.И. Глаз и солнце. М., Орион, 2015: 400 с.
3. The Oxford Handbook of Digital Technologies and Mental Health (Oxford Library of Psychology) 1st Edition, 2020.
4. Wu F. Ocular Autonomic Nervous System: An Update from Anatomy to Physiological Functions. F. Wu, Y. Zhao, H. Zhang. Vision (Basel). 2022; 6(1).
5. Burley D.T., Deriu V., Masin R., Gray N.S., Snowden R.J. Emotional modulation of the pupil in psychopathy: A test of the Response Modulation Hypothesis. Int J Psychophysiol. 2020 Sep; 155: 168-174.
6. Joshi S. Pupil Size as a Window on Neural Substrates of Cognition. S. Joshi, JI. Gold. Trends Cogn Sci. 2020; 24(6): 466-480.
7. Ахмадеев Р.Р., Мухаммадеев Т.Р., Шайхутдинова Э.Ф., Хусниярова А.Р., Идрисова Л.Р. Коэффициент микрофлуктуаций аккомодации при пользовании смартфонами (результаты пилотного исследования). Медицинский вестник Башкортостана. 2020; 15(4): 66-72.
8. Интернет-зависимое поведение. Критерии и методы диагностики: учебное пособие. В.А. Малыгин и др. М.: МГМСУ. 2011; 32 с.
9. Poynter W.D. Pupil-size asymmetry is a physiologic trait related to gender, attentional function, and personality. W.D. Poynter. Asymmetries of

Body, Brain and Cognition. 2016.

10. Kawasaki A. Physiology, assessment, and disorders of the pupil. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1999; 10: 394–400.

11. Bär K.-J., Boettger M.K., Till S., Dolicek J., Sauer H. Lateralization of pupillary light reflex parameters. *Clinical Neurophysiology.* April 2005; 116(4): 790-798.

12. Berson D.M. Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock. D.M. Berson, F.A. Dunn, M. Takao. *Science.* 2002; 295: 1070–1073.

13. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. S. Hattar et al. *Science.* 2002; 295: 1065–1070.

References

1. Goethe I.W. Selected Essays on Natural Science. Translated by I.I. Kanaev. M., 1957. [In Russ.]

2. Vavilov S.I. The eye and the sun. Moscow, Orion, 2015: 400 p. [In Russ.]

3. The Oxford Handbook of Digital Technologies and Mental Health (Oxford Library of Psychology) 1st Edition, 2020.

4. Wu F. Ocular Autonomic Nervous System: An Update from Anatomy to Physiological Functions. F. Wu, Y. Zhao, H. Zhang. *Vision (Basel).* 2022; 6(1).

5. Burley D.T., Deriu V., Masin R., Gray N.S., Snowden R.J. Emotional modulation of the pupil in psychopathy: A test of the Response Modulation Hypothesis. *Int J Psychophysiol.* 2020 Sep; 155: 168-174.

6. Joshi S. Pupil Size as a Window on Neural Substrates of Cognition. S. Joshi, J.I. Gold. *Trends Cogn Sci.* 2020; 24(6): 466-480.

7. Akhmadeev R.R., Mukhamadeev T.R., Shaikhutdinova E.F., Khusniyarova A.R., Idrisova L.R. Accommodation microfluctuation coefficient during use of smartphones (results of a pilot study). *Medical Bulletin of Bashkortostan.* 2020; 15(4): 66-72. [In Russ.]

8. Internet Dependent Behavior. Criteria and methods of diagnosis: a training manual. V.L. Malygin et al. M.: MGMSU. 2011; 32 p. [In Russ.]

9. Poynter W.D. Pupil-size asymmetry is a physiologic trait related to gender, attentional function, and personality. W.D. Poynter. *Asymmetries of Body, Brain and Cognition.* 2016.

10. Kawasaki A. Physiology, assessment, and disorders of the pupil. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1999; 10: 394–400.

11. Bär K.-J., Boettger M.K., Till S., Dolicek J., Sauer H. Lateralization of pupillary light reflex parameters. *Clinical Neurophysiology.* April 2005; 116(4): 790-798.

12. Berson D.M. Phototransduction by Retinal Ganglion Cells That Set the Circadian Clock. D.M. Berson, F.A. Dunn, M. Takao. *Science.* 2002; 295: 1070–1073.

13. Melanopsin-containing retinal ganglion cells: Architecture, projections, and intrinsic photosensitivity. S. Hattar et al. *Science.* 2002; 295: 1065–1070.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Тимербулатов Ильгиз Фаритович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии с курсами ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа.

450008, РФ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

E-mail: iftdoc@mail.ru Тел. (347) 272-41-73.

<https://orcid.org/0000-0001-5241-6073>

Информация об авторах

Ахмадеев Рустэм Раисович, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсами ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет; профессор ВЦПХ «Аллоплант», БГМУ, г. Уфа.

E-mail: ahmadeevr@yandex.ru

Тел. (347) 285-20-08.

<https://orcid.org/0000-0002-0212-2162>

Мухамедеев Тимур Рафаэлевич, д.м.н., зав. кафедрой офтальмологии с курсом ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа.

E-mail: photobgmu@gmail.com

Тел. (347) 282-91-79.

<https://orcid.org/0000-0003-3078-2464>

Тимербулатова Миляуша Фанилевна, аспирант кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсами ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа.

E-mail: rectorat@bashgmu.ru Тел. (347) 272-41-73.

<https://orcid.org/0000-0003-3540-9298>

Юлдашев Владимир Лабибович, д.м.н., профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии с курсами ИДПО, Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа.

E-mail: rectorat@bashgmu.ru

Тел. (347) 272-41-73.

<https://orcid.org/0000-0002-7387-138X>

Contact information

Corresponding author: Ilgiz F. Timerbulatov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy with courses of IAPE, Bashkir State Medical University, Ufa.

450008, RF, Republic of Bashkortostan, Ufa, Lenina Str. 3.

E-mail: iftdoc@mail.ru Tel. (347) 272-41-73.

<https://orcid.org/0000-0001-5241-6073>

Author information

Rustem R. Akhmadeev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy with courses of IAPE, Bashkir State Medical University; Professor, «Alloplant», BSMU, Ufa. E-mail: akhmadeevr@yandex.ru Tel. (347) 285-20-08. <https://orcid.org/0000-0002-0212-2162>

Timur R. Mukhamadeev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Ophthalmology with courses of IAPE, Bashkir State Medical University, Ufa. E-mail: photobgmu@gmail.com Tel. (347) 282-91-79. <https://orcid.org/0000-0003-3078-2464>

Milyausha F. Timerbulatova, PhD student, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy with courses of IAPE, Bashkir State Medical University, Ufa. E-mail: rektorat@bashgmu.ru Tel. (347) 272-41-73. <https://orcid.org/0000-0003-3540-9298>

Vladimir L. Yuldashev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Psychiatry, Narcology and Psychotherapy with courses of IAPE, Bashkir State Medical University, Ufa.

E-mail: rektorat@bashgmu.ru Tel. (347) 272-41-73. <https://orcid.org/0000-0002-7387-138X>

Поступила в редакцию 08.01.2023

Принята к публикации 21.02.2023

Для цитирования: Ахмадеев Р.Р., Тимербулатов И.Ф., Мухамедеев Т.Р., Тимербулатова М.Ф., Юлдашев В.Л. Показатели пупиллографии и межзрачковой асимметрии как психовегетативный индикатор интернет - зависимости у подростков. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 24-30.

Citation: Akhmadeev R.R., Timerbulatov I.F., Mukhamadeev T.R., Timerbulatova M.F., Yuldashev V.L. Pupillography and interpupillary asymmetry as psychovegetative indicators of internet addiction in adolescents. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 24-30. (In Russ.)

АКТИВАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии ФМБА России, г. Санкт-Петербург

191024, РФ, г. Санкт-Петербург, ул. 2-Советская, д.16

Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Тарковская Л.Р., Морозова Т.В., Сидоркевич С.В.

Резюме

Протромботические изменения и риск тромбоза у пациентов с новой коронавирусной инфекцией могут сохраняться в течение некоторого времени после выздоровления. В связи с этим исследование системы гемостаза, и, в частности, ее тромбоцитарного звена, у пациентов, перенесших COVID-19, является важной задачей для оптимизации антитромботической профилактики. У 52 человек, перенесших COVID-19 в тяжелой и среднетяжелой форме, проводили определение функциональной активности тромбоцитов методом оптической агрегометрии. 46% пациентов (n=24) на момент обследования получали антиагрегантные препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту (АСК), 54% пациентов (n=28) антиагреганты не получали. У пациентов, получающих препараты АСК, было выявлено закономерное снижение агрегации тромбоцитов с коллагеном. Тогда как у пациентов, не получающих данные препараты, отмечалось увеличение агрегации тромбоцитов с АДП и коллагеном, свидетельствующее о длительно сохраняющейся активации тромбоцитов, после перенесенного заболевания. Полученные результаты могут быть основанием для назначения антиагрегантных препаратов после перенесенной новой коронавирусной инфекции, в особенности пациентам, имеющим факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: гемостаз, COVID-19, тромбоциты, антиагрегантная терапия.

PLATELET ACTIVATION AFTER A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of FMBA of Russia, St. Petersburg

191024, RF, St. Petersburg, 2-Sovetskaya Str., 16

Matvienko O.Yu., Golovina O.G., Tarkovskaya L.R., Morosova T.V., Sidorkevich S.V.

Abstract

Patients who have recovered from COVID-19 may experience hypercoagulability and remain at risk of thrombosis complications for some time. Therefore, investigating changes in hemostasis after COVID-19 is crucial. In this study, platelet aggregation was analyzed in 52 patients who had experienced severe or semi-severe COVID-19, using light transmission aggregometry. Of these patients, 46% (n=24) were given acetylsalicylic acid, while 54% (n=28) were not. Patients who received antiplatelet prophylaxis showed a decrease in platelet aggregation with collagen, as expected. Conversely, patients who did not take acetylsalicylic acid showed an increase in platelet aggregation with collagen and ADP, suggesting high platelet activity after COVID-19. This finding could be important in the context of prescribing antiplatelet therapy after COVID-19, particularly in patients with a risk of cardiovascular complications.

Keywords: hemostasis, COVID-19, platelets, antiplatelet therapy.

Введение

Вирус SARS-CoV-2, вызывающий острый тяжелый респираторный синдром, относится к семейству коронавирусов, впервые обнаруженному еще в 1960 г. Первые выявленные штаммы коронавируса, являясь зооантропонозными инфекциями, вызывали лишь локальные вспышки тяжелых инфекций дыхательных путей, которые, однако, сопровождались высокой летальностью. В конце 2019 г. в Китае была идентифицирована новая коронавирусная инфекция, вызываемая одноцепочечным РНК-вирусом SARS-CoV-2,

которая в течение нескольких месяцев охватила весь мир и стала глобальной проблемой. 11 марта 2020 г. Всемирной организацией здравоохранения была объявлена пандемия COVID-19 [1–5]. Заболевание чаще всего протекает в легкой форме, однако наблюдается достаточно большое количество случаев с тяжелым течением, осложняющимся развитием острого респираторного дистресс синдрома, микротромбообразованием в сосудах легких, почек, сердца, а также тромбозами глубоких вен и тромбоемболией легочной артерии. Протромботические изменения системы гемостаза на

фоне новой коронавирусной инфекции описаны многочисленными исследователями и даже получили специфическое название «коагулопатия при COVID-19» [6, 7, 8]. Основными показателями, которые используются для характеристики активации системы гемостаза на фоне данного заболевания и исследуются повсеместно, являются результаты таких скрининговых тестов коагулограммы, как протромбиновый тест по Квику, активированное парциальное тромбопластиновое время, концентрация фибриногена, а также уровень D-димера. Помимо этого, отмечается повышение активности и/или содержания прокоагулянтных белков, таких как фактор VIII и фактор Виллебранда, меняется активность естественных антикоагулянтов [9]. Выраженные прокоагулянтные изменения наблюдаются у пациентов в остром периоде заболевания, однако они могут сохраняться и после выздоровления, что требует назначения антитромботической профилактики [10]. Значительная часть исследований посвящена особенностям коагуляционного гемостаза, однако большой интерес при обследовании пациентов, перенесших COVID-19, представляет также состояние тромбоцитов, которые являются не менее значимыми участниками гемостатических реакций, чем плазменные факторы свёртывания крови. Тромбоциты - безядерные фрагменты мегакариоцитов размером 2-4 мкм с продолжительностью жизни около 8-10 дней, выполняют ключевую роль в реакциях гемостаза и тромбоза. Известно, что кроме обеспечения первичного гемостаза, тромбоциты обладают способностью к синтезу белка, взаимодействию с клетками крови и эндотелия, являются связующим звеном между системой гемостаза и иммунной системой благодаря высвобождению целого ряда цитокинов и хемокинов [11]. Показано, что у части пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением коронавирусной инфекции отмечается наличие тромбоцитопении. Однако значительное снижение количества тромбоцитов до уровня, обуславливающего развитие геморрагических осложнений (менее $30 \times 10^9/\text{л}$), встречается достаточно редко. До конца не ясен механизм развития тромбоцитопении у пациентов с COVID-19. В снижении количества тромбоцитов предполагается роль нарушений гемопоэза, повышенного их разрушения за счет воздействия антитромботических антител, а также потребления тромбоцитов в сосудистом русле при формировании микротромбов [12, 13, 14]. Для развития гемостатических реакций, помимо количества тромбоцитов, большое значение имеют их качественные характеристики, которые в первую очередь обусловлены состоянием рецепторного аппарата данных клеток. Ряд исследователей отмечает гиперактивацию тромбоцитов у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением

COVID-19 при воздействии на них такими индукторами агрегации как тромбин, коллаген и аденозиндифосфат (АДФ) [15]. Несмотря на снижение заболеваемости в целом, а также уменьшение частоты возникновения тяжелых случаев COVID-19, ассоциированных с летальным исходом, в настоящее время сохраняется актуальность изучения данного заболевания. Это связано как с постоянным появлением новых штаммов вируса, так и с наличием определенных изменений органов и систем организма, сохраняющихся длительно в периоде реконвалесценции [16]. Известно, что в течение шести и более месяцев после перенесенного заболевания могут наблюдаться проявления постковидного синдрома при сохранении дисбаланса в иммунологических показателях [17–19]. Термин «длительный COVID» или «Long-COVID» начал широко использоваться с 2020 г. для описания различных симптомов, сохраняющихся, либо проявляющихся через несколько недель или месяцев после заражения SARS-CoV-2, независимо от вирусного статуса. Позже появилось официальное название PASC (post-acute sequelae of COVID-19). В настоящее время это уже самостоятельный диагноз, включенный в Международную классификацию болезней МКБ-10 с шифром U09.9 - состояние после COVID-19 (Post-COVID-19 condition) [20, 21]. В связи с этим большой интерес представляет состояние системы гемостаза и, в частности, ее тромбоцитарного звена, у пациентов не только в остром периоде заболевания, но и после выздоровления.

Цель исследования

Оценка состояния тромбоцитарного звена гемостаза у пациентов, перенёсших новую коронавирусную инфекцию в среднетяжелой и тяжелой форме.

Материалы и методы

В исследование включено 52 человека, перенесших новую коронавирусную инфекцию в тяжелой и среднетяжелой форме. Срок с момента выздоровления до обследования составил от 1 до 6 месяцев. В группу обследованных вошли 20 мужчин и 32 женщины в возрасте от 24 до 84 лет, медиана возраста составила 59 лет. 46% пациентов (n=24) на момент обследования получали антиагрегантные препараты, содержащие ацетилсалициловую кислоту (АСК), 54% пациентов (n=28) антиагреганты не получали. Количество тромбоцитов находилось в пределах референтных значений, среди обследованных пациентов тромбоцитопения не выявлялась. Группа контроля включала 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту. Оценку функциональной активности тромбоцитов осуществляли у всех

пациентов и здоровых лиц с помощью метода оптической индуцированной агрегатометрии по Борну, воспроизведенного на 4-канальном анализаторе агрегации тромбоцитов АТ-02 (НПФ «Медицина-Техника», Россия). Оптический метод оценки функции тромбоцитов по уровню светопропускания богатой тромбоцитами плазмы *in vitro*, разработанный в 1962 г. [22], широко используется для диагностики нарушений функциональной активности тромбоцитов, включая тромбоцитопатии и болезнь Виллебранда, а также для оценки эффективности антиагрегантной терапии. Данный метод считается методом золотого стандарта Комитетом по науке и стандартизации Международного общества тромбоза и гемостаза (ISTH) [23, 24]. В качестве индукторов агрегации в нашем исследовании использовали АДФ в концентрации 1 мкМ и 5 мкМ и коллаген в концентрации 2 мкг/мл. Запись агрегации на приборе проводилась в течение 5 минут, по истечении

данного времени анализировали полученные кривые и оценивали максимальную амплитуду агрегации (МА, %).

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

Результаты и обсуждение

Показатели, полученные при исследовании агрегационной способности тромбоцитов под воздействием индукторов, представлены в таблице.

Таблица
Показатели агрегации тромбоцитов в зависимости от приема препаратов АСК у пациентов, перенёсших COVID-19 (Me, Q1–Q3)

Показатели	Контрольная группа (n = 68)	Пациенты, не получающие АСК (n = 28)	Пациенты, получающие АСК (n = 24)	p
АДФ 1 мкМ МА, %	19,6 16,5–22,6	23,4* 19,5–28,8	16,4 8,2–24,2	0,01
АДФ 5 мкМ МА, %	54,1 47,6–62,3	64,8* 54,9–71,9	47,6 34,3–58,6	0,018
Коллаген МА, %	53,3 44,8–69,7	63,6* 42,7–67,8	7,6* 3,7–12,3	0,0000

Примечание - * $p < 0,05$ при сравнении с контрольной группой Р - сравнение двух групп пациентов

Как видно из таблицы, оценка функциональной активности тромбоцитов лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, позволила выявить не только значимые различия по сравнению со здоровыми лицами, но и между двумя группами обследованных пациентов. Так у пациентов, принимающих препараты, содержащие АСК, агрегация тромбоцитов при использовании в качестве индуктора АДФ в обеих концентрациях, не отличалась от значения здоровых лиц, а при использовании коллагена была значительно снижена. Снижение агрегации под действием коллагена на фоне приема препаратов АСК является закономерным и отражает эффективность проводимой профилактики. У пациентов, не получающих данные антитромбоцитарные препараты, отмечалось повышение относительно контрольной группы агрегации тромбоцитов под влиянием коллагена и АДФ в обеих концентрациях. Сравнение показателей

агрегации тромбоцитов обеих групп пациентов обнаружило значимый рост функциональной активности тромбоцитов у лиц, не получающих антиагрегантную терапию. Данная особенность свидетельствует о длительно сохраняющейся после перенесенного заболевания активации тромбоцитов, что необходимо учитывать при обследовании и назначении лечения для отдельных групп пациентов с неврологической, кардиологической и другой соматической патологией.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о сохраняющейся не менее шести месяцев повышенной активации тромбоцитов у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию в среднетяжелой и тяжелой форме и не получающих антиагрегантную терапию. Закономерное снижение агрегации тромбоцитов под действием коллагена, а также нормализация

реакции на влияние АДФ указывают на ограничение активации тромбоцитарного звена гемостаза на фоне приёма антитромбоцитарных препаратов. Полученные результаты могут быть основанием для назначения антиагрегантных препаратов после перенесенной новой коронавирусной инфекции, в особенности пациентам, имеющим факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(2): 120-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
3. Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 562-72. DOI: 10.1056/NEJMra1608077.
4. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020; 45(8): 100618. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618.
5. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020; 31(5): 1003-8. DOI: 10.1111/jce.14479.
4. Katneni U.K., Alexaki A., Hunt R.C., Schiller T. et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. *Thrombosis and Haemostasis.* 2020; 120(12): 1668-1679. DOI: 10.1055/s-0040-171584.
5. Schulman S., Hu Y., Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19 *Thrombosis and Haemostasis.* 2020; 120 (12): 1642-1653. DOI: 10.1055/s-0040-1718532.
6. Katneni U.K., Alexaki A., Hunt R.C., Schiller T. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. *Thrombosis and Haemostasis.* 2020; 120(12): 1668-1679. DOI: 10.1055/s-0040-171584.
7. Schulman S., Hu Y., Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19 *Thrombosis and Haemostasis.* 2020; 120 (12): 1642-1653. DOI: 10.1055/s-0040-1718532.
8. Пономаренко И.В., Сукманова И.А., Хорев Н.Г., Демчук О.В. Тромботические синдромы у пациентки с COVID-19 молодого возраста (клинический случай). *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 26(2): 81–85. DOI: 10.31684/25418475_2022_2_81.
9. Wool G. D., Miller J. L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021; 88(1):15-27. DOI: 10.1159/000512007.
10. Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Кобилянская В.А., Смирнова О.А., Папаян Л.П. Состояние системы гемостаза у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Эффективность антикоагулянтной профилактики. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 27(3): 30–36. DOI: 10.31684/25418475_2022_3_30.
11. Rohlfing A., Rath D, Geisler T, Gawaz M. Platelets and COVID-19. *Hamostaseologie.* 2021; 41(5): 379-385. DOI: 10.1055/a-1581-4355.
12. Yang M., Ng M., Li C.K. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Haematology.* 2005; 10(2): 101-105. DOI:10.1080/10245330400026170.
13. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients *Annals of Hematology.* 2020; 99:1205–1208. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0.
14. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 506: 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
15. Violi F., Cammisotto V., Pignatelli P. Thrombosis in COVID-19 and non-Covid-19 pneumonia: role of platelets. *Platelets.* 2021; 32(8): 1009-1017. DOI: 10.1080/09537104.2021.1936478.
16. Malkova A., Kudryavtsev I., Starshinova A. et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens.* 2021; 10: 1408. DOI: 10.3390/pathogens10111408.
17. Березовская Г.А., Петрищев Н.Н., Волкова Е.В. и др. Поражение сердечно-сосудистой системы при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Кардиология: новости, мнения, обучение.* 2022; 10(4): 18–28. DOI: 10.33029/2309-1908-2022-10-4-37-47.
18. Wu J., Tang L., Ma Y. et al. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae. *ASM Journals/mBio.* 2021; 12(5): e0159921. DOI: 10.1128/mBio.01599-21.
19. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27: 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
20. Baig A.M. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Viro.* 2021; 93(5): 2555-2556. DOI: 10.1002/jmv.26624.
21. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine.* 2021; 27(4): 626–631. DOI: 10.1038/s41591-021-01361-2.
22. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962; 194: 927-929. DOI: 10.1038/194927b0.
23. Cattaneo M., Cerletti C., Harrison P., et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology sub-

committee of SSC ISTH. *J Thromb Haemost.* 2013; 11:1183-1189. DOI: 10.1111/jth.12231.

24. Коровьякова А.А., Юдина В.А. Корноухова Л.А. и др. Определение референсных значений для количественной оценки функциональной активности тромбоцитов PAL в автоматическом режиме. *Трансфузиология.* 2022; 4: 308-316.

References

1. Zhu N., Zhang D., Wang W., et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China. 2019. *N Engl J Med.* 2020; 382(8): 727-33. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med.* 2020; 383(2): 120-8. DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
3. Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K.D. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2017; 377(6): 562-72. DOI: 10.1056/NEJMra1608077.
4. Zaim S., Chong J.H., Sankaranarayanan V., Harky A. COVID-19 and multi-organ response. *Curr Probl Cardiol.* 2020; 45(8): 100618. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2020.100618.
5. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2020; 31(5): 1003-8. DOI: 10.1111/jce.14479.
4. Katneni U.K., Alexaki A., Hunt R.C., Schiller T. et al. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. *Thrombosis and Haemostasis.* 2020; 120(12): 1668-1679. DOI: 10.1055/s-0040-171584.
5. Schulman S., Hu Y., Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19 *Thrombosis and Haemostasis.* 2020; 120 (12): 1642-1653. DOI: 10.1055/s-0040-1718532.
6. Katneni U.K., Alexaki A., Hunt R.C., Schiller T. Coagulopathy and Thrombosis as a Result of Severe COVID-19 Infection: A Microvascular Focus. *Thrombosis and Haemostasis.* 2020; 120(12): 1668-1679. DOI: 10.1055/s-0040-171584.
7. Schulman S., Hu Y., Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19 *Thrombosis and Haemostasis.* 2020; 120 (12): 1642-1653. DOI: 10.1055/s-0040-1718532.
8. Ponomarenko I.V., Sukmanova I.A., Khorov N.G., Demchuk O.V. Thrombotic syndromes in a young COVID-19 patient (clinical case). *Bulletin of Medical Science.* 2022; 26(2): 81-85. DOI: 10.31684/25418475_2022_2_81. [In Russ.]
9. Wool G.D., Miller J.L. The Impact of COVID-19 Disease on Platelets and Coagulation. *Pathobiology.* 2021; 88(1):15-27. DOI: 10.1159/000512007.
10. Matvienko O.Yu., Golovina O.G., Kobilyanskaya V.A., Smirnova O.A., Papayan L.P. State of the hemostasis system in patients with new coronavirus infection. Effectiveness of anticoagulant prophylaxis. *Bulletin of Medical Science.* 2022; 27(3): 30-36. DOI: 10.31684/25418475_2022_3_30. [In Russ.]

11. Rohlfing A., Rath D, Geisler T, Gawaz M. Platelets and COVID-19. *Hamostaseologie.* 2021; 41(5): 379-385. DOI: 10.1055/a-1581-4355.

12. Yang M., Ng M., Li C.K. Thrombocytopenia in patients with severe acute respiratory syndrome (review). *Haematology.* 2005; 10(2): 101-105. DOI:10.1080/10245330400026170.

13. Xu P., Zhou Q., Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients *Annals of Hematology.* 2020; 99:1205–1208. DOI: 10.1007/s00277-020-04019-0.

14. Lippi G., Plebani M., Henry B.M. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin. Chim. Acta.* 2020; 506: 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.

15. Violi F., Cammisotto V., Pignatelli P. Thrombosis in Covid-19 and non-Covid-19 pneumonia: role of platelets. *Platelets.* 2021; 32(8): 1009-1017. DOI: 10.1080/09537104.2021.1936478.

16. Malkova A., Kudryavtsev I., Starshinova A. et al. Post COVID-19 Syndrome in Patients with Asymptomatic/Mild Form. *Pathogens.* 2021; 10: 1408. DOI: 10.3390/pathogens10111408.

17. Berezovskaya G.A., Petrishchev N.N., Volkova E.V. et al. Lesion of the cardiovascular system in the new coronavirus infection COVID-19. *Cardiology: news, opinions, training.* 2022; 10(4): 18-28. DOI: 10.33029/2309-1908-2022-10-4-37-47. [In Russ.]

18. Wu J., Tang L., Ma Y. et al. Immunological Profiling of COVID-19 Patients with Pulmonary Sequelae. *ASM Journals/mBio.* 2021; 12(5): e0159921. DOI: 10.1128/mBio.01599-21.

19. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27: 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.

20. Baig A.M. Chronic COVID syndrome: need for an appropriate medical terminology for long-COVID and COVID long-haulers. *J Med Virol.* 2021; 93(5): 2555-2556. DOI: 10.1002/jmv.26624.

21. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine.* 2021; 27(4): 626–631. DOI: 10.1038/s41591-021-01361-2.

22. Born G.V. Aggregation of blood platelets by adenosine diphosphate and its reversal. *Nature.* 1962; 194: 927-929. DOI: 10.1038/194927b0.

23. Cattaneo M., Cerletti C., Harrison P., et al. Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC ISTH. *J Thromb Haemost.* 2013; 11:1183-1189. DOI: 10.1111/jth.12231.

24. Korovyakova A.A., Yudina V.A., Kornoukhova L.A., et al. Determination of reference values for quantitative evaluation of functional activity of

platelets PAL in automatic mode. *Transfusiology*. 2022; 4: 308-316. [In Russ.]

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Матвиенко Олеся Юрьевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России. 191024, г. Санкт-Петербург, ул. 2-Советская, 16. E-mail: matolesya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Информация об авторах

Головина Ольга Георгиевна, к.б.н., ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург. E-mail: matolesya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

Тарковская Лана Ростиславовна, к.б.н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург. E-mail: matolesya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-5227-1158>

Морозова Татьяна Владимировна, к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии гемостаза ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург. E-mail: matolesya@mail.ru.

Сидоркевич Сергей Владимирович, д.м.н., директор ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии» ФМБА России, г. Санкт-Петербург. E-mail: matolesya@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0001-9931-9406>

Contact information

Corresponding author: Olesya Yu. Matvienko, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Research

Department of Hemostasis Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of Russia. 191024, St. Petersburg, 2-Sovetskaya Str., 16.

E-mail: matolesya@mail.ru.

<https://orcid.org/0000-0003-2728-6590>

Author information

Olga G. Golovina, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Pathology of Hemostasis, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg.

E-mail: matolesya@mail.ru.

<https://orcid.org/0000-0002-8532-8958>

Lana R. Tarkovskaya, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Department of Hemostasis Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg.

E-mail: matolesya@mail.ru.

<https://orcid.org/0000-0002-5227-1158>

Tatyana V. Morozova, Cand. Sci. (Med.), Researcher, Department of Hemostasis Pathology, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg.

E-mail: matolesya@mail.ru.

Sergey V. Sidorkevich, Dr. Sci. (Med.), Director, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency of Russia, St. Petersburg. E-mail: matolesya@mail.ru.

<https://orcid.org/0000-0001-9931-9406>

Поступила в редакцию 23.12.2022

Принята к публикации 15.02.2023

Для цитирования: Матвиенко О.Ю., Головина О.Г., Тарковская Л.Р., Морозова Т.В., Сидоркевич С.В. Активация тромбоцитов после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 31-36.

Citation: Matvienko O.Yu., Golovina O.G., Tarkovskaya L.R., Morosova T.V., Sidorkevich S.V. Platelet activation after a new coronavirus infection. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 31-36. (In Russ.)

СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЛИЦ В СИТУАЦИИ СПЕЦИАЛЬНОЙ ВОЕННОЙ ОПЕРАЦИИ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

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

²Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница

им. Эрдмана Юрия Карловича, г. Барнаул

656922, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Суворова, д. 13

Шереметьева И.И.¹, Строганов А.Е.¹, Кандрина Н.В.², Плотников А.В.¹,
Кулешова Е.О.¹, Курышкин В.И.¹

Резюме

В данной работе на основании обследования, а также изучения медицинской документации представлен социально-демографический, клинический и патопсихологический анализ специфики течения невротических расстройств у пациентов, для которых психогенным фактором явилась специальная военная операция. Круг испытуемых составили больные, находившиеся на лечении в психотерапевтическом отделении КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница имени Эрдмана Юрия Карловича» с 24 февраля 2022 года по 13 января 2023 года. Выявлена роль биологических стресс-уязвимых факторов, к которым можно отнести личностно-психологические особенности пациентов. Выявлены группы повышенного риска.

Ключевые слова: специальная военная операция, частичная мобилизация, невротические расстройства, катастрофизация, стресс-уязвимый фактор.

SOCIO-PSYCHOLOGICAL AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF NEUROTIC DISORDERS IN INDIVIDUALS EXPOSED TO SPECIAL MILITARY OPERATIONS

¹Altai State Medical University, Barnaul

656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave. 40

²Altai Regional Clinical Psychiatric Hospital n.a. Yuri K. Erdmann, Barnaul

656922, RF, Altai Krai, Barnaul, Suvarova Str., 13

Sheremet'yeva I.I.¹, Stroganov A.E.¹, Kandrina N.V.², Plotnikov A.V.¹, Kuleshova E.O.¹, Kurishkin V.I.¹

Abstract

This paper presents a detailed socio-demographic, clinical, and pathopsychological analysis of the course of neurotic disorders in patients who have experienced a special military operation as a psychogenic factor. The study involved patients who were treated in the psychotherapeutic department of the Altai Regional Clinical Psychiatric Hospital named after Y.K. Erdman from February 24, 2022 to January 13, 2023. Through an examination of medical documentation and patient evaluation, the study highlights the role of biological stress-vulnerable factors, including personal and psychological characteristics of patients, in the manifestation of neurotic disorders. Additionally, the study identifies high-risk groups based on these factors.

Keywords: special military operation, partial mobilization, neurotic disorders, catastrophization, stress-vulnerable factor.

Введение

Неблагоприятная социально-психологическая обстановка последних лет в России и в мире приобрела затяжной характер, что, в свою очередь, сказалось на состоянии психического здоровья всех групп населения [11]. Проблема невротических расстройств неизменно привлекает внимание ученых и исследователей. Это связано с уникальным статусом невроза как заболевания,

в этиопатогенезе которого ведущая роль принадлежит психологическому фактору [12].

В современной литературе имеется немало количество работ, посвященных изучению тревожных, тревожно-фобических, обсессивно-компульсивных и других невротических расстройств [3, 5, 6].

По данным Ю.А. Александровского (2012), распространенность психических расстройств, обусловленных нарушениями адаптации,

среди взрослых лиц составляет 25-30% [2]. При этом непатологические адаптационные нарушения, определяющие повышенный риск развития клинически значимых психических расстройств, в большинстве случаев остаются вне поля зрения специалистов психиатрической службы [1].

Тревожные и депрессивные расстройства имеют неуклонную тенденцию к росту в популяции, встречаются во всех возрастных группах и социальных слоях [13].

Объявление специальной военной операции (СВО) с последующей частичной мобилизацией является уникальной экстремальной ситуацией, которая отличается сложностью, неопределенностью, непредсказуемостью и значимостью, психогенным фактором, повлекшим за собой невротизацию населения. В связи с этим возникает необходимость всестороннего изучения социально-психологических аспектов данного явления.

Цель работы: выявление социально-психологических и клинических особенностей течения психических расстройств у лиц, оказавшихся в условиях СВО.

Задачи исследования: изучить и проанализировать социально-психологические и клинические показатели пациентов психотерапевтического отделения в условиях СВО.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие 538 пациентов, жителей Алтайского края, находившихся на лечении в психотерапевтическом отделении (ПТО) КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница имени Эрдмана Юрия Карловича» с 24 февраля 2022 года по 13 января 2023 года. В соответствии с поставленными задачами была разработана анкета, которая включала жалобы, анамнестические данные, сведения социально-демографического характера. Были проанализированы медицинские карты пациентов, страдающих невротическими расстройствами и связывающих ухудшение своего психического состояния с объявлением СВО и частичной мобилизации.

Обработку и графическое представление данных осуществляли с помощью компьютерных программ Statistica 12.0 (Stat Soft). 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

Информация о том, что пациенты считали объявление СВО и/или частичной мобилизации

главным детерминирующим фактором в возникновении повышенной тревожности и пониженного настроения, содержалась в 92 (17,1%) медицинских картах.

Большую часть опрошенных составили женщины 69 (75%). Практически половина испытуемых представлена городскими 44 (47,8%) и работающими 50 (54,3%) гражданами. Из них в официальном браке состояли 38 (41,3%) пациентов, имели детей 66 (71,7%) больных.

Возраст пациентов-мужчин ($32,2 \pm 2,5$ года) был статистически значимо моложе ($p < 0,001$), чем у женщин ($46,4 \pm 1,6$ года) в 1,44 раза.

Впервые обратились за помощью 48 (24%) пациентов, повторно проходили лечение в ПТО 44 (22%) испытуемых.

Военный билет имели 20 (21,7%) пациентов: все – мужчины. Из них служили в армии лишь половина 10 (50%). Причиной тревожности для большей части опрошенных мужчин явилась перспектива оказаться в зоне СВО.

Не менее травматичным является и ожидание сына, брата, мужа, особенно когда от них нет вестей [4]. Так у 28 (30,4%) испытуемых близкие родственники были мобилизованы и находились в зоне СВО. Пациенты отмечали сильную душевную боль от расставания с предельно значимым близким, последствия которого измеряли потерей смысла существования [10].

У 74 пациентов (80,4%) подлежали мобилизации знакомые и друзья. Были мобилизованы и возвращены вследствие ухудшения психического состояния 7 (7,6%) пациентов.

Чувство вины испытывали 49 (53,3%) пациентов, при этом большинство из них не могли четко сформулировать причину его возникновения. Лишь некоторые (единичные случаи) в качестве довода упоминали родственников на Украине, сочувствие украинскому народу в целом.

Чувство стыда отмечали 19 (20,7%) опрошенных. Объясняли это явление внутриличностным конфликтом: осознание долга перед Родиной соседствовало со страхом находиться в зоне боевых действий. В качестве причины упоминалось также ожидание возможной негативной реакции близких родственников на их нежелание служить.

Чувство безнадежности, чаще связанное с потерей веры в светлое будущее, лишением работы вследствие санкций и связанными с этим финансовыми потерями, отмечали 80 (87%) опрошенных.

Страх перед возможностью второй волны мобилизации и/или полной мобилизации испытывали 85 (92,4%) пациентов. Страх перед возможностью собственной мобилизации – 23 (25%) пациентов, тревога за возможную мобилизацию близких родственников отмечалась у 67 (72,8%) испытуемых.

У 38 (41,3%) пациентов отмечался феномен катастрофизации, их не покидала мысль о реальности третьей мировой войны. Феномен катастрофизации имеет ряд схожих черт с тревожно-депрессивными расстройствами и рассматривается как одно из проявлений аффективных нарушений [7, 8]. Однако, по мнению целого ряда авторов, в том числе M.J.L. Sullivan – ведущего эксперта по данной проблеме, катастрофизация является самостоятельным (в первую очередь отдельным от депрессии) феноменом.

По свидетельству Александровского Ю.А. (1991) на психику людей оказывает влияние разного рода информация о произошедших и (или) происходящих событиях, получаемая из разных источников [9].

Практически все пациенты (99%) отмечали усиление тревоги после получения любой информации по поводу СВО и частичной мобилизации, особенно о потерях в живой силе, пытках, взятия в плен.

У женщин статистически значимо чаще возникали жалобы на неприятные ощущения в теле (сенестопатии). Мужчины статистически значимо чаще предъявляли жалобы на страх за свою жизнь и кошмарные сновидения. Такие симптомы как тревога, подавленное настроение, раздражительность, плаксивость, нарушение ночного сна и чувство вины встречались как у мужчин, так и у женщин. В целом у обследуемых чаще встречались аффективные нарушения (подавленное настроение, тревога и нарушение ночного сна).

На повышенную чувствительность к раздражителям указывали 80 (87%) опрошенных. Настороженность отмечали 86 (93,5%) испытуемых. Пациенты сообщали, что любой громкий звук вызывал мысли о пролетающем военном самолете и/или возможном объявлении воздушной тревоги.

Психопатологическая картина психических расстройств представлена в таблице 1.

Психопатологические симптомы

Таблица 1

Жалобы	Общее, n=92	Мужчины, абс. (%) n=23	Женщины, абс. (%) n=69	Статистическая значимость различий, P
Подавленное настроение	92 (100)	23 (100)	69 (100)	0,999
Нарушение ночного сна	91 (99)	23 (100)	68 (98,5)	0,555
Кошмарные сновидения	21 (22,8)	10 (43,5)	11 (15,9)	0,006
Тревога	70 (76)	8 (34,8)	62 (89,9)	<0,001
Раздражительность	64 (69,5)	17 (73,9)	47 (68,1)	0,794
Чувство вины	49 (53,2)	8 (34,8)	41 (59,4)	0,070
Страх	48 (52,1)	31 (44,9)	17 (24,6)	0,030
Сенестопатии	62 (67,3)	5 (21,7)	57 (82,6)	<0,001
Плаксивость	82 (89,1)	18 (78,3)	64 (92,8)	0,122
Внутреннее беспокойство	89 (96,7)	22 (95,7)	67 (97,1)	0,735

Пациенты, которые связывают возникновение/ухудшение своего психического состояния на фоне объявления СВО и/или частичной мобилизации, чаще всего имели

диагнозы F40-48 (Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства) в соответствии с МКБ-10 (табл.2, рис.1).

Установленные диагнозы

Диагнозы	Общее, n=92	Мужчины, абс. (%) n=23	Женщины, абс. (%) n=69	Статистическая значимость различий, P
F 40-48	58 (63)	17 (73,9)	41 (59,4)	0,002
F 06	18 (19,5)	1 (4,3)	17 (24,6)	0,020
F 33	12 (13)	2 (8,7)	10 (14,4)	0,165
F 21	3 (3,2)	1 (4,3)	2 (2,89)	0,887
F 60.4	1 (1,08)	1 (4,3)	0 (0,0)	0,998

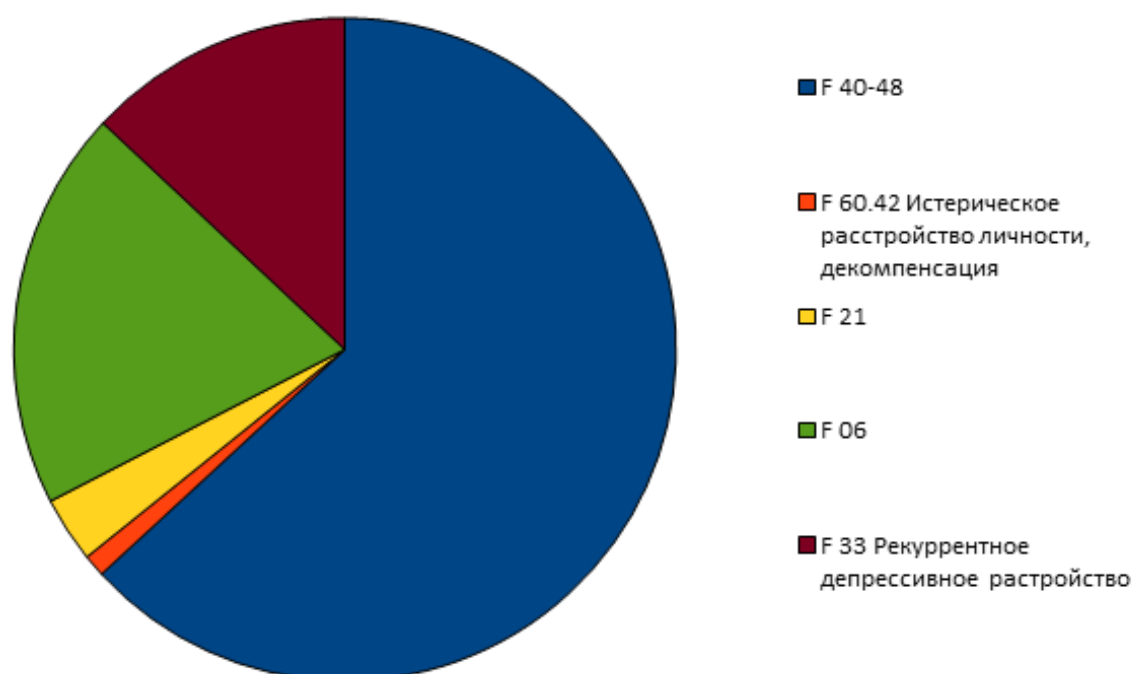


Рисунок 1. Установленные диагнозы

По результатам экспериментально-психологического исследования истинно первичных пациентов у 98% исследуемых определялся плавающий невротический профиль, с ведущим пиком по шкале депрессивности, повышенными значениями по шкалам интроверсии и ригидности (методике СМИЛ), а также выраженная социально-психологическая дезадаптация. В 79% случаях отмечался высокий уровень ситуативной и личностной тревожности по шкале Спилберга-Ханина, что свидетельствует о наличии стрессовой ситуации у личности, склонной к переживаниям. У 23 (21%) исследуемых был выявлен личностно-аномальный патопси-

хологический симптомокомплекс в степени акцентуации (шизо-истероидный радикал, по возбудимому типу).

Заключение

Результаты исследования показывают, что объявление СВО с последующей частичной мобилизацией является существенным психогенным фактором. Было установлено, что женщины в большей степени подвержены психогенным воздействиям. Возраст пациентов-мужчин был значительно моложе. Мужчины чаще страдали от кошмарных сновидений, женщины чаще испытывали сенестопатии.

К биологическим стресс-уязвимым факторам относятся личностно-психологические особенности пациентов. Полученные данные показывают, что большая часть обратившихся за помощью пациентов были изначально тревожно-мнительными личностями.

Выявлены группы повышенного риска: это люди, испытывающие дефицит достоверной информации, а также те, кто находится в разлуке с близкими.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Александровский Ю.А. Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства. Психиатрия: нац. руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 525-554.
2. Александровский Ю.А., Лобастов О.С., Спивак Л.И., Шукин Б.П. Психогении в экстремальных условиях. М.: Медицина, 1991; 96 с.
3. Александровский Ю.А. Состояния психической адаптации и невротические расстройства. М.: ГЭОТАР - Медиа, 2012: 52 с.
4. Ковалева Н.А. Социально-психологический анализ расставания как феномена межличностного общения: автореф. дис. канд. психол. наук / Н.А. Ковалева. Саратов, 2009: 26 с.
5. Марченко А.А. Невротические расстройства у военнослужащих (клиника, диагностика, патоморфоз): автореф. дис. д-ра. мед. наук. СПб., 2009: 46 с.
6. Марченко А.А. Неврозы или «неврозы»: ключевые понятия современной неврологии. Актуальные проблемы военной психиатрии. СПб., 2011: 98-104.
7. Hirsh A.T., George S.Z., Riley J.L., 3 rd, Robinson M.E. An evaluation of the measurement of pain catastrophizing by the copingstrategies questionnaire. Eur. J. Pain. 2007; 11: 75-81.
8. Affleck G., Tennen H., Urrows S., Higgins P. Neuroticism and the pain-mood relation in rheumatoid arthritis: Insights from a prospective daily stady. J. Consult. Clin. Psychol. 1992; 60: 119-26.
9. Пивень Б.Н. Реакция на землетрясение населения города, расположенного в равнинной, считавшейся несейсмоопасной зоне. Б.Н. Пивень, Л.В. Лещенко. Российский психиатрический журнал. 2005; 1: 52-57.
10. Романов К.М. Расставание как феномен личностного бытия. Вестник Мордовского университета. 2011; 2: 108-113.
11. Свечников Д.В., Курасов Е.С., Невротические адаптационные расстройства в современной психиатрической практике (анализ состояния проблемы). Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. 2013; 8(4).

12. Тромбчиньски П.К. Паттерны личностных черт, взаимосвязанные с клинически оформленными невротическими расстройствами. Вестник ЮУрГУ. Серия «Психология». 2017; 10(1): 63-73.

13. Федотова А.В. Тревожно-депрессивные расстройства в общеклинической практике. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2008; 3.

References

1. Aleksandrovsky Y.A. Neurotic, stress-related and somatoform disorders. Psychiatry: A National Guide. Moscow: GEOTAR-Media, 2009: 525-554. [In Russ.]
2. Aleksandrovsky Y.A., Lobastov O.S., Spivak L.I., Shchukin B.P. Psychogenia in Extreme Conditions. Moscow: Medicine, 1991; 96 p. [In Russ.]
3. Alexandrovsky Y.A. State of Psychological Adaptation and Neurotic Disorders. Moscow: GEOTAR-Media, 2012: 52 p. [In Russ.]
4. Kovaleva N.A. Socio-psychological analysis of parting as a phenomenon of interpersonal communication: Ph. Saratov, 2009: 26 p. [In Russ.]
5. Marchenko A.A. Neurotic disorders in servicemen (clinic, diagnostics, pathomorphosis): Ph. Spb, 2009: 46 p. [In Russ.]
6. Marchenko A.A. Neuroses or «neuroses»: key concepts of modern neurosology. Actual Problems of Military Psychiatry. Spb., 2011: 98-104. [In Russ.]
7. Hirsh A.T., George S.Z., Riley J.L., 3 rd, Robinson M.E. An evaluation of the measurement of pain catastrophizing by the copingstrategies questionnaire. Eur. J. Pain. 2007; 11: 75-81.
8. Affleck G., Tennen H., Urrows S., Higgins P. Neuroticism and the pain-mood relation in rheumatoid arthritis: Insights from a prospective daily stady. J. Consult. Clin. Psychol. 1992; 60: 119-26.
9. Piven B.N. Reaction to an earthquake of the population of a city located in a flat zone, which was considered non-seismodangerous. Piven B.N., L.V. Leshchenko. Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal. 2005; 1: 52-57. [In Russ.]
10. Romanov K.M. Breakup as a phenomenon of personal being. Vestnik of the Mordovian University. 2011; 2. [In Russ.]
11. Svechnikov D.V., Kurasov E.S., Neurotic adaptive disorders in modern psychiatric practice (analysis of the state of the problem). Bulletin of the N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center. 2013; 8(4). [In Russ.]
12. Trombczynski P.K. Patterns of personality traits interrelated with clinically shaped neurotic disorders. Vestnik SUSU. Psychology Series. 2017; 10(1): 63-73. [In Russ.]
13. Fedotova A.V. Anxiety-depressive disorders in general clinical practice. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2008; 3. [In Russ.]

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Строганов Александр Евгеньевич, д.м.н., директор Института клинической психологии, 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

<https://orcid.org/0000-0002-1791-7996>

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.

E-mail: rector@agmu.ru. Тел.: (3852) 566800

<https://orcid.org/0000-0001-8513-9869>

Кандрина Наталья Владимировна, врач-психиатр КГБУЗ «Алтайская краевая клиническая психиатрическая больница им. Эрдымана Юрия Карловича», г. Барнаул.

E-mail: kandrina.natalya@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3046-6958>

Плотников Андрей Викторович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

E-mail: dezinsector@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5559-4764>

Кулешова Елена Олеговна, к.м.н., ассистент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

E-mail: emoryll@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4122-8138>

Курышкин Владимир Иванович, к.м.н., доцент кафедры психиатрии, медицинской психологии и наркологии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

E-mail: kuryshkinv@mail.ru

Contact information

Corresponding author: Alexander E. Stroganov, 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>

Author information

Irina I. Sheremetyeva, 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.

E-mail: rector@agmu.ru. Tel: (3852) 566800

<https://orcid.org/0000-0001-8513-9869>

Natalia V. Kandrina, Psychiatrist, Altai Regional Clinical Psychiatric Hospital named after Yuri Karlovitch Erdman, Barnaul.

E-mail: kandrina.natalya@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3046-6958>

Andrey V. Plotnikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: dezinsector@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5559-4764>

Elena O. Kuleshova, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: emoryll@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4122-8138>

Vladimir I. Kurishkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Psychiatry, Medical Psychology and Narcology with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: kuryshkinv@mail.ru

Поступила в редакцию 12.01.2023

Принята к публикации 18.02.2023

Для цитирования: Шереметьева И.И., Строганов А.Е., Кандрина Н.В., Плотников А.В., Кулешова Е.О., Курышкин В.И. Социально-психологические и клинические особенности течения невротических расстройств у лиц в ситуации специальной военной операции. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 37-42.

Citation: Sheremetyeva I.I., Stroganov A.E., Kandrina N.V., Plotnikov A.V., Kuleshova E.O., Kurishkin V.I. Socio-psychological and clinical characteristics of neurotic disorders in individuals exposed to special military operations. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 37-42. (In Russ.)

УДК 618.18:618.15-007.44:618.4
DOI 10.31684/25418475-2023-1-43

ФАКТОРЫ РИСКА ДИСФУНКЦИИ ТАЗОВОГО ДНА У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

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

Иванюк И.С., Ремнёва О.В., Федина И.Ю., Гальченко А.И., Мельник М.А., Трухачёва Н.В.

Резюме

Актуальность. Дисфункция тазового дна – это заболевание, возникающее вследствие слабости или повреждения связочного аппарата малого таза. В результате таких изменений формируется пролапс тазовых органов и возникают такие симптомы как недержание мочи, нарушение акта дефекации, сексуальная дисфункция, тазовая боль. Дисфункция тазового дна является серьезной медико-социальной проблемой, негативно влияющей на качество жизни многих женщин. Распространенность данного заболевания составляет от 30 до 76%. Постоянно прогрессируя, дисфункция тазового дна приводит к социальной изоляции и депрессивным состояниям.

Цель исследования. Изучить факторы риска возникновения дисфункции тазового дна у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование историй болезни женщин в возрасте 18-45 лет. Основную группу составили 66 женщин, прошедших хирургическую коррекцию дисфункции тазового дна в период с 2012 по 2020 гг., в группу контроля вошли 68 женщин, у которых по результатам гинекологического осмотра и сбора жалоб не было выявлено признаков дисфункции тазового дна. Факторы риска возникновения заболевания были установлены на основании аналитического исследования «случай-контроль». С помощью программы Statistica рассчитывались основные статистические показатели, оценивались связи изучаемых величин и оценивалась достоверность различия между выборками посредством критериев Стьюдента, Манна-Уитни, хи-квадрат, Пирсона, Фишера. Отношение шансов (ОШ) рассчитывалось с помощью программы Medcalc, многофакторный логистический анализ с построением прогностической модели проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics.

Результаты. Акушерскими факторами риска развития дисфункции тазового дна являются количество родов – двое и более (ОШ 6,02, 95% ДИ 1,63-22,23), травма промежности в родах (ОШ 56,05, 95% ДИ 11,67-269,25). Вес ребенка при рождении – 4 кг и более (ОШ 2,26, 95% ДИ 1,26-8,46), эпизиотомия (ОШ 2,69, 95% ДИ 1,11-6,49) повышают риск развития заболевания. Неакушерским фактором риска возникновения заболевания является индекс массы тела более 25 кг/м² (ОШ 1,15, 95% ДИ 1,02- 1,29). У женщин основной группы чаще регистрируются такие заболевания как варикозная болезнь вен нижних конечностей (ОШ- 17,98, 95% ДИ 2,05-157,98) и железодефицитная анемия (ОШ- 48,4, 95% ДИ 3,69-591,14). Социально-демографическим фактором риска является проживание в сельской местности (ОШ 4,38, 95% ДИ 1,17-16,45).

Заключение. Дисфункция тазового дна является многофакторным заболеванием. Оценка полученных данных позволяет определить группы риска женщин по дисфункции тазового дна.

Ключевые слова: дисфункция тазового дна, пролапс тазовых органов, факторы риска.

RISK FACTORS FOR PELVIC FLOOR DYSFUNCTION IN REPRODUCTIVE-AGE WOMEN

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

Ivanyuk I.S., Remnyova O.V., Fedina I.Yu., Galchenko A.I., Melnik M.A., Trukhacheva N.V.

Abstract

Introduction. Pelvic floor dysfunction is a medical condition that occurs due to weakened or damaged ligaments in the small pelvis, resulting in pelvic organ prolapse and symptoms such as urinary incontinence, impaired defecation, sexual dysfunction, and pelvic pain. This condition is a serious medical and social problem that negatively impacts the quality of life for many women, with a prevalence ranging from 30% to 76%. As it progresses, pelvic floor dysfunction can lead to social isolation and depression.

Research Aim. The aim of this research is to study the risk factors for pelvic floor dysfunction in women of reproductive age.

Materials and Methods. We conducted a retrospective case history study on women aged 18 to 45 years. The main group consisted of 66 women who underwent surgical correction of pelvic floor dysfunction between 2012 and 2020, while the control group included 68 women who showed no signs of pelvic floor dysfunction according to a gynecological examination and complaints collection. We identified risk factors for the onset of the disease through an analytical case-control study. We calculated the main statistical indicators, evaluated the relationships between the study values, and assessed the significance of the difference between the samples using Student's, Mann-Whitney, chi-square, Pearson, and Fisher's tests. We also used the Medcalc program to calculate the odds ratio (OR) and performed multivariate logistic analysis with the construction of a predictive model using the IBM SPSS Statistics program.

Results. Our results showed that obstetric risk factors for pelvic floor dysfunction are two or more births (OR 6.02, 95% CI 1.63-22.23), perineal trauma during childbirth (OR 56.05, 95% CI 11.67-269.25), birth weight of 4 kg or more (OR 2.26, 95% CI 1.26-8.46), and episiotomy (OR 2.69, 95% CI 1.11-6.49). A non-obstetric risk factor for the onset of the disease is a body mass index of more than 25 kg/m² (OR 1.15, 95% CI 1.02-1.29). Women in the main group were more likely to have varicose veins of the lower extremities (OR 17.98, 95% CI 2.05-157.98) and iron deficiency anemia (OR 48.4, 95% CI 3.69-591.14). The socio-demographic risk factor is living in rural areas (OR 4.38, 95% CI 1.17-16.45).

Conclusion. Pelvic floor dysfunction is a multifactorial disease, and our evaluation of the obtained data makes it possible to identify risk groups of women for pelvic floor dysfunction.

Keywords: pelvic floor dysfunction, pelvic organ prolapse, risk factors.

Введение

Дисфункция тазового дна (ДТД) – это состояние, обусловленное слабостью или повреждением мышц и связочного аппарата, удерживающих органы малого таза в нормальном положении. В результате таких изменений формируется пролапс тазовых органов (ПТО) и появляются такие симптомы как недержание мочи, недержание кала, тазовая боль, сексуальная дисфункция. Эти проявления имеют интимный характер, поэтому не каждая пациентка может открыто рассказать о своей проблеме. За гинекологической помощью женщина обращается, когда уже имеются серьезные анатомические нарушения, существенно снижающие качество жизни.

Точную распространенность ДТД установить трудно. Анатомические изменения не всегда связаны с симптомами опущения тазовых органов. Пролапс гениталий может сопровождаться описанными выше проявлениями, и напротив, такие симптомы как тазовая боль и недержание мочи могут появляться при минимальном опущении. Зарегистрированная распространенность ПТО среди пациенток, обращающихся за плановой гинекологической помощью, составляет от 30 до 76 % [1].

Этиология ДТД полностью не изучена, но заболевание характеризуется многофакторностью. Основным этиологическим фактором ДТД считаются вагинальные роды [2,3]. Однако до конца не ясно, почему некоторые повторнородящие не имеют никаких проявлений ПТО, и в то же время многие молодые женщины, имеющие одни роды в анамнезе, страдают симптоматическим пролапсом. Во время родов может произойти травма мышцы, поднимающей задний проход, что играет важную роль в возникновении нарушения функции тазового дна [4]. К общепризнанным факторам риска возникновения ДТД относятся

инструментальные вагинальные роды, эпизиотомия [5].

Существуют также факторы риска развития ДТД, не связанные с выполнением репродуктивной функции. Ряд исследователей относят к таковым семейный анамнез, отягощенный опущением тазовых органов, поднятие тяжестей, хронические респираторные заболевания, ожирение [6,7].

Учеными обсуждается роль дисплазии соединительной ткани (ДСТ) в возникновении ДТД у женщин [8,9].

Риск хирургического вмешательства по поводу ПТО в течение жизни женщины составляет около 15% [1]. Частота осложнений хирургического лечения с использованием синтетических материалов достигает 11,8% [10], инфекционные осложнения отмечаются примерно в 1% случаев [11], а средняя частота рецидивов после хирургической коррекции с применением различных методов (гистерэктомия, подвешивание маточно-крестцовой и крестцово-остистой связок, сакрокольпопексия, субуретральный слинг, пластика передней стенки влагалища с использованием сетки) – 36% [12]. Определенно, это может привести к снижению качества жизни женщины, ограничению физических возможностей, социальной изоляции. Выявление факторов риска возникновения ДТД может способствовать ранней диагностике данного заболевания и предотвращению развития тяжелых форм его проявлений.

Цель исследования: изучить факторы риска возникновения ДТД у женщин репродуктивного возраста.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование выполнено на базах кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБУ ВО АГМУ Минздрава России

в гинекологических отделениях «РЖД - медицина» и КГБУЗ «Городская больница №4 имени Н.П. Гудла» (г. Барнаул). В исследование включены 134 женщины: основная группа - 66 женщин репродуктивного возраста с проявлениями дисфункции тазового дна, с наличием ПТО I-III стадии (диагностику пролапса проводили, используя критерии количественной оценки POP-Q), которым была проведена хирургическая коррекция (манчестерская операция; передняя и задняя кольпорафия; кольпоперинеолеваторопластика), в период с 2012 по 2020 гг., группа контроля - 68 женщин репродуктивного возраста без проявлений ДТД.

Научное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России (выписка из протокола №11 от 24.12.2021г.).

Критерии включения в основную группу исследования: возраст женщин 18-45 лет, наличие одних и более родов в анамнезе, наличие проявлений ДТД, выявленных при гинекологическом осмотре и сборе жалоб. Критерии включения в группу контроля: возраст женщин 18-45 лет, отсутствие клинических проявлений ДТД, наличие одного или более факторов риска возникновения заболевания, таких как вагинальные роды, индекс массы тела (ИМТ) более 25 кг/м², разрывы промежности в родах, вес ребенка при рождении 4000г и более, условия проживания. Критерии исключения из исследования: соматические хронические заболевания в фазе декомпенсации, острые инфекционные заболевания, психоневрологические расстройства, хирургические вмешательства на органах брюшной полости, онкологические заболевания органов малого таза в анамнезе и на момент обращения к гинекологу.

Статистический анализ материала проводился с использованием электронных таблиц Microsoft Excel и прикладных программ Statistica, Medcalc, IBM SPSS Statistics на персональном компьютере. Средние значения сравнивались с помощью критерия Стьюдента для тех показателей, которые имели нормальное распределение, для ранговых показателей использовался U-критерий Манна-Уитни. Критерий хи-квадрат и критерий Фишера использовались для сравнения категориальных переменных. Для оценки отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) составлялись четырехпольные таблицы сопряженности 2×2 для каждого из достоверных критериев.

Для оценки ассоциации факторов риска развития пролапса тазового дна была применена модель многофакторного анализа методом логистической регрессии, где в качестве зависимой переменной был взят критерий наличие/отсутствие пролапса; в качестве независимых показателей были взяты условия проживания (город, село), индекс массы тела

(ИМТ), роды через естественные роды пути, двое родов и более, вес ребенка при рождении, наличие/отсутствие разрывов промежности в родах, наличие/отсутствие вегетососудистой дистонии, наличие/отсутствие варикозной болезни вен нижних конечностей, наличие/отсутствие железодефицитной анемии. Проверка значимости полученной модели осуществлялась при помощи критерия хи-квадрат.

Математическое выражение регрессионной модели представлено уравнением:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

$$z = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_n x_n,$$

где p – вероятность возникновения заболевания, z – показатель степени в логистической функции, x – независимые показатели, $a_1 \dots a_n$ – коэффициенты регрессии, a_0 – константа, e – число Эйлера ($\approx 2,718$).

При значении $p < 0,05$ гипотеза о незначимости модели отвергалась.

Результаты

Возраст женщин на момент обращения за гинекологической помощью составил от 29 до 45 лет. Группы исследуемых женщин сопоставимы по возрасту ($p=0,6$).

При анализе акушерско-гинекологического анамнеза (табл. 1) установлено, что количество вагинальных родов преобладает в основной группе ($p=0,006$). Женщины, имеющие в анамнезе двое родов и более составляют 83,3% в основной группе и 61,8% в группе контроля ($p=0,006$). Напротив, в контрольной группе преобладает количество женщин, имеющих одни роды в анамнезе ($p=0,006$). На одну женщину приходится 0,96 вагинальных родов в основной группе и 0,86 в группе контроля ($p=0,046$). Вес ребенка при рождении 4000 г и более зарегистрирован в группе пациенток с ДТД в 27,3% случаев, в группе контроля – в 10,3% ($p<0,05$). Разрывы промежности в родах достоверно чаще встречаются у женщин, страдающих ПТО ($p<0,001$). Вес ребенка при рождении и акушерская травма, при раздельном анализе каждого фактора, имеют статистически значимую связь со степенью ПТО ($p<0,001$).

Количество искусственных абортов в анамнезе преобладает у женщин основной группы (ОШ 3,6, 95% ДИ 1,75-7,69, $p=0,0006$). Количество самопроизвольных выкидышей до 12 недель на одну женщину в основной группе составило 0,21, а в контрольной группе 0,13 ($p=0,64$). Различия не являются статистически значимыми.

Пациентки основной группы чаще страдают воспалительными заболеваниями придатков матки ($p=0,008$), а у женщин группы контроля чаще регистрируются

фоновые заболевания шейки матки ($p=0,0007$). Результаты исследования показали, что такие гинекологические заболевания как аденомиоз 1-2 степени, миома матки (единичные узлы 3, 4 типа по классификации FIGO), кистозные образования яичников не являются факторами риска возникновения ДТД ($p>0,05$).

При анализе соматической патологии (табл. 2) у женщин с ДТД достоверно чаще регистри-

руется гипертоническая болезнь ($p=0,02$). В свою очередь, заболевания щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет, ЛОР-заболевания, остеохондроз, хронический пиелонефрит и цистит отмечаются в единичных случаях ($p>0,05$). По результатам лабораторных исследований в основной группе чаще регистрируются случаи железодефицитной анемии легкой степени ($p=0,01$).

Таблица 1

Акушерские факторы риска

Фактор	Основная группа n=66		Группа контроля n=68		p	ОШ	95% ДИ
	абс.	%	абс.	%			
Роды 2 и более	55	83,3	42	61,8	0,006	3,09	1,37- 6,96
Вагинальные роды	66	100	59	87,8	0,036	21,23	1,2-372,76
Кесарево сечение	5	7,5	9	13,9	0,28	0,53	0,17 - 1,69
Вес ребенка при рождении 4000г и более	18	27,3	7	10,3	0,01	3,26	1,26 - 8,46
Разрывы промежности в родах	38	57,6	3	4,5	< 0,0001	29,40	8,37-103,26
Эпизиотомия	19	28,9	8	11,8	0,0273	2,69	1,11- 6,49

Таблица 2

Соматическая патология

Заболевание	Основная группа n=66		Группа контроля n=68		p	ОШ	95% ДИ
	абс	%	абс	%			
Гипертоническая болезнь	5	7,6	0	0	0,026	12,25	0,66-226,15
Сахарный диабет	4	6,1	1	1,5	0,19	4,32	0,47-39,73
Хронический гастрит	10	1,5	13	19,1	0,54	0,75	0,30-1,86
Хронический цистит	3	4,5	1	1,5	0,32	3,19	0,32-31,48
Хронический пиелонефрит	3	4,5	2	3,0	0,62	1,57	0,25-9,72
ЛОР- заболевания	3	4,5	7	10,2	0,21	2,40	0,59-9,74
Заболевания щитовидной железы	9	13,6	14	20,5	0,28	1,64	0,65-4,10
Остеохондроз	4	6,1	10	14,7	0,11	2,67	0,79-8,99
Железодефицитная анемия	11	16,7	1	1,5	0,01	13,40	1,67-107,0

При анализе условий проживания женщин, что является социально-демографическим фактором риска, установлено, что среди женщин, страдающих ДТД, 25,7% являются сельскими жительницами, в группе контроля только 8,8% женщин проживают в сельской местности (ОШ 3,58, 95% ДИ 1,31-9,77, $p=0,01$).

Индекс массы тела более 25 кг/м² в основной группе регистрируется в 50,0% случаев, в группе контроля - у 30,9% женщин (ОШ 2,72, 95% ДИ 1,31- 5,61, $p=0,006$). В нашем исследовании не прослеживается связи степени пролапса с ИМТ женщин ($p=0,69$).

При анализе жалоб, предъявляемых пациентками в группах наблюдения (рис. 1), были получены следующие результаты: жалобы на чувство дискомфорта в области малого таза отмечали женщины основной группы в 46,9 % случаев, женщины группы контроля – в 7,5% случаев (ОШ 11,16, 95% ДИ 3,98-31,29, $p<0,0001$); проявления сексуальной дисфункции

регистрировались у 62,1% женщин основной группы и у 5,9% женщин группы контроля (ОШ 43,73, 95% ДИ 13,56-140,98, $p<0,0001$); жалобы на боль отмечали 30,3% женщин основной группы и 23,5% женщин без ДТД ($p=0,49$). Только женщины основной группы предъявляли жалобы на недержание мочи (53,0% случаев, ОШ 154,3, 95% ДИ 9,17 - 2598,13, $p=0,0005$), на чувство инородного тела в промежности (51,5%, ОШ 145,4, 95% ДИ 8,64 - 2446,98, $p=0,0005$), на нарушение акта дефекации (7,6% случаев ОШ 12,2, 95% ДИ 0,66 to 226,15, $p=0,09$) и частые кольпиты (7,6% случаев ОШ 12,2, 95% ДИ 0,66 to 226,15, $p=0,09$).

Расстройство вегетативной нервной системы достоверно чаще регистрируется у женщин основной группы (ОШ 3,7, 95% ДИ 1,47-9,71, $p=0,005$). Варикозной болезнью вен нижних конечностей страдают 16,7% женщин с ДТД и лишь 2,9% женщин группы контроля (ОШ 5,58, 95% ДИ 1,19-26,18, $p=0,02$).

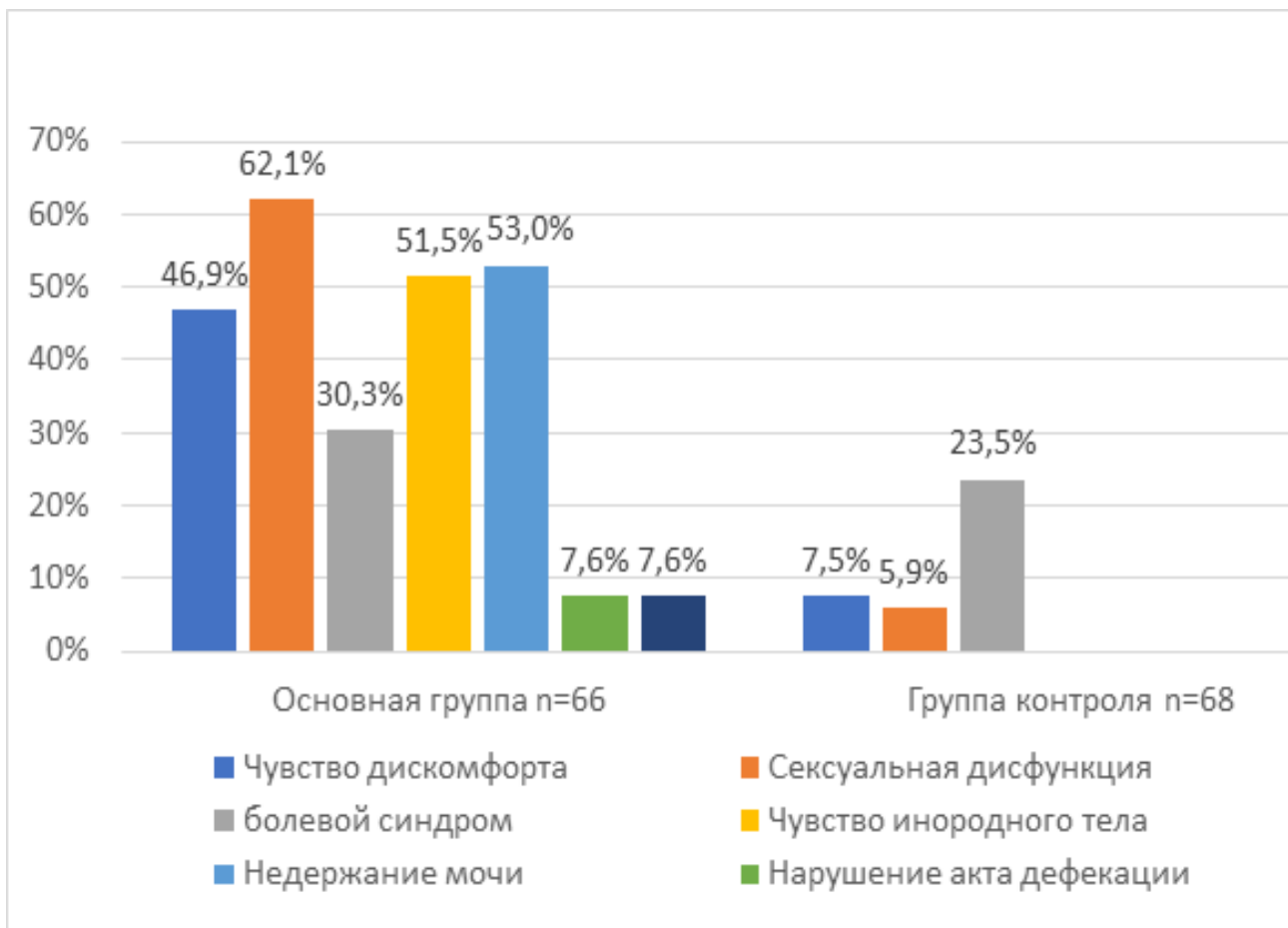


Рисунок 1. Жалобы, предъявляемые пациентками

Факторы, имеющие статистическую значимость, были включены в анализ методом логистической регрессии для построения прогностической модели. В результате

пошагового анализа были определены факторы, наиболее значимые в возникновении ПТО (табл. 3).

Статистически значимые факторы риска возникновения ПТО

Фактор	ОШ	ДИ 95%		Р
		нижний	верхний	
ИМТ	1,15	1,02	1,29	0,023
Роды 2 и более	6,02	1,63	22,23	0,007
Разрывы промежности	56,05	11,67	269,25	0,000
Варикозная болезнь	17,98	2,05	157,98	0,009
Анемия	48,4	3,96	591,14	0,002
Условия проживания	4,38	1,17	16,45	0,028

Наблюдаемая зависимость описывается уравнением

$$p = \frac{1}{1+e^{-z}}$$

$$z = -6,403 + 0,14X_{\text{ИМТ}} + 4,02X_{\text{РП}} + 1,8X_{\text{КР}} + 1,48X_{\text{УП}} + 2,9X_{\text{ВБ}} + 3,9X_{\text{ЖДА}},$$

где p - вероятность наличия пролапса, $X_{\text{ИМТ}}$ - индекс массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), $X_{\text{РП}}$ - разрывы промежности (0 - разрывов не было, 1 - разрывы были), $X_{\text{КР}}$ - количество родов 2 и более (0 - нет, 1 - да), $X_{\text{УП}}$ - условия проживания (0 - город, 1 - село), $X_{\text{ВБ}}$ - варикозная болезнь вен нижних конечностей (0 - нет, 1 - есть), $X_{\text{ЖДА}}$ - железодефицитная анемия (0 - нет, 1 - есть).

Исходя из полученных значений регрессионных коэффициентов данные факторы имеют прямую связь с вероятностью возникновения ПТО. Модель является статистически значимой ($p=0,001$). R квадрат Найджелкерка составил 0,646, соответственно модель учитывает 64,6% факторов, способствующих возникновению заболевания. Чувствительность модели составила 80,3%, специфичность - 89,7%, диагностическая эффективность - 85,1%.

Обсуждение

По результатам проведенного ретроспективного исследования определяется статистически значимая связь акушерских факторов с возникновением ДТД. На протяжении многих лет зарубежные и российские ученые исследуют роль вагинальных родов в возникновении ПТО [2,3]. Опушению тазовых органов у некоторых женщин способствуют не просто вагинальные роды, а их количество двое и более [13]. Данные этих исследований сопоставимы с результатами, полученными в ходе

нашего исследования. Особое внимание ученые уделяют акушерской травме промежности [14]. В нашем исследовании у женщин, имеющих в анамнезе разрывы промежности в родах, существует высокий риск возникновения ПТО. Учитывая характер исследования и отсутствие соответствующих данных, не удалось проанализировать связь степени разрыва и возникновения пролапса. Эпизиотомия, вес ребенка при рождении 4 кг и более повышают риск возникновения заболевания. У женщин, страдающих ДТД, анамнез более отягощен искусственными абортами.

Серьезной проблемой сегодня является избыточная масса тела и ожирение I-III степени [15,16]. ИМТ более 25 $\text{кг}/\text{м}^2$ отмечается у половины женщин с ДТД, что позволяет отнести данный фактор к значимым в возникновении изучаемого заболевания. Данный фактор способствует возникновению ПТО, но не влияет на степень его тяжести.

По результатам нашего исследования женщины, страдающие гипертонической болезнью и железодефицитной анемией легкой степени, более подвержены возникновению ДТД. Напротив, заболевания щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, ЛОР-заболевания, хронический пиелонефрит и цистит не повышают риск нарушения функции тазового дна.

Ретроспективное исследование имеет некоторые ограничения. Отсутствует информация об обследовании женщин на предмет ДСТ, поэтому не представилось возможным проанализировать наличие или отсутствие фенотипических критериев данной патологии. У женщин основной группы чаще регистрировались такие заболевания как варикозная болезнь вен нижних конечностей и

расстройство вегетативной нервной системы. Российские авторы относят варикозную болезнь вен, развившуюся в юношеском возрасте и явления вегетативной дисфункции, возникшие в раннем детстве, к проявлениям клинко-функциональных синдромов ДСТ [18]. Отсутствие данных, указывающих на возраст возникновения заболеваний и методы их диагностики, не позволяет нам отнести эти признаки к проявлениям ДСТ и рассуждать об этой патологии как о факторе риска пролапса гениталий в рамках нашего исследования.

В нашем исследовании прослеживается связь возникновения ДТД и условий проживания женщин. Среди пациенток, страдающих ДТД, значительная часть проживает в сельской местности. Повышенный риск возникновения заболевания у данной категории женщин вероятно обусловлен более поздней обращаемостью за медицинской помощью.

Наиболее частыми жалобами пациенток с ПТО, требующими хирургической коррекции, являются сексуальная дисфункция, недержание мочи, чувство инородного тела, чувство дискомфорта. Жалобы на боль в области малого таза не являются специфичными для пролапса гениталий.

Данные многочисленных исследований, посвященных изучению причин возникновения ДТД, свидетельствуют о многофакторности этого заболевания [5,6,13,17], что подтверждает наши результаты. В прогностическую модель, построенную в нашем исследовании, вошли следующие факторы: количество родов двое и более, акушерская травма промежности, ИМТ, условия проживания, варикозная болезнь вен нижних конечностей, железодефицитная анемия.

По мнению некоторых авторов, внимание стоит уделить таким неакушерским факторам риска ДТД как курение, поднятие тяжестей, семейный анамнез, заболевания дыхательных путей [7]. Необходимы дальнейшие исследования для более детального изучения причин возникновения ДТД.

Заключение

Акушерскими факторами риска развития ДТД являются количество родов двое и более, травма промежности в родах. Вес ребенка при рождении 4 кг и более, эпизиотомия способствуют возникновению ДТД. Неакушерским фактором риска возникновения ДТД является ИМТ более 25кг/м². Женщины, страдающие варикозной болезнью вен нижних конечностей и железодефицитной анемией, более подвержены нарушению функции тазового дна. Женщины, проживающие в сельской местности, имеют высокий риск развития ДТД.

Математическая модель, представленная в нашем исследовании, может использоваться для прогнозирования возникновения пролапса

гениталий.

Учитывая влияние избыточной массы тела и ожирения на возникновение ДТД, необходимо проводить профилактические мероприятия по снижению веса у данной группы женщин.

Для женщин, проживающих в сельской местности, необходимо проводить просветительскую работу, направленную на расширение знаний о проявлениях ДТД, а также на необходимость своевременного обращения за гинекологической помощью при появлении симптомов заболевания.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Barber MD. Pelvic organ prolapse. BMJ. 2016; 20; 354: i3853. doi: 10.1136/bmj.i3853.
2. Barca JA, Bravo C, Pintado-Recarte MP, Asunsolo A, Cueto-Hernandez I, Ruiz-Labarta J, Bujan J, Ortega MA, De Leon-Luis JA. Pelvic Floor Morbidity Following Vaginal Delivery versus Cesarean Delivery: Systematic Review and Meta-Analysis. J. Clin. Med. 2021; 10(8): 1652. doi:10.3390/jcm10081652.
3. Van Geelen H, Ostergard D, Sand P. A review of the impact of pregnancy and childbirth on pelvic floor function as assessed by objective measurement techniques. Int. Urogynecol J. 2018; 29(3): 327–338. doi:10.1007/s00192-017-3540-z.
4. van Gruting IMA, van Delft KWM, Sultan AH, Thakar R. Natural history of levator ani muscle avulsion 4 years following childbirth. Ultrasound Obstet Gynecol. 2021 Aug; 58(2): 309-317. doi: 10.1002/uog.23120.
5. Caudwell-Hall J, Kamisan Atan I, Martin A, Guzman Rojas R, Langer S, Shek K, Dietz HP. Intrapartum predictors of maternal levator ani injury. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017 Apr; 96(4): 426-431. doi: 10.1111/aogs.13103.
6. Samimi P, Jones SH, Giri A. Family history and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. Int Urogynecol J. 2021 Apr; 32(4): 759-774. DOI: 10.1007/s00192-020-04559-z
7. Gillor M, Saens P, Dietz HP. Demographic risk factors for pelvic organ prolapse: Do smoking, asthma, heavy lifting or family history matter? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2021; 261: 25–28. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.04.006.
8. Ящук А.Г., Мусин И.И., Фаткулина И.Б., Трубин В.Б., Муслимова С.Ю., Рахматулина И.Р. Клинические и генетические параллели дисплазии соединительной ткани, пролапса гениталий и синдрома гипермобильности суставов. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018; 17(4): 31-35. DOI 10.20953/1726-1678-2018-4-31-35.
9. Veit-Rubin N, Cartwright R, Singh AU, Dige-su GA, Fernando R, Khullar V. Association between

joint hypermobility and pelvic organ prolapse in women: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2016 Oct; 27(10): 1469-78. doi: 10.1007/s00192-015-2896-1.

10. Солуянов М.Ю., Любарский М.С., Королева Е.Г., Ракитин Ф.А. Ошибки и осложнения хирургического лечения пролапса тазовых органов с использованием синтетических материалов. *Успехи современного естествознания.* 2012; 10: 48–52.

11. Mangir N, Roman S, Chapple CR, MacNeil S. Complications related to use of mesh implants in surgical treatment of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse: infection or inflammation? *World. J. Urol.* 2020; 38(1): 73–80. doi: 10.1007/s00345-019-02679-w.

12. Friedman T, Eslick GD, Dietz HP. Risk factors for prolapse recurrence: systematic review and meta-analysis. *Int. Urogynecol. J.* 2018; 29(1): 13-21. doi: 10.1007/s00192-017-3475-4.

13. Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *International Brazilian Journal of Urology.* 2020; 46(1): 5-14. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581

14. Urbankova I, Grohregin K, Hanacek J, Krcmar M, Feyereisl J, Deprest J, Krofta L. The effect of the first vaginal birth on pelvic floor anatomy and dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2019; 30(10): 689–1696. doi: 10.1007/s00192-019-04044-2.

15. Bilgic D, Gokyildiz S, Kizilkaya Beji N, Yalcin O, Gungor Ugurlucan F. Quality of life and sexual function in obese women with pelvic floor dysfunction. *Women Health.* 2019 Jan; 59(1): 101-113. DOI: 10.1080/03630242.2018.1492497.

16. Lee UJ, Kerkhof MH, van Leijsen SA, Heesakkers JP. Obesity and pelvic organ prolapse. *Current opinion in urology.* 2017; 27: 428–434. doi: 10.1097/MOU.0000000000000428.

17. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В. и др. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016; 11(1): 2-76. DOI 10.14300/mnnc.2016.11001.

18. Короткевич О.С., Мозес В.Г., Эйзенах И.А., Соловьев А.В., Власова В.В., Мозес К.Б. Исходы оперативного лечения недостаточности мышц тазового дна 3 степени у женщин пожилого возраста. *Бюллетень медицинской науки.* 2020; 1(17): 34-41.

References

1. Barber MD. Pelvic organ prolapse. *BMJ.* 2016. 20; 354: i3853. doi: 10.1136/bmj.i3853.

2. Barca JA, Bravo C, Pintado-Recarte MP, Asunsolo A, Cueto-Hernandez I, Ruiz-Labarta J, Bujan J, Ortega MA, De Leon-Luis JA. Pelvic Floor Morbidity Following Vaginal Delivery versus Cesarean Delivery: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2021; 10(8): 1652. doi: 10.3390/jcm10081652.

3. Van Geelen H, Ostergard D, Sand P. A review of the impact of pregnancy and childbirth on pelvic floor function as assessed by objective measurement techniques. *Int. Urogynecol J.* 2018; 29(3): 327–338. doi: 10.1007/s00192-017-3540-z.

4. van Gruting IMA, van Delft KWM, Sultan AH, Thakar R. Natural history of levator ani muscle avulsion 4 years following childbirth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021 Aug; 58(2): 309-317. doi: 10.1002/uog.23120.

5. Caudwell-Hall J, Kamisan Atan I, Martin A, Guzman Rojas R, Langer S, Shek K, Dietz HP. Intrapartum predictors of maternal levator ani injury. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017 Apr; 96(4): 426-431. doi: 10.1111/aogs.13103.

6. Samimi P, Jones SH, Giri A. Family history and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2021 Apr; 32(4): 759-774. DOI: 10.1007/s00192-020-04559-z

7. Gillor M, Saens P, Dietz HP. Demographic risk factors for pelvic organ prolapse: Do smoking, asthma, heavy lifting or family history matter? *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2021; 261: 25–28. doi:10.1016/j.ejogrb.2021.04.006.

8. Yashchuk A.G., Musin I.I., Fatkullina I.B., Trubin V.B., Muslimova S.Yu., Rakhmatullina I.R. Clinical and genetic parallels between connective tissue disease, genital prolapse and joint hypermobility syndrome. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2018; 17(4): 31–35. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-31-35. (In Russ.)

9. Veit-Rubin N, Cartwright R, Singh AU, Dige-su GA, Fernando R, Khullar V. Association between joint hypermobility and pelvic organ prolapse in women: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2016 Oct; 27(10): 1469-78. doi: 10.1007/s00192-015-2896-1.

10. Soluyanov M.YU., Lyubarskij M.S., Koroleva E.G., Rakitin F.A. Errors and complications of surgical treatment of pelvic organ prolapse using synthetic materials. *Advances in current natural sciences.* 2012; 10: 48–52. (In Russ.)

11. Mangir N, Roman S, Chapple CR, MacNeil S. Complications related to use of mesh implants in surgical treatment of stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse: infection or inflammation? *World. J. Urol.* 2020; 38(1): 73–80. doi: 10.1007/s00345-019-02679-w

12. Friedman T, Eslick GD, Dietz HP. Risk factors for prolapse recurrence: systematic review and meta-analysis. *Int. Urogynecol. J.* 2018; 29(1): 13-21. doi: 10.1007/s00192-017-3475-4.

13. Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *International Brazilian Journal of Urology.* 2020; 46(1): 5-14. DOI: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581.

14. Urbankova I, Grohregin K, Hanacek J, Krcmar M, Feyereisl J, Deprest J, Krofta L. The effect of the first vaginal birth on pelvic floor anatomy and dysfunction. *Int Urogynecol J*. 2019; 30(10): 689–1696. doi: 10.1007/s00192-019-04044-2.

15. Bilgic D, Gokyildiz S, Kizilkaya Beji N, Yalcin O, Gungor Ugurlucan F. Quality of life and sexual function in obese women with pelvic floor dysfunction. *Women Health*. 2019 Jan; 59(1): 101–113. DOI: 10.1080/03630242.2018.1492497.

16. Lee UJ, Kerkhof MH, van Leijsen SA, Heesakkers JP. Obesity and pelvic organ prolapse. *Current opinion in urology*. 2017; 27: 428–434. doi: 10.1097/MOU.0000000000000428.

17. Martynov A.I., Nechayeva G.I., Akatova E.V. et al. National recommendations of the russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical news of north caucasus*. 2016; 11(1): 2–76. doi: 10.14300/mnnc.2016.11001.

18. Korotkevich O.S., Mozes V.G., Eyzenakh I.A., Soloviev A.V., Vlasova V.V., Mozes K.B. Outcomes of surgical treatment of pelvic floor muscle insufficiency of 3rd degree in elderly women. *Bulletin of Medical Science*. 2020; 1(17): 34–41.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Иванюк Ирина Сергеевна, аспирант заочной формы обучения кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул. 656038, РФ, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

E-mail: Ivanukirina@yandex.ru

Вклад в статью: сбор и анализ полученных данных, написание статьи.

<https://orcid.org/0000-0002-6895-7103>

Информация об авторах

Ремнёва Ольга Васильевна, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

E-mail: rolmed@yandex.ru

Вклад в статью: организация исследования, консультативная помощь.

<https://orcid.org/0000-0002-5984-1109>

Федина Инна Юрьевна, к.м.н., доцент, и.о. зав. кафедрой анатомии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

E-mail: infedina@yandex.ru

Гальченко Анжелика Ивановна, к.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Вклад в статью: представление результатов исследования.

<https://orcid.org/0000-0003-3013-7764>

Мельник Марина Александровна, к.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Вклад в статью: представление результатов исследования.

<https://orcid.org/0000-0002-2405-0315>

Трухачева Нина Васильевна, к. пед. наук, доцент, доцент кафедры физики и информатики, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Вклад в статью: статистическая обработка полученных данных.

<https://orcid.org/0000-0002-7894-4779>

Contact information

Corresponding author: Irina S. Ivanyuk, Part-time graduate student, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: Ivanukirina@yandex.ru

Contribution: collected the data; performed the data analysis; wrote the manuscript.

<https://orcid.org/0000-0002-6895-7103>

Author information

Olga V. Remneva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: rolmed@yandex.ru

Contribution: conceived and designed the study; wrote the manuscript.

<https://orcid.org/0000-0002-5984-1109>

Inna Yu. Fedina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Acting Head of the Department of Anatomy, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: infedina@yandex.ru

Anzhelika I. Galchenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Altai State Medical University, Barnaul.

Contribution: presentation of research results.

<https://orcid.org/0000-0003-3013-7764>

Marina A. Melnik, Cand. Sci. (Med.), assistant of Urology and Andrology Department, Altai State Medical University, Barnaul.

Contribution: presentation of research results.

<https://orcid.org/0000-0002-2405-0315>

Nina V. Trukhacheva, Cand. Sci. (Ped.), Associate Professor, Department of Physics and Informatics, Altai State Medical University, Barnaul.

Contribution: performed the statistical analysis.

<https://orcid.org/0000-0002-7894-4779>

Поступила в редакцию 07.11.2022

Принята к публикации 21.12.2022

Для цитирования: Иванюк И.С., Ремнёва О.В., Федина И.Ю., Гальченко А.И., Мельник М.А., Трухачёва Н.В. Факторы риска дисфункции тазового дна у женщин репродуктивного возраста. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 43-52.

Citation: Ivanyuk I.S., Remnyova O.V., Fedina I.Yu., Galchenko A.I., Melnik M.A., Trukhacheva N.V. Risk factors for pelvic floor dysfunction in reproductive-age women. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 43-52. (In Russ.)

НОВЫЕ ПОДХОДЫ И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ СТРИКТУРНОЙ БОЛЕЗНИ УРЕТРЫ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ СКЛЕРОАТРОФИЧЕСКИМ ЛИХЕНОМ

Кыргызская Государственная Медицинская Академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан
720020, Кыргызстан, г. Бишкек, ул. И. Ахунбаева, 92

Акылбек С., Курбаналиев Р.М.

Резюме

Введение. Современная реконструктивно-восстановительная хирургия в лечении стриктур уретры у мужчин непрерывно пополняет свою базу данных различными современными методами. Однако стриктура уретры, обусловленная лихеном, требует унификации показаний к выбору способов буккальной уретропластики.

Цель. Оценить клиническую эффективность лечения стриктурной болезни уретры (СБУ), обусловленной склероатрофическим лихеном (САЛ), модифицированным методом буккальной уретропластики.

Материалы и методы. Проведено проспективное сравнительное исследование, включающее 50 больных, перенесших уретропластику различными методами хирургической коррекции за период 2005-2021 гг. В основную группу (n=25) включены пациенты, прооперированные методом модифицированной буккальной уретропластики; в группу сравнения – больные (n=25), прооперированные методом традиционной буккальной уретропластики.

Результаты. Модифицированный метод буккальной уретропластики позволяет в 1,8 раза уменьшить частоту осложнений в виде рецидивов стриктуры уретры, несостоятельности швов, свищей, роста волос в уретре, склерозирования уретры, по сравнению со стандартными методами хирургического лечения.

Заключение. Клиническая эффективность модифицированной буккальной уретропластики, вероятно, обусловлена хорошей приживляемостью лоскута за счет богатой сосудистой сети слизистой оболочки щеки и ее схожесть по структуре с тканями уретры.

Ключевые слова: стриктура уретры мужчин, склероатрофический лихен, буккальная уретропластика.

ADVANCEMENTS IN TREATMENT AND CLINICAL SUCCESS FOR URETHRAL STRICTURE DISEASE CAUSED BY SCLEROATROPHIC LICHEN: EXPLORING NEW APPROACHES

I.K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan
720020, Kyrgyzstan, Bishkek, I. Akhunbaev Str., 92

Akylbek S., Kurbanaliev R.M.

Abstract

Introduction. Modern reconstructive and reconstructive surgery for treating urethral strictures in men has evolved significantly over the years with the addition of various advanced techniques. However, when it comes to treating urethral strictures caused by lichen planus, there is a need for a unified approach in selecting the appropriate buccal urethroplasty technique.

Aim. The aim of this study is to evaluate the clinical efficacy of the modified buccal urethroplasty method in treating urethral stricture disease (ULD) caused by scleroatrophic lichen (SAL).

Materials and Methods. A prospective comparative study was conducted, involving 50 patients who underwent different methods of surgical correction for urethral stricture disease between 2005 and 2021. The basic group (n=25) included patients who underwent modified buccal urethroplasty, while the comparison group (n=25) underwent conventional buccal urethroplasty.

Results. The modified method of buccal urethroplasty resulted in a 1.8 times decrease in the incidence of complications, such as urethral stricture recurrences, incompetence of sutures, fistulas, urethral hair growth, and urethral sclerosing, when compared to the standard methods of surgery.

Conclusion. The clinical effectiveness of the modified buccal urethroplasty method may be attributed to the rich vascular network of the buccal mucosa, which promotes good engraftment of the flap and its structural similarity to the

urethral tissues. This study highlights the importance of selecting appropriate surgical techniques for treating urethral strictures caused by scleroatrophic lichen to improve clinical outcomes and decrease the incidence of complications.

Keywords: *urethral stricture in men, scleroatrophic lichen, buccal urethroplasty.*

Введение

Актуальность. В настоящее время число пациентов со стриктурной болезнью уретры (СБУ) имеет тенденцию роста. При этом взгляды исследователей на этиологию заболевания остаются предметом научных дискуссий. Так, например, некоторые исследователи указывают, что причина увеличения случаев СБУ обусловлена повышенным травматизмом, ятрогенными повреждениями при заболеваниях мочеполовых органов и инфекционными заболеваниями, передаваемыми половым путем. Другие, в качестве одной из основных причин формирования СБУ рассматривают склероатрофический лишай [1, 2, 3].

Склероатрофический лишай (САЛ) - хроническое специфическое поражение кожи гениталий у мужчин и женщин любого возраста неизвестной этиологии, проявляющееся симптомами нарушения мочеиспускания и половыми расстройствами [4].

По литературным данным, женщины страдают чаще, чем мужчины, причем соотношение женщин и мужчин составляет от 3:1 до 10:1. Однако, по данным некоторых источников, наблюдается равное гендерное распределение [5, 6].

Как известно, золотым стандартом хирургического лечения стриктурной болезни уретры является реконструктивно-заместительная пластика рубцового участка уретры. При этом наиболее эффективным определен метод буккальной уретропластики [7, 8]. Именно слизистая оболочка щеки рассматривается как идеальный ауто трансплантат, которая, не вызывая иммунного ответа, демонстрирует высокие показатели приживляемости - от 75,6% до 91,7% [9, 10].

Цель исследования: оценить клиническую эффективность лечения СБУ, обусловленной САЛ, модифицированным методом буккальной уретропластики.

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное сравнительное исследование, включающее 50 больных, перенесших уретропластику различными методами хирургической коррекции за период 2005-2021 гг. В основную группу (n=25) включены пациенты, прооперированные методом модифицированной буккальной уретропластики; в группу сравнения – больные (n=25), прооперированные методом традиционной буккальной уретропластики.

Этапы предлагаемого модифицированного метода буккальной уретропластики:

- выполняется продольный разрез кожи по передней поверхности мошонки от венечной борозды по длине, соответствующей разрезу на половом члене;

- забирается буккальный лоскут, размер которого соответствует протяженности стриктуры уретры;

- осуществляется фиксация наружу абсорбирующими швами к заранее подготовленному ложу в мясистой оболочке мошонки; анастомоз буккального трансплантата со здоровой уретрой непрерывным вворачивающимся швом и погружение полового члена в мошонку;

- высвобождение полового члена из погруженного ложа мошонки и выделение неоуретры вместе с мясистой оболочкой мошонки с выпрямлением члена; завершение операции послойным ушиванием раны проводят через 4-6 недель.

Клиническая эффективность различных способов уретропластики оценивалась на трех этапах наблюдения:

- 1) ранний послеоперационный период - первые 6 суток после операции - оценивались субъективные жалобы пациента и ранние послеоперационные осложнения;

- 2) поздний послеоперационный период - от 7 до 30 суток - оценка жалоб пациента, результатов функциональных тестов и краткосрочных послеоперационных осложнений;

- 3) отдаленный период наблюдения - от 1 до 3 лет после оперативного лечения - анализ жалоб пациента, результатов функциональных тестов, долгосрочных осложнений и рецидива заболевания.

Для оценки уродинамики нижних мочевыводящих путей использовался метод урофлоуметрии (УФМ), который позволяет определить тонус и сократимость детрузора, а также выявить инфравезикальную обструкцию.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере в программе «Excel» версии 8.0. При нормальном распределении рассчитывались: средняя арифметическая (M), средняя ошибка (m), среднее квадратичное отклонение (σ), при распределении, отличном от нормального, рассчитывали медиану (Me) (на рисунке горизонтальная линия в «ящике» и межквартильный размах между 25% и 75% (на рисунке «ящик») (рис. 1). Достоверным считали критерий $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

Результаты и обсуждение

Установлено, что по структуре и проявленности субъективных жалоб пациента

перед операцией в раннем и позднем послеоперационных периодах, группы сравнения сопоставимы. При этом внутри

каждой группы регистрируется статистически значимое снижение частоты жалоб к 30 суткам послеоперационного периода (табл. 1).

Таблица 1

Динамика субъективных жалоб пациента в различные периоды наблюдения в группах сравнения

Анализируемые жалобы пациента		Группы		Р
		Основная 1 (n = 25)	Сравнения 1 (n = 25)	
Жжение в уретре	До операции	18 (72%)	16 (64%)	0,5451
	0-6 суток	12 (48%)	10 (40%)	0,5693
	уровень значимости различий (p)	0,0871	0,0927	-
	7-30 суток	3 (12%)	2 (8%)	0,6394
	уровень значимости различий (p)	0,0001	0,0002	-
Дискомфорт в уретре	До операции	16 (64%)	15 (60%)	0,7709
	0-6 суток	11 (44%)	9 (36%)	0,5642
	уровень значимости различий (p)	0,1589	0,0927	-
	7-30 суток	3 (12%)	2 (8%)	0,6394
	уровень значимости различий (p)	0,0006	0,0007	-
Патологические выделения из уретры	До операции	12 (48%)	10 (40%)	0,5693
	0-6 суток	8 (32%)	7 (28%)	0,7578
	уровень значимости различий (p)	0,2507	0,3724	-
	7-30 суток	2 (8%)	2 (8%)	1,0
	уровень значимости различий (p)	0,0049	0,0156	-

Примечание: уровень значимости различий (p) в столбцах рассчитывался относительно показателей периода до операции.

В основной группе медиана суток удаления катетера определена как значимо меньшая относительно группы сравнения ($p < 0,0001$) (рис. 1).

Анализ тестов функциональной диагностики показал, что после удаления катетера в основной группе отмечается статистически значимое увеличение максимальной объемной скорости потока мочи ($Q_{\max}$ в мл/с) относительно группы сравнения 1: 21,6 против 18,7 мл/с соответственно ($p < 0,0001$) при сопоставимых показателях $Q_{\max}$ до операции.

Анализ осложнений в раннем послеоперационном периоде показал, что у пациентов основной группы они определялись в 20% случаев. В случаях хирургической коррекции стандартными методами уретропластики осложнения диагностировались в 36% наблюдений, т.е. чаще в 1,8 раза ($p = 0,3423$). Необходимо отметить, что модификация метода не привела к увеличению послеоперационных осложнений в раннем периоде наблюдения (до 30 суток).

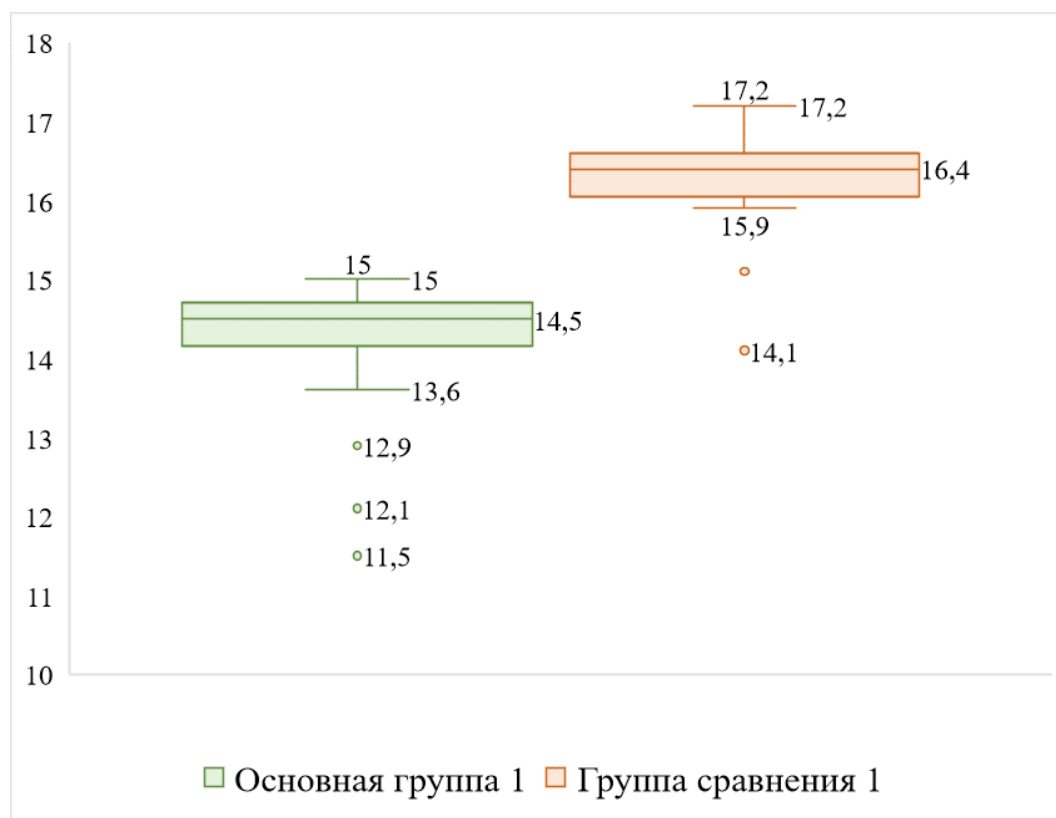


Рисунок 1. Показатели медианы сроков удаления (сутки) уретрального катетера после уретропластики в группах сравнения.

В отдаленном послеоперационном периоде у пациентов обеих групп субъективные жалобы регистрировались в единичных случаях (рис. 2). Динамика изменений медианы показателя

максимальной объемной скорости потока мочи по результатам урофлоуметрии в группах сравнения, проведенной в различные точки исследования, представлена на рисунке 3.

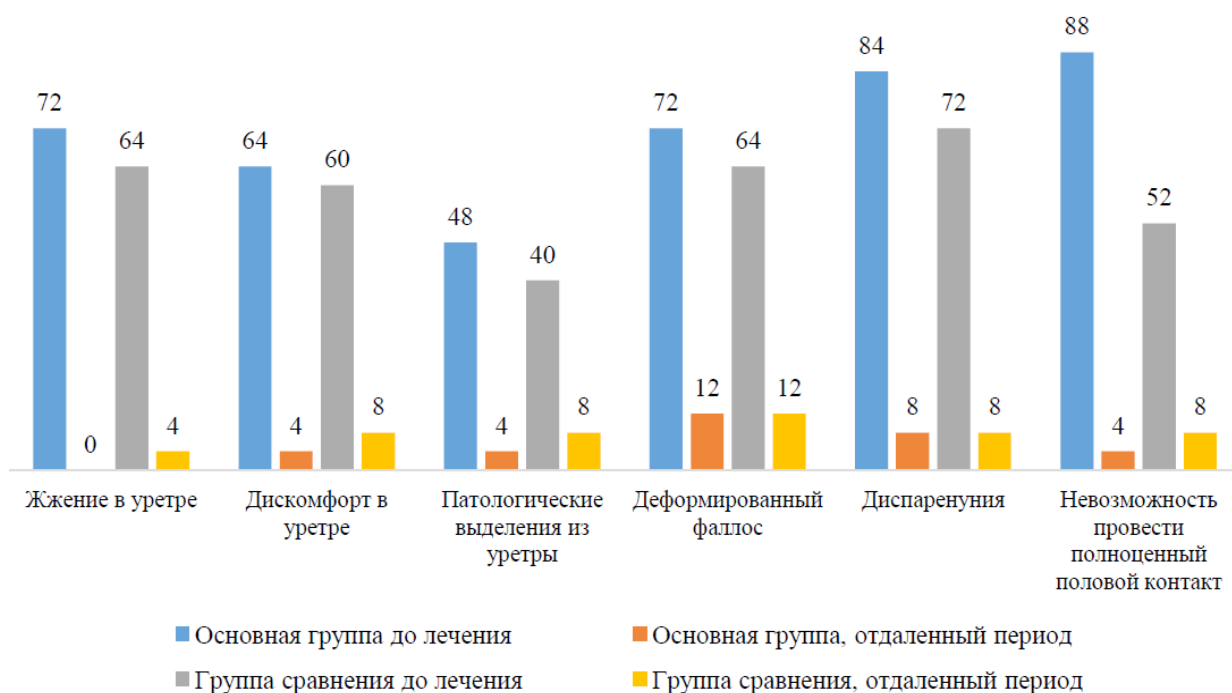


Рисунок 2. Характеристика динамики субъективных жалоб пациента в отдаленном периоде относительно дооперационного этапа в группах сравнения (%).

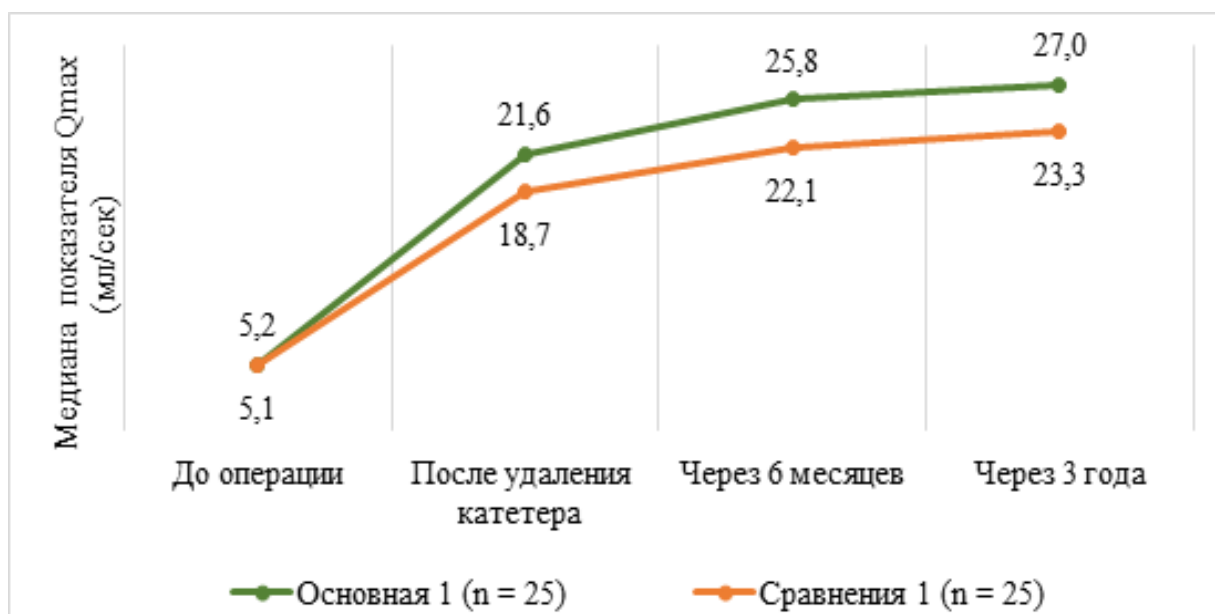


Рисунок 3. Изменения медианы показателя максимальной объемной скорости потока мочи по результатам урофлоуметрии в группах сравнения, проведенной в различные точки исследования.

Установлено, что в основной группе увеличение $Q_{\max}$ статистически значимо больше, чем в группе сравнения: 25,8 (95%CI 24,5- 26,0) против 22,1 (95%CI 18,4-23,2), $p < 0,0001$. В обеих группах в отдаленном периоде наблюдения $Q_{\max}$ сохраняется в пределах референсных значений для здоровых людей, при значимо высоких показателях в основной группе 1: 27,0 (95%CI

25,9-27,6) против 23,3 (95%CI 20,2-24,6), $p < 0,0001$.

Анализ долгосрочных осложнений в группах сравнения показал, что у пациентов основной группы их суммарная частота статистически значимо меньше, чем в группе сравнения ($p = 0,0367$), при идентичной частоте отдельных состояний (табл. 2).

Таблица 2

Структура долгосрочных осложнений буккальной уретропластики в группах сравнения проспективного этапа

Долгосрочные осложнения	Группы		Р
	Основная 1 (n = 25)	Сравнения 1 (n = 25)	
Рецидив стриктуры	1 (4,0%)	4 (16,0%)	0,1891
Невозможность провести полноценный половой акт	1 (4,0%)	2 (8,0%)	0,5000
Дивертикул уретры	-	1 (4,0%)	0,3333
Свищ уретро-кожный	-	1 (4,0%)	0,3333
Стрессовое недержание мочи	1 (4,0%)	2 (8,0%)	0,5000
Искривление полового члена	1 (4,0%)	1 (4,0%)	1,0
Всего	4 (16,0%)	11 (44,0%)	0,0367

Заключение

Хорошая приживляемость лоскута за счет богатой сосудистой сети слизистой оболочки щеки и ее схожесть по структуре с тканями уретры, позволила получить высокую клиническую эффективность модифицированной буккальной уретропластики по сравнению с остальными методами, а именно: определено статистически значимое уменьшение сроков удаления уретрального катетера; отмечено улучшение показателей урофлоуметрии на различных этапах наблюдения и уменьшение суммарной частоты долгосрочных послеоперационных осложнений.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Панкратов В.Г., Раковская Е.И., Хартоник А.А. и др. Склероатрофический лишай: клиника, диагностика, лечение. Медицинский журнал. 2014; 3(49): 36-41.
2. Кузьменко-Москвина Ю.А., Бич Т.А., Брагина З.Н. Патоморфологическая гетерогенность вульварного склероатрофического лишая. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2019; 16(3): 357-364.
3. Bunker C.B. Male genital lichen sclerosis. C.B. Bunker, T.N. Shim. Indian J. Dermatol. 2015; 60(2): 111-117.
4. Osterberg E.C., Gaither T.W., Awad M.A. et al. Current Practice Patterns among Members of the American Urological Association for Male Genitourinary Lichen Sclerosis. Urology. 2016 Mar 3. pii: S0090-4295(16)00221-1. doi: 10.1016/j.urolgy.2016.02.033.
5. Figler B.D., Gore J.L., Holt S.K. et al. High regional variation in urethroplasty in the United States. J. Urol. 2015 Jan; 193(1): 179-83.
6. Jitendra S.P., Vinod P., Hemant K.G. et al. Penile lichen sclerosis: An urologist's nightmare! – A single center experience. Urology Annals. 2015 Jul-Sep; 7(3): 303-308.
7. Stewart L., McCammon K., Metro M. et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Anterior urethra-lichen sclerosis. Urology. 2014 Mar; 83 (3Suppl): S27-30.
8. Michael J., Belsante J., Patrick S. et al. The contemporary management of urethral strictures in men resulting from lichen sclerosis. Peterson Translational Androl Urol. 2015 Feb; 4(1): 22-28.
9. Acimovic M., Milojevic B., Milosavljevic M. et al. Primary dorsal buccal mucosa graft urethroplasty for anterior urethral strictures in patients with lichen sclerosis. Int Urol Nephrol. 2016 Jan 11. (Epub ahead of print).

10. Усупбаев А.Ч., Курбаналиев Р.М., Акылбек С. и др. Способ буккальной уретропластики при протяженных стриктурах уретры. Вестник КРСУ им. Б.Н. Ельцина. 2021; 5: 103-109.

11. Полякова Н.В., Кешишев Н.Г., Трофимчук А.Д. и др. Оценка эффективности методов буккальной уретропластики при стриктурах мочеиспускательного канала у мужчин (Обзор литературы). Экспериментальная и клиническая урология. 2019; 4; 106-113.

References

1. Pankratov V.G., Rakovskaya E.I., Khartunik A.A. et al. Scleroatrophic Lichen: Clinic, diagnosis, treatment. Medical Journal. 2014; 3(49): 36-41. [In Russ.]
2. Kuzmenko-Moskvina SA, Bich TA, Bragina Z.N. Pathomorphological heterogeneity of vulvar sclerotic lichen. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of medical sciences. 2019; 16(3): 357-364. [In Russ.]
3. Bunker C.B. Male genital lichen sclerosis. C.B. Bunker, T.N. Shim. Indian J. Dermatol. 2015; 60(2): 111-117.
4. Osterberg E.C., Gaither T.W., Awad M.A. et al. Current Practice Patterns among Members of the American Urological Association for Male Genitourinary Lichen Sclerosis. Urology. 2016 Mar 3. pii: S0090-4295(16)00221-1. doi: 10.1016/j.urolgy.2016.02.033.
5. Figler B.D., Gore J.L., Holt S.K. et al. High regional variation in urethroplasty in the United States. J. Urol. 2015 Jan; 193(1): 179-83.
6. Jitendra S.P., Vinod P., Hemant K.G. et al. Penile lichen sclerosis: An urologist's nightmare! – A single center experience. Urology Annals. 2015 Jul-Sep; 7(3): 303-308.
7. Stewart L., McCammon K., Metro M. et al. SIU/ICUD Consultation on Urethral Strictures: Anterior urethra-lichen sclerosis. Urology. 2014 Mar; 83 (3Suppl): S27-30.
8. Michael J., Belsante J., Patrick S. et al. The contemporary management of urethral strictures in men resulting from lichen sclerosis. Peterson Translational Androl Urol. 2015 Feb; 4(1): 22-28.
9. Acimovic M., Milojevic B., Milosavljevic M. et al. Primary dorsal buccal mucosa graft urethroplasty for anterior urethral strictures in patients with lichen sclerosis. Int Urol Nephrol. 2016 Jan 11. (Epub ahead of print).
10. Usupbaev A.Ch., Kurbanaliev R.M., Akylbek S. et al. A method of buccal urethroplasty for extended urethral strictures. Bulletin of the KRSU named after B.N. Yeltsin. 2021; 5: 103-109. [In Russ.]
11. Polyakova N.V., Keshishev N.G., Trofimchuk A.D. et al. Evaluation of the effectiveness of buccal urethroplasty methods for urethral strictures in men (Literature review). Experimental and Clinical Urology. 2019; 4; 106-113. [In Russ.]

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Акылбек Султан, аспирант кафедры урологии и андрологии до- и последиплоного обучения им. М.Т. Тыналиева, Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан.
E-mail: md.akylbek@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2294-5772>

Информация об авторах

Курбаналиев Ринат Маратович, д.м.н., ассистент кафедры урологии и андрологии до- и последиплоного обучения им. М.Т. Тыналиева, Кыргызской Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызстан.
E-mail: doc_kurbanaliev@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8737-443X>

Contact information

Corresponding author: Akylbek Sultan, Postgraduate student of the Department of Urology and Andrology of pre- and postgraduate Education named after M.T. Tynaliev, I.K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan.

E-mail: md.akylbek@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2294-5772>

Author information

Rinat M. Kurbanaliev, Dr. Sci. (Med.), Assistant of the Department Urology and Andrology of pre- and post-graduate Education named after M.T. Tynaliev, I.K. Akhunbayev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek, Kyrgyzstan.
E-mail: doc_kurbanaliev@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8737-443X>

Поступила в редакцию 14.01.2023

Принята к публикации 02.03.2023

Для цитирования: Акылбек С., Курбаналиев Р.М. Новые подходы и клиническая эффективность лечения стриктурной болезни уретры, обусловленной склероатрофическим лихеном. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 53-59.

Citation: Akylbek S., Kurbanaliev R.M. Advancements in treatment and clinical success for urethral stricture disease caused by scleroatrophic lichen: exploring new approaches. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 53-59. (In Russ.)

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ХОЛЕДОХОЛИТИАЗОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХОЙ, С ПРИМЕНЕНИЕМ АНТЕГРАДНЫХ МЕТОДОВ ДЕКОМПРЕССИИ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩИХ ПРОТОКОВ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)

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

²Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск (НГМУ)

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

Цеймах А.Е.¹, Штофин С.Г.², Шойхет Я.Н.¹, Цеймах Е.А.¹

Резюме

Обоснование: анализируется комплексное лечение больных с механической желтухой в два сопоставимых периода.

Цель исследования: оценить влияние внедрения антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков на результаты хирургического лечения у больных холедохолитиазом, осложненным механической желтухой.

Методы: в открытое нерандомизированное сравнительное обсервационное исследование было включено 2160 пациентов с механической желтухой, у которых было проведено 1877 антеградных чрескожных чреспеченочных вмешательств и 1915 ретроградных эндоскопических вмешательств по декомпрессии желчевыводящих протоков в период с 2015 по март 2020 гг.

Результаты: на фоне внедрения вспомогательных антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков уменьшилась частота ранних послеоперационных осложнений при ретроградных эндоскопических вмешательствах у пациентов с холедохолитиазом, осложненным механической желтухой.

Заключение: вспомогательные антеградные методы декомпрессии желчевыводящих протоков можно рекомендовать при лечении пациентов с холедохолитиазом, осложненным механической желтухой.

Ключевые слова: механическая желтуха, холедохолитиаз, антеградные и ретроградные методы декомпрессии желчевыводящих протоков.

ANTEGRADE METHODS OF BILE DUCTS DECOMPRESSION FOR COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH CHOLEDOCHOLITHIASIS COMPLICATED BY MECHANICAL JAUNDICE

¹Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)

656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave., 40.

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk (NSMU)

630091, RF, Novosibirsk, Krasny Ave., 52

Tseimakh A.E.¹, Shtofin S.G.², Shoykhet Ia.N.¹, Tseimakh E.A.¹

Abstract

Background. This study analyzed the complex treatment of patients with obstructive jaundice in two comparable periods.

Purpose. The purpose of the study was to assess the impact of introducing antegrade methods of bile duct decompression on the outcomes of surgical treatment in patients with choledocholithiasis complicated by obstructive jaundice.

Methods. This open non-randomized comparative observational study involved 2,160 patients with obstructive jaundice, who underwent either 1,877 antegrade percutaneous transhepatic interventions or 1,915 retrograde endoscopic interventions for bile duct decompression between 2015 and March 2020.

Results. The introduction of auxiliary antegrade methods of decompression of the bile ducts led to a decrease in the frequency of early postoperative complications in retrograde endoscopic interventions for patients with choledocholithiasis complicated by obstructive jaundice.

Conclusion. *The study recommends the use of auxiliary antegrade methods for decompression of the bile ducts for treating patients with choledocholithiasis complicated by obstructive jaundice.*

Keywords: *obstructive jaundice, choledocholithiasis, antegrade and retrograde methods of bile duct decompression.*

Введение

Желчнокаменная болезнь (ЖКБ) является одним из наиболее распространенных заболеваний пищеварительной системы по всему миру. Среди заболеваний пищеварительной системы ЖКБ является самой частой причиной госпитализации в развитых странах, поражая каждого пятого человека среди взрослого населения [1-3]. Холедохолитиаз является одним из наиболее частых осложнений ЖКБ с частотой встречаемости до 5-30% в различных странах [1-4]. На современном этапе лечения холедохолитиаза операциями первого выбора миниинвазивные видеолaparоскопические, антеградные или ретроградные эндоскопические методы лечения, включающие эндоскопическую папиллосфинктеротомию, антеградную и ретроградную литотрипсию, литоэкстракцию, видеолaparоскопическую холедохотомию и холедохолитоэкстракцию. Однако, по данным различных авторов, частота случаев так называемого «трудного холедохолитиаза», когда вышеперечисленные методы не могут быть применены технически, либо неэффективны, составляет от 10 до 15% случаев холедохолитиаза [3-5]. В таких случаях методом выбора в большинстве своем все еще остаются открытые лапаротомные вмешательства, сопровождающиеся значимым числом ранних и послеоперационных осложнений на фоне увеличения количества пациентов с мультиморбидностью [5-7]. Ограничения применения ретроградных методов литотрипсии и литоэкстракции связаны с технической невозможностью захвата и дробления камня литотриптором в связи с его размерами, особенностями строения внепеченочных желчных протоков, неудобным расположением и деформацией просвета холедоха. В этих условиях применение ретроградных эндоскопических методов сопряжено с высоким риском развития ранних послеоперационных осложнений.

Цель исследования. Оценить влияние внедрения антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков на результаты хирургического лечения у больных холедохолитиазом, осложненным механической желтухой.

Материалы и методы

В открытое нерандомизированное сравнительное наблюдательное исследование было включено 2160 пациентов с механической желтухой, у которых было проведено 1877 антеградных чрескожных

чреспеченочных вмешательств и 1915 ретроградных эндоскопических вмешательств по декомпрессии желчевыводящих протоков в период с 2015 по март 2020 гг. С 01.04.2020 г. согласно приказу Министерства Здравоохранения Алтайского края от 06.03.2020 № 42 «О дополнительных мероприятиях по снижению рисков завоза и распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 на территории Алтайского края» КГБУЗ «Городская больница №5, г. Барнаул» была перепрофилирована в инфекционный госпиталь по лечению больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Динамика количества госпитализированных пациентов с механической желтухой, стратифицированных по этиологии, представлена на рисунке 1. Анализ динамики показал, что с 2016 года наблюдается ежегодное увеличение количества пациентов с механической желтухой опухолевого генеза и вызванной осложненными формами ЖКБ.

Динамика количества проведенных миниинвазивных антеградных и ретроградных операций для декомпрессии желчевыводящих протоков с 2015 по 2020 гг. представлена на рисунке 2. Анализ динамики оказания медицинской помощи больным с механической желтухой показал ежегодное увеличение количества чрескожных чреспеченочных холангиостомий (ЧЧХС) на фоне уменьшения количества эндоскопических вмешательств.

На фоне ежегодного увеличения количества госпитализированных пациентов с механической желтухой и активного внедрения миниинвазивных антеградных технологий декомпрессии желчевыводящих протоков в 2018 году была изменена тактика ведения пациентов с холедохолитиазом, осложненным механической желтухой.

При наличии у пациента механической желтухи легкой степени тяжести (согласно классификации Быкова М.И. и соавторов, 2016 г.) пациенту проводилась ретроградная эндоскопическая литоэкстракция. При наличии у пациента механической желтухи средней или тяжелой степени тяжести (согласно классификации Быкова М.И. и соавторов, 2016 г.) на первом этапе пациенту выполнялось чрескожное чреспеченочное дренирование желчных протоков под ультразвуковым и рентгенологическим контролем с целью декомпрессии желчевыводящих протоков и купирования клиники механической желтухи. На втором этапе после купирования клиники механической желтухи выполнялась ретроградная эндоскопическая литоэкстракция

с проведением антеградной холангиографии и, при необходимости, проведением эндоскопической папиллосфинктеротомии

(ЭПСТ) на проводнике, заведенном через дренаж ЧЧХС, с целью уменьшения количества послеоперационных осложнений.

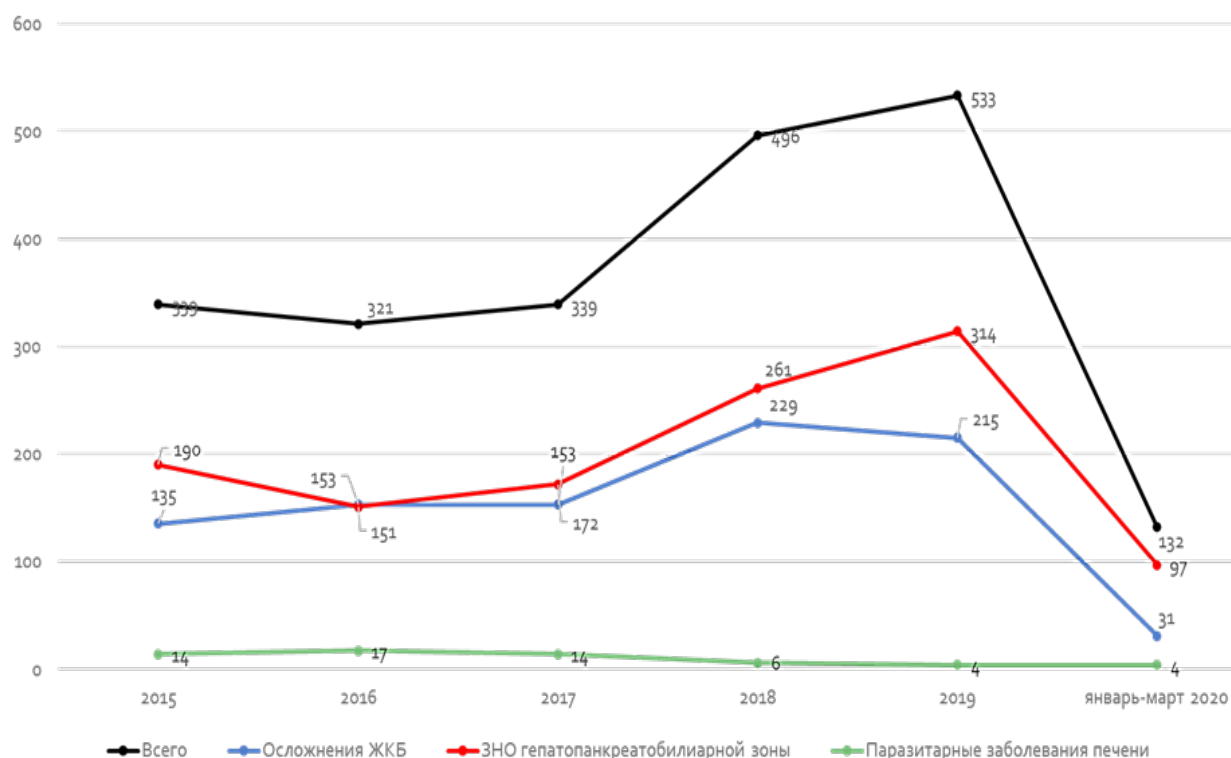


Рисунок 1. Динамика количества госпитализированных пациентов с механической желтухой, стратифицированных по этиологии, в период с 2015 по март 2020 гг.
Figure 1. Dynamics of the number of hospitalized patients with mechanical jaundice, stratified by etiology, from 2015 to March 2020

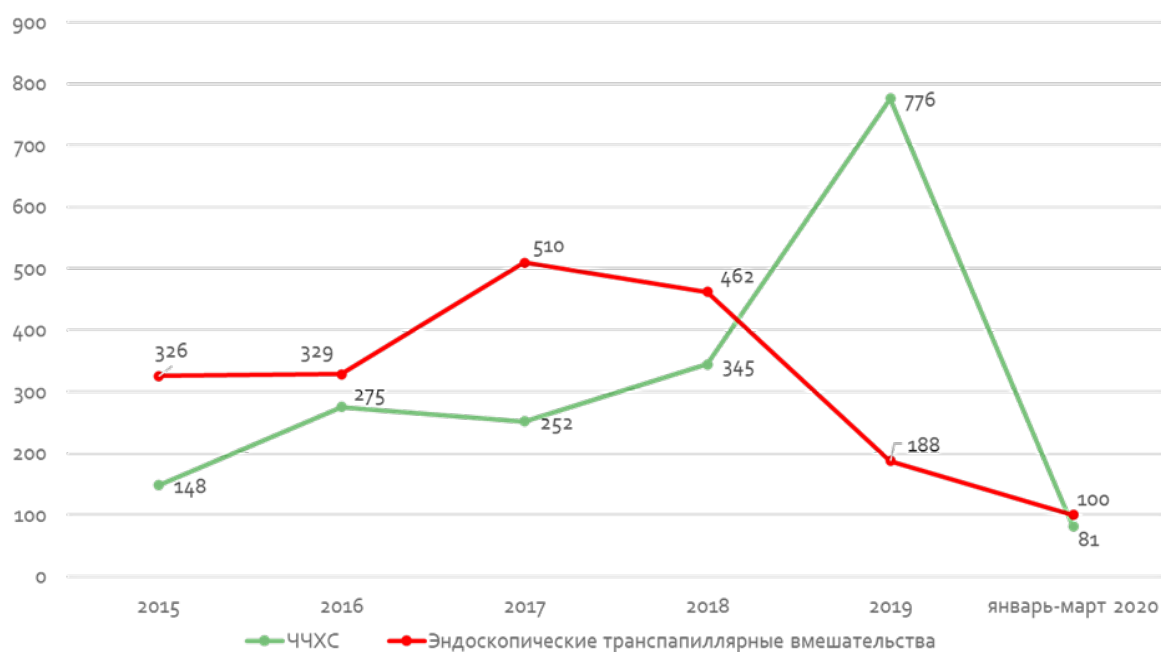


Рисунок 2. Динамика количества проведенных миниинвазивных антеградных и ретроградных операций по декомпрессии желчевыводящих протоков в период с 2015 по март 2020 гг.
Figure 2. Dynamics of the number of performed minimally invasive antegrade and retrograde operations for decompression of the bile ducts in the period from 2015 to March 2020

Проведен анализ ранних послеоперационных осложнений эндоскопических вмешательств до внедрения вспомогательной антеградной холангиографии и ЭПСТ на проводнике и после ее внедрения (рис. 3).

Сравнительный анализ ранних послеоперационных осложнений ретроградных транспапиллярных вмешательств показал, что после

внедрения вспомогательных антеградных методик количество острых панкреатитов легкой степени тяжести статистически значимо уменьшилось на 1,35% с 2,15% до 0,8% ($p < 0,05$), а общее количество осложнений статистически значимо уменьшилось на 1,54% с 4,21% до 2,67% ($p < 0,05$).

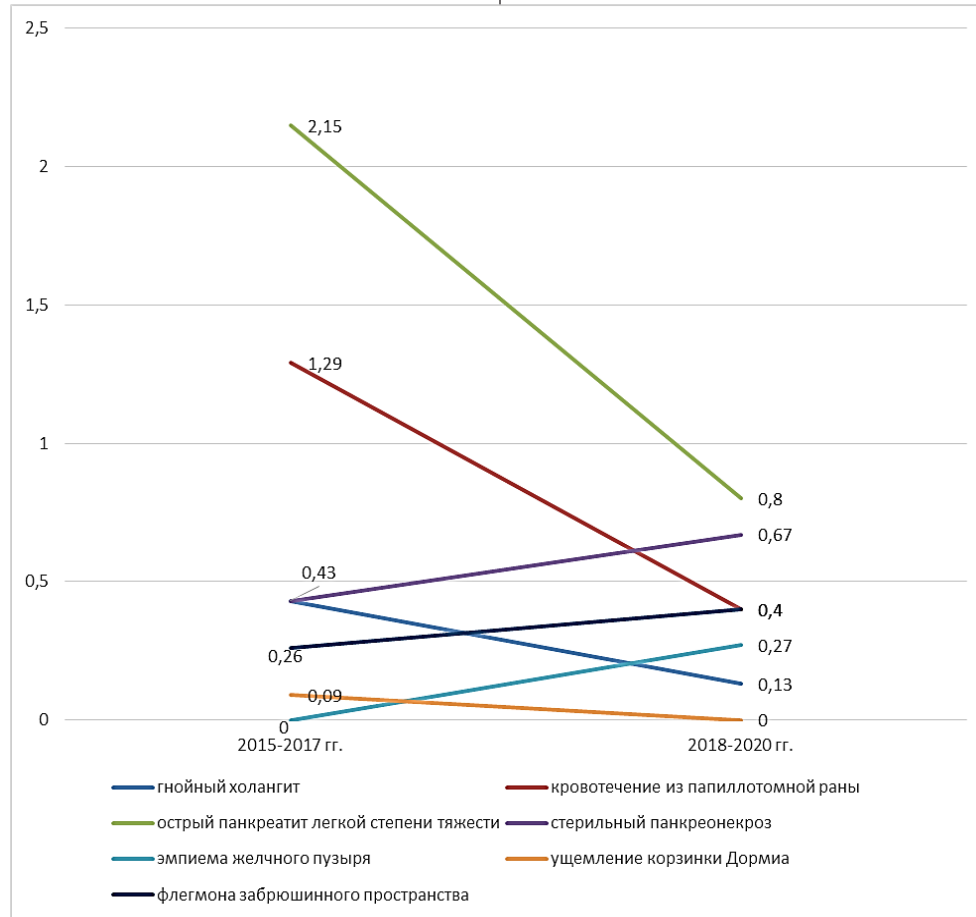


Рисунок 3. Динамика количества ранних послеоперационных осложнений эндоскопических вмешательств до внедрения вспомогательной антеградной холангиографии и ЭПСТ на проводнике в 2018 г. и после ее внедрения

Figure 3. Dynamics of the number of early postoperative complications of endoscopic interventions before the introduction of auxiliary antegrade cholangiography and wire-guided EPST in 2018 and after its implementation

Сравнительный анализ ранних осложнений ретроградных эндоскопических транспапиллярных вмешательств в период с 2015-2020 гг. в зависимости от проведения вспомогательных антеградных манипуляций, стратифицированных по классификации Clavien-Dindo, показал, что после внедрения вспомогательных антеградных методик количество осложнений, не требующих оперативного вмешательства статистически значимо уменьшилось на 1,65% с 2,58% до 0,93 ($p < 0,05$, рис. 4).

С целью оценки влияния активного внедрения миниинвазивных методов антеградной декомпрессии желчеотводящих протоков на результаты лечения в раннем

послеоперационном периоде был проведен сравнительный анализ осложнений ретроградных и антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в период с 2018-2020 гг. Сравнительный анализ ранних осложнений ретроградных и антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков показал отсутствие статистически значимых различий между осложнениями антеградных и ретроградных миниинвазивных методов декомпрессии желчевыводящих протоков, составивших 3,07% среди 1301 антеградных и 2,67% среди 750 ретроградных вмешательств ($p > 0,1$), в том числе стратифицированные по классификации Clavien-Dindo (рис. 5).

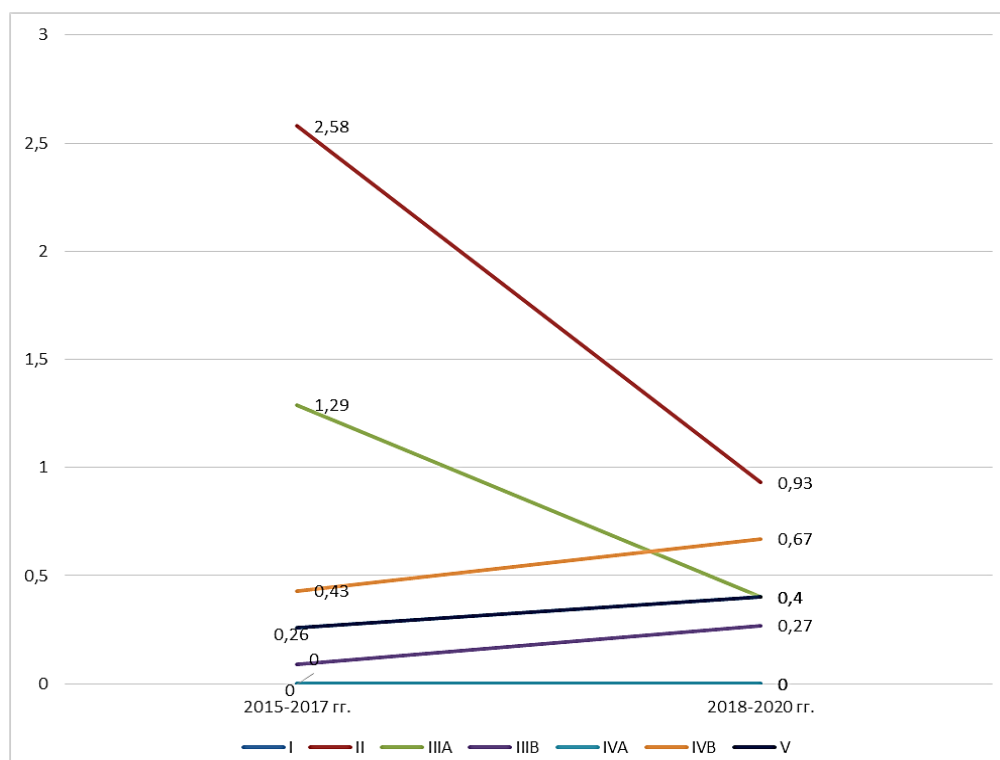


Рисунок 4. Динамика количества ранних послеоперационных осложнений эндоскопических вмешательств до внедрения вспомогательной антеградной холангиографии и ЭПСТ на проводнике в 2018 г. и после ее внедрения, стратифицированные по классификации Clavien-Dindo

Figure 4. Dynamics of the number of early postoperative complications of endoscopic interventions before the introduction of auxiliary antegrade cholangiography and wire-guided EPST in 2018 and after its implementation, stratified by Clavien-Dindo classification

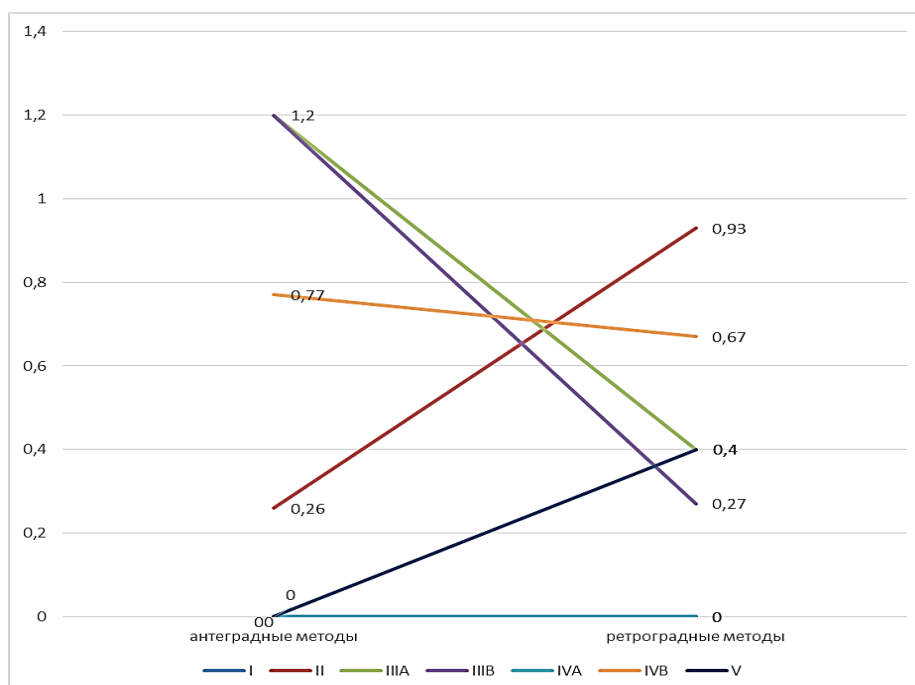


Рисунок 5. Сравнительный анализ ранних послеоперационных осложнений антеградных и ретроградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков в период с 2018-2020 гг., стратифицированных по классификации Clavien-Dindo

Figure 5. Comparative analysis of early postoperative complications of antegrade and retrograde methods of bile duct decompression in period of 2018-2020 years stratified according to the Clavien-Dindo classification

Заключение

Таким образом, внедрение вспомогательных антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков позволило уменьшить частоту ранних послеоперационных осложнений при ретроградных эндоскопических вмешательствах у пациентов с холедохолитиазом, осложненным механической желтухой. Исходя из вышеизложенного, вспомогательные антеградные методы декомпрессии желчевыводящих протоков можно рекомендовать при лечении пациентов с холедохолитиазом, осложненным механической желтухой.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Williams E., Beckingham I., Sayed G. et al. Updated guideline on the management of common bile duct stones (CBDs). *Gut*. 2017; 66(5): 765-782.
2. Manes G., Paspatis G., Aabakken L., Anderloni A., Arvanitakis M., Ah-Soune P., Barthet M., Domagk D., Dumonceau J.M., Gigot J.F., Hritz I., Karamanolis G., Laghi A., Mariani A., Paraskeva K., Pohl J., Ponchon T., Swahn F., Ter Steege R.W.F., Tringali A., Vezakis A., Williams E.J., van Hooft J.E. Endoscopic management of common bile duct stones: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline. *Endoscopy*. 2019 May; 51(5): 472-491. doi: 10.1055/a-0862-0346. Epub 2019 Apr 3. PMID: 30943551.
3. ASGE Standards of Practice Committee, Buxbaum J.L., Abbas Fehmi S.M., Sultan S., Fishman D.S., Qumseya B.J., Cortessis V.K., Schilperoort H., Kysh L., Matsuoka L., Yachinski P., Agrawal D., Gurudu S.R., Jamil L.H., Jue T.L., Khashab M.A., Law J.K., Lee J.K., Naveed M., Sawhney M.S., Thosani N., Yang J., Wani S.B. ASGE guideline on the role of endoscopy in the evaluation and management of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc*. 2019 Jun; 89(6): 1075-1105.e15. doi: 10.1016/j.gie.2018.10.001. Epub 2019 Apr 9. PMID: 30979521; PMCID: PMC8594622.
4. Wu Y., Xu C.J., Xu S.F. Advances in Risk Factors for Recurrence of Common Bile Duct Stones. *Int J Med Sci*. 2021 Jan 1; 18(4): 1067-1074. doi: 10.7150/ijms.52974. PMID: 33456365; PMCID: PMC7807200.
5. Tanaja J., Lopez R.A., Meer J.M. Cholelithiasis. 2021 Dec 21. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 29262107.
6. McNicoll C.F., Pastorino A., Farooq U., St Hill C.R. Cholelithiasis. 2021 Aug 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 28722990.
7. Cianci P., Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: Endoscopic

and surgical approaches. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 28; 27(28): 4536-4554. doi: 10.3748/wjg.v27.i28.4536. PMID: 34366622; PMCID: PMC8326257.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Цеймах Александр Евгеньевич, к.м.н., ассистент кафедры факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом хирургии ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40

E-mail: alevtsei@rambler.ru.

Телефон +8-909-504-45-47.

<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, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии (лечебного факультета) ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Новосибирск.

E-mail: alevtsei@rambler.ru, sshtofin@yandex.ru

Шойхет Яков Нахманович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой факультетской хирургии имени профессора И.И. Неймарка с курсом хирургии ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

Email: starok100@mail.ru.

<https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Scopus Author ID: 55913368500

Web of Science Researcher ID: L-7465-2015

Цеймах Евгений Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

врач хирург 2-го хирургического отделения КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи», г. Барнаул.

E-mail: yea220257@mail.ru

Телефон: 8 (3852) 24 48 73

<https://orcid.org/0000-0002-0628-8688>.

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 of APE, Altai State Medical University, Barnaul.

656038, RF, Barnaul, Lenina Ave., 40

E-mail: alevtsei@rambler.ru.

Phone: +8-909-504-45-47.

<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, Novosibirsk.

E-mail: alevtsei@rambler.ru, sshtofin@yandex.ru

Yakov N. Shoikhet, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Head of the Department of Faculty Surgery named after Professor I.I. Neimark with a Course of Surgery of APE, Altai State Medical University, Barnaul.

<https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Scopus Author ID: 55913368500.

Web of Science Researcher ID: L-7465-2015

Tseimakh Evgeny Alexandrovich, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of General Surgery, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Altai State Medical University, Barnaul. Sur-

geon of the Second Surgical Department, Regional Clinical Emergency Hospital, Barnaul.

E-mail: yea220257@mail.ru

Tel.: 8 (3852) 24 48 73.

<https://orcid.org/0000-0002-0628-8688>.

Поступила в редакцию 24.12.2022

Принята к публикации 16.02.2023

Для цитирования: Цеймах А.Е., Штофин С.Г., Шойхет Я.Н., Цеймах Е.А. Комплексное лечение больных холедохолитиазом, осложненным механической желтухой, с применением антеградных методов декомпрессии желчевыводящих протоков. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 60-66.

Citation: Tseimakh A.E., Shtofin S.G., Shoykhet Ya.N., Tseimakh E.A. Antegrade methods of bile ducts decompression for complex treatment of patients with choledocholithiasis complicated by mechanical jaundice. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 60-66. (In Russ.)

ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С ИНФАРКТОМ МИОКАРДА ПОСЛЕ ЧРЕСКОЖНЫХ КОРОНАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

¹Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул

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

²Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск (НГМУ)

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

Демчук О.В.¹, Сукманова И.А.¹, Яхонтов Д.А.²

Резюме

Введение. Острый инфаркт миокарда (ОИМ) в сочетании с острой дисфункцией почек – нередкое состояние, требующее неотложной тактики ведения. Традиционно определение сывороточного креатинина не является быстрым и достаточно специфичным маркером острой дисфункции почек, поэтому необходим поиск ранних биомаркеров, определяющих повреждение почки на доклинической стадии.

Цель исследования. Оценить клиническое значение Kidney injury molecule-1 (КИМ-1) и интерлейкин-18 (ИЛ-18) как маркеров ранней диагностики повреждения почек у пациентов с ОИМ после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

Материал и методы. На базе АККД г. Барнаула исследовано 193 пациента с ОИМ и выполненным ЧКВ в возрасте от 34 до 79 лет, разделенных на 2 группы: первая с ОПП (острым повреждением почек), вторая без ОПП – 123 и 70 пациентов соответственно и 43 пациента контрольной группы, не имеющих в анамнезе ОИМ и ХБП (хронической болезни почек). Оценивались жалобы, клинические и анамнестические данные, частота госпитальных осложнений, общеклинический и биохимический анализы крови, маркеры ОПП (КИМ-1, ИЛ-18), скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (KDIGO 2012).

Результаты. Пациенты первой и второй группы значимо не различались по возрасту и полу. У больных первой группы чаще, чем в группе без ОПП встречалась в анамнезе пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Среди госпитальных осложнений ОИМ в группе с ОПП выявлены статистически значимые различия по частоте развития острой левожелудочковой недостаточности на уровне Killip II и кардиогенного шока (Killip II чаще наблюдалась у пациентов группы с ОИМ и ОПП 45 (36,5%) против 13 (18,5%) группы без ОПП, $p=0,008$, кардиогенный шок – 18 (14,6%) против 3 (4,2%) группы без ОПП, $p=0,026$). Фибрилляция предсердий и желудочков также чаще диагностировалась у пациентов первой группы, чем второй – 22 (17,6%) и 5 (7,1%), $p=0,038$ и 13 (10,5%) и 1 (1,4%) соответственно, $p=0,018$, рецидивы ИМ 13 (10,5%) у группы с ОПП и 1 (1,4%) группы без ОПП, $p=0,018$.

У пациентов группы с ОПП в первые сутки госпитализации наблюдалось субклиническое снижение СКФ при нормальном уровне креатинина, на третий день уровень креатинина был статистически значимо выше в сравнении с группой без ОПП $134,2 \pm 3,1$ и $80,5 \pm 1,5$ мкмоль/л, $p<0,001$, в этой же группе отмечено дальнейшее снижение показателя функции почек CKD-EPI – $49,6 \pm 1,4$ мл/мин/1,73м², у пациентов второй группы показатель СКФ составил $89,0 \pm 2,0$ мл/мин/1,73м², $p<0,001$ соответственно. При анализе лабораторных маркеров прогноза выявлено, что уровень СРБ, МАУ, NTproBNP при поступлении в группе с ОИМ и ОПП превышал статистически значимо норму. Маркеры повреждения почек – КИМ-1 и ИЛ-18 были статистически значимо выше у пациентов первой группы, чем второй, причем более значимое их повышение наблюдалось при поступлении в сравнении с показателями при выписке (КИМ-1 – $2211,3 \pm 123,2$ и $985,5 \pm 58,5$ пг/мл, $p<0,001$; ИЛ-18 – $75,4 \pm 4,9$ и $150,0 \pm 10,4$ соответственно, $p<0,001$). При анализе корреляционных связей выявлена взаимосвязь между показателями функции почек и маркерами прогноза: показатель ОПП – КИМ-1 коррелировал с уровнем Тропонина I и NTproBNP, СКФ с NTproBNP, NTproBNP с ИЛ-18 а МАУ с Тропоном I и СРБ.

Выводы: наряду с традиционной оценкой сывороточного креатинина, у пациентов с ОИМ после ЧКВ для ранней диагностики повреждения почек возможно определение молекулы КИМ-1 и ИЛ-18.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, острое повреждение почек, биомаркеры почечного повреждения.

EARLY DIAGNOSIS OF KIDNEY DAMAGE IN POST-PCI MYOCARDIAL INFARCTION PATIENTS: POSSIBILITIES AND CHALLENGES

¹Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul

656055, Altai krai, Barnaul, Malakhova Str. 46

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk (NSMU)
630091, RF, Novosibirsk, Krasny Ave. 52.

Demchuk O.V.¹, Sukmanova I.A.¹, Yakhontov D.A.²

Abstract

Aim. The aim of this study is to investigate the clinical significance of Kidney injury molecule-1 (KIM-1) and interleukin-18 (IL-18) as early biomarkers for the diagnosis of kidney damage in patients with acute myocardial infarction (AMI) after percutaneous coronary interventions (PCI), as AKI along with acute kidney dysfunction is a common condition that requires urgent management. Traditionally, serum creatinine is not a fast and specific enough marker for diagnosing AKI at the preclinical stage, hence the need to search for early biomarkers.

Materials and Methods. The study was conducted on 193 patients with AMI and PCI aged between 34 to 79 years, divided into two groups: 123 patients with AKI and 70 patients without AKI, and a control group of 43 patients without a history of AMI and chronic kidney disease (CKD). The patients were evaluated based on complaints, clinical and anamnestic data, hospital complications rate, general clinical and biochemical blood tests, AKI markers (KIM-1, IL-18), glomerular filtration rate (GFR) according to the CKD-EPI formula (KDIGO 2012).

Results. Patients in both groups did not differ significantly in age or sex, but those in the AKI group had a history of paroxysmal atrial fibrillation. Hospital complications were more common in the AKI group, including acute left ventricular failure and cardiogenic shock. Patients in the AKI group had a subclinical decrease in GFR on the first day of hospitalization with a normal creatinine level, but on the third day, their creatinine level was statistically significantly higher than that of the group without AKI. The markers of kidney damage, KIM-1 and IL-18, were statistically significantly higher in patients with AKI than those without, and their increase was more significant at admission compared to discharge. Additionally, the study found correlations between kidney function and prognosis markers such as Troponin I, NTproBNP, CRP, and MAU.

Conclusion. Along with the traditional assessment of serum creatinine, the use of KIM-1 and IL-18 can aid in the early diagnosis of kidney damage in patients with AMI after PCI.

Keywords: myocardial infarction, acute kidney injury, biomarkers of kidney injury.

Введение

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) на сегодняшний день – частая причина инвалидизации и смертности во всем мире [1]. Основным методом диагностики и лечения острого инфаркта миокарда (ОИМ) являются чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), сроки которых могут повлиять на дальнейший прогноз больного [2,3]. В связи с тем, что контрастные вещества, используемые при проведении коронароангиографии (КАГ), выводятся преимущественно почками и прямое токсическое действие контраста может вызывать их повреждение, крайне важным является максимально ранняя оценка их исходной функции для определения необходимости перипроцедурной подготовки [4]. Само по себе острое повреждение почек (ОПП) является частым сопутствующим состоянием у пациентов с ОИМ даже без ЧКВ [5]. Наиболее часто ОПП осложняет течение сепсиса (68,4%), пневмонии (52,5%) и острого инфаркта миокарда (46,4%) [6].

Диагностика заболеваний почек в значительной степени сосредоточена на клубочковой фильтрации по сегодняшнее время, в то время как оценка состояния почечных канальцев не проводится [7]. Лабораторно значимое повышение креатинина происходит позже фактического повреждения почки, что зачастую приводит к отсроченной диагностике ОПП [8]. Кроме того, на уровень креатинина может влиять множество факторов, таких как мышечная масса, диета, физические нагрузки,

возраст старше 60 лет, сахарный диабет [9, 10]. Все это делает необходимым поиск новых, более ранних биомаркеров острой дисфункции почек с высокой диагностической информативностью. По литературным данным, одними из первых на ишемическое повреждение реагируют интерлейкин-18 и молекула KIM-1 (Kidney Injury Molecule-1), выделяющиеся с мочой [11]. KIM-1 – трансмембранный гликопротеин с молекулярной массой 90 кДа. Ценностью молекулы для диагностики ОПП является ее быстрое появление (через несколько часов) в моче и сыворотке крови в отличие от креатинина [11, 12]. Интерлейкин-18 (ИЛ-18) – провоспалительный цитокин, синтезируемый макрофагами и другими клетками организма. При сравнении показателя с креатинином выявлено, что концентрация в сыворотке крови последнего запаздывает на 48-72 часа, к тому же уровень ИЛ-18 остается повышенным до полного разрешения острой дисфункции почек, что делает его ценным ранним биомаркером [14].

Таким образом, до сих пор продолжается поиск идеального биомаркера острого повреждения почек, с целью решения проблемы ранней диагностики данной патологии. Для использования биомаркера в рутинной клинической практике необходим максимально быстрый и простой способ его определения, он должен отражать раннюю стадию заболевания и быть прогностически значимым, иметь высокую специфичность и прямое патофизиологическое отношение к болезни.

Цель исследования.

Изучить клиническое значение молекулы КИМ-1 и интерлейкина-18 как маркеров ранней диагностики ОПП у пациентов с ОИМ после проведения КАГ со стентированием инфаркт-зависимой артерии (ИЗА) и их взаимосвязь с маркерами сердечно-сосудистого прогноза.

Материал и методы

В Алтайском краевом кардиологическом диспансере в отделении для лечения больных с острым коронарным синдромом проведено исследование, в которое включено 193 пациента с ОИМ после ЧКВ, в возрасте от 34-79 лет. Пациенты были разделены на две группы: первая — пациенты с ОИМ и ОПП, которую составили 123 пациента, из них 86 (70%) мужчин и 37 (30%) женщин, средний возраст $64 \pm 0,9$ года; вторая группа - 70 человек с ОИМ, не имеющих признаков ОПП, средний возраст их $62,4 \pm 1,3$ лет, 17 (24,2%) женщин и 52 (75,7%) мужчины.

В группу контроля вошли 43 добровольца в возрасте 31-70 лет, не имеющих в анамнезе острого коронарного синдрома, ХБП (хронической болезни почек) и другой органической патологии, средний возраст пациентов $59,0 \pm 1,7$ лет.

Пациенты сравниваемых групп значительно не различались по возрасту и полу, риск по шкале GRACE в обеих группах при поступлении был высоким. Пациенты с одинаковой частотой имели в прошлом инфаркт миокарда, ЧКВ и аортокоронарное шунтирование. Тем не менее, у больных первой группы чаще, чем в группе без ОПП встречалась в анамнезе пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. Артериальная гипертензия наблюдалась у большинства пациентов обеих групп. Сохраненную фракцию выброса чаще имели пациенты в группе без ОПП. По сопутствующей патологии статистически значимых различий между группами не было выявлено (табл. 1).

Таблица 1

Сравнительный анализ клинических и анамнестических данных у пациентов первой и второй групп

Параметр, $M \pm m$, n (%)		Группа 1 n=123	Группа 2 n=70	P
Возраст, лет, $M \pm m$		64,0 $\pm$ 0,9	62,4 $\pm$ 1,3	0,070
Пол	Ж, n (%)	37 (30)	17 (24)	0,388
	М, n (%)	86 (70)	53 (75,7)	0,388
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)		28 (22,7)	12 (17,1)	0,354
ЧКВ в анамнезе, n (%)		19 (15)	9 (14,2)	0,623
АКШ в анамнезе, n (%)		2 (1,6)	3 (4,2)	0,263
Постоянная форма ФП, n (%)		14 (11,3)	3 (4,2)	0,094
Пароксизмальная форма ФП, n (%)		34 (27,6)	6 (8,5)	0,001
АГ, n (%)		110 (89,4)	60 (85,7)	0,443
ХСН IIa ст, n (%)		15 (16,4)	4 (5,7)	0,146
ХСН со сниженной ФВ (менее 30%), n (%)		5 (4)	3 (4,2)	0,941
ХСН с промежуточной ФВ (40-49%), n (%)		27 (21,9)	6 (8,5)	0,017
ХСН с сохранной ФВ, n (%)		91 (73,9)	61 (87,1)	0,031
ХОБЛ, n (%)		23 (18,6)	10 (14,2)	0,947
ОНМК, n (%)		11 (8,9)	2 (2,8)	0,271
Бронхиальная астма, n (%)		13 (10,5)	7 (10)	0,515
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст, $M \pm m$		121,7 $\pm$ 2,2	123,0 $\pm$ 2,4	0,323
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст, $M \pm m$		72,7 $\pm$ 1,6	78,7 $\pm$ 1,4	0,617
ОИМпST, n (%)		81 (65,8)	44 (62,8)	0,675
ОИМбпST, n (%)		41 (33,3)	26 (37,1)	0,593
ТЛТ	Догоспитально, n (%)	16 (17,5)	15 (21,4)	0,125
	Госпитально, n (%)	12 (13,1)	7 (10)	0,956
Риск по GRACE		161,0 $\pm$ 3,5	163,0 $\pm$ 3,3	0,128

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

У всех пациентов проводился детальный сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, клинических данных, оценивался объективный статус. За период госпитализации оценивались осложнения инфаркта миокарда в обеих группах, их частота в зависимости от наличия острого повреждения почек, в результате чего выявлены статистически значимые различия по частоте развития острой левожелудочковой недостаточности на уровне Killip II и кардиогенного шока. Острая сердечная недостаточность на уровне Killip II

чаще наблюдалась у пациентов группы с ОИМ и ОПП 45 (36,5%) против 13 (18,5%) группы без ОПП, $p=0,008$, кардиогенный шок также чаще осложнял течение ОИМ у пациентов с диагностированной острой дисфункцией почек - 18 (14,6%) против 3 (4,2%) группы с нормальной функцией почек, $p=0,026$. Фибрилляция предсердий и фибрилляция желудочков чаще диагностировались у пациентов первой группы, чем второй. У пациентов первой группы статистически значимо преобладали рецидивы ИМ в течение госпитального периода (табл. 2).

Таблица 2

Осложнения ОИМ у пациентов первой и второй группы за госпитальный период

Осложнения ОИМ за госпитальный период	Пациенты с ОИМ с ОПП n=123	Пациенты с ОИМ без ОПП, n=70	p
Killip I, n (%)	50 (40,6)	51 (72,8)	<0,001
Killip II, n (%)	44 (35,7)	13 (18,5)	0,008
Killip III, n (%)	11 (8,9)	3 (4,2)	0,230
Killip IV, n (%)	18 (14,6)	3 (4,2)	0,026
Фибрилляция предсердий впервые зарегистрированная, n (%)	22 (17,8)	5 (7,1)	0,038
Желудочковая тахикардия, n (%)	18 (14,6)	8 (11,4)	0,530
Фибрилляция желудочков, n (%)	13 (10,5)	1 (1,4)	0,018
Нарушение проводимости, n (%)	9 (7,3)	5 (7,1)	0,964
Рецидив инфаркта, n (%)	13 (10,5)	1 (1,4)	0,018
Острая аневризма левого желудочка, n (%)	13 (10,5)	3 (4,2)	0,127
Острая тромбированная аневризма левого желудочка, n (%)	4 (3,2)	0	0,127

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами 1 и 2.

Из лабораторных исследований выполнялся стандартный общеклинический и биохимический анализ крови с оценкой уровня СРБ (С-реактивный белок), натрийуретического пептида (NT-proBNP), глюкозы, микроальбуминурии (МАУ), маркеры некроза миокарда (высокочувствительный тропонин I). У всех пациентов проводился подсчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI (KDIGO 2012г.) [13]. Определение С-реактивного белка проводили иммуно-турбодиметрическим методом, тропонина I и NT-proBNP методом иммунохемилюминесценции, МАУ методом иммунотурбодиметрии. Креатинин сыворотки крови определялся энзиматическим методом. При поступлении и в динамике перед выпиской в моче исследовались

маркеры острого повреждения почек методом иммуноферментного анализа - КИМ-1 (Kidney Injury Molecule-1) набором ELISA фирмы Enzo-Life Scientific и ИЛ-18 набором ELISA фирмы Bender Medsystems.

Инструментальное обследование: электрокардиограмма в 12 отведениях на скорости 25 мм/с аппаратами электрокардиограф 3х-канальный «Альтон-03» (форма Альтоника, Россия 2011г.) и электрокардиограф 6-ти канальный EGG-1206D (Китай, 2014г.), эхокардиография (ЭХОКГ) с оценкой размеров полостей, ФВ проводилось на аппарате УЗИ «Siemens Acuson Antares» (Германия, 2011г.), селективная КАГ проводилась феморальным или чаще всего радиальным доступом с использованием ангиографа Innova 3100 (Gen-

eral Electric, США), со стентированием ИЗА. При проведении процедуры использовался низкоосмолярный контраст Ультравист 370, средний объем которого составлял $163,7 \pm 4,2$ мл у пациентов первой группы и $160,1 \pm 7,2$ второй, $p=0,121$. УЗИ почек проводилось всем пациентам на аппарате «Toshiba Aplio MX» (Япония 2011г.).

Пациенты, принимающие участие в исследовании, подписывали одобренную локальным этическим комитетом форму добровольного информированного согласия. Этическим комитетом ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России одобрено проведение данного исследования. Критерии включения: мужчины и женщины 18-79 лет, с ОИМ после стентирования инфаркт-зависимой артерии. Критерии исключения: возраст старше 80 лет, анемия тяжелой степени тяжести, сахарный диабет, хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIb стадии и выше, активный онкологический и воспалительный процесс, системные заболевания. Диагноз инфаркта миокарда устанавливался на основании четвертого универсального определения (ESC/ACC/ANA/WHF (2018 г.)) [8].

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

Результаты

У всех обследованных пациентов с ОИМ, включенных в первую и вторую группу при поступлении, а также в динамике были оценены основные показатели функции почек (табл. 3) и маркеры оценки сердечно-сосудистого прогноза (СРБ, МАУ, NT-proBNP, Тропонин I).

Выявлено, что в первые сутки госпитализации по уровню креатинина различий между группой пациентов с ОИМ и ОПП и группой без ОПП не выявлено, однако показатель СКД-ЕРІ у пациентов группы с ОПП был

несколько меньше, чем без ОПП. На третий день госпитализации у пациентов первой группы уровень креатинина был статистически значимо выше в сравнении со второй группой $134,2 \pm 3,1$ и $80,5 \pm 1,5$ мкмоль/л, $p < 0,001$, в данной группе отмечено также дальнейшее снижение показателя функции почек СКД-ЕРІ, который составил - $49,6 \pm 1,4$ мл/мин/1,73м², у пациентов второй группы СКД-ЕРІ составил $89,0 \pm 2,0$ мл/мин/1,73м², $p < 0,001$, соответственно. Перед выпиской у пациентов с ОИМ и ОПП уровень креатинина сохранялся выше показателя группы без ОПП, кроме того, в первой группе также были выявлены более низкие, чем во второй значения показателя СКФ. При сравнительном анализе маркеров воспаления и прогноза выявлено, что уровень СРБ при поступлении в обеих сравниваемых группах был выше референтных значений (0-10 мг/л), но у пациентов группы с ОИМ и ОПП был статистически выше в сравнении с группой с ОИМ без ОПП. Перед выпиской наблюдалось снижение уровня показателя СРБ в обеих группах пациентов с ИМ, без статистически значимых различий показателей. Показатель МАУ при поступлении в группе с ОИМ и ОПП превышал норму (0-25 мг/л) и был достоверно выше показателя группы сравнения. Уровень NT-proBNP также при поступлении был выше нормальных значений в обеих сравниваемых группах (0-125 пг/мл), но у пациентов первой группы уровень NT-proBNP более чем в 10 раз превышал норму и был значимо выше, чем в группе с ИМ, не имеющих ОПП $1614,0 \pm 218,6$ пг/мл и $791,0 \pm 69,8$ пг/мл группы без ОПП, $p < 0,001$, соответственно. В динамике перед выпиской происходило значимое снижение NT-proBNP, но все же в группе с ОПП сохранялся достоверно высокий его уровень в сравнении с группой пациентов без ОПП. Уровень Тропонина I группы с ОПП через 6 часов от поступления статистически значимо превышал показатель группы с нормальной функцией почек, что связано с преобладанием в первой группе большей площади повреждения миокарда (табл. 3).

При поступлении у пациентов первой и второй групп были оценены дополнительные биомаркеры ОПП - КИМ-1 и ИЛ-18 по литературным данным, показывающие субклиническую стадию почечной дисфункции [15]. Выявлено, что у пациентов с ОИМ и ОПП при поступлении имеется статистически значимое повышение уровня КИМ-1 в сравнении с группой без ОПП. Интерлейкин-18 при поступлении также был значительно выше в группе с ОПП, в сравнении с группой без ОПП. Между контрольной группой и группой пациентов с ОИМ без ОПП статистически значимых различий по уровню биомаркеров не наблюдалось (табл. 4).

Таблица 3

Клинико-биохимические показатели пациентов первой и второй групп в разные периоды госпитализации

Биохимические показатели	Сроки проведения	Группа I M±m, n=123	Группа II M±m, n=70	P
Креатинин, мкмоль/л	поступление	81,6±1,6	77,7±1,5	0,078
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м²	поступление	81,7±1,6	93,0±2,08	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	3-и сутки	134,2±3,1	80,5±1,5	<0,001
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м²	3-и сутки	49,6±1,4	89,0±2,0	<0,001
Креатинин, мкмоль/л	выписка	99,8±2,4	78,0±1,5	<0,001
СКФ по CKD-EPI, мл/мин/1,73м²	выписка	70,2±2,0	91,4±1,8	<0,001
СРБ, мг/л	поступление	47,8±3,8	35,4±3,8	0,022
	выписка	30,0±2,3	32,0±3,1	0,237
NT-proBNP, пг/мл	поступление	1614,0±218,6	791,0±69,8	<0,001
	выписка	845,0±78,3	220,0±59,1	0,030
Тропонин I нг/мл	Через 6ч госпитализации	14,2±1,5	12,0±1,6	<0,001
МАУ, мг/л	поступление	35,5±4,5	12,5±1,7	<0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами 1 и 2.

Таблица 4

Уровень биомаркеров ОПП (КИМ-1, ИЛ-18) у обследованных пациентов, M±m

Биомаркер	Группа 1 n=123	Группа 2 n=70	Группа 3 n=43	U-критерий Манна Уитни, p
КИМ-1, пг/мл	2211,3±123,2	1153,9±95,8	1041,6±69,5	1-2: <0,001 1-3: <0,001 2-3: <0,001
Интерлейкин-18, пг/мл	150,0±10,4	97±8,3	92,5±5,4	1-2: <0,001 1-3: <0,001 2-3: <0,001

Примечание: p – статистическая значимость различий между группами 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3.

В дальнейшем нами была изучена динамика уровня КИМ-1, ИЛ-18 у пациентов первой группы при поступлении и при выписке. Выявлено, что концентрация молекулы КИМ-1 у больных с острым инфарктом миокарда и ОПП при поступлении была статистически значимо выше, чем при выписке, когда наблюдалось значительное снижение данного показателя в динамике 2211,3±123,2 и 985,5±58,5 пг/мл, $p<0,001$, соответственно. В отношении интерлейкина-18 отмечалось достоверное снижение показателя к выписке в сравнении с

уровнем при поступлении 75,4±4,9 и 150,0±10,4 соответственно, $p<0,001$.

При выписке также была оценена функция у почек у всех пациентов: полное восстановление функции почек к выписке наблюдалось лишь у 28% пациентов первой группы, у 41% пациентов сохранялось легкое снижение почечной функции (СКД-EPI 60-89 мл/мин/1,72м²), умеренное снижение функции почек (СКД-EPI 45-59 мл/мин/1,73м²) и тяжелую почечную дисфункцию имели (СКД-EPI 15-29 мл/мин/1,73м²) 28,6% и 2,4% пациентов соответственно (рис. 1).

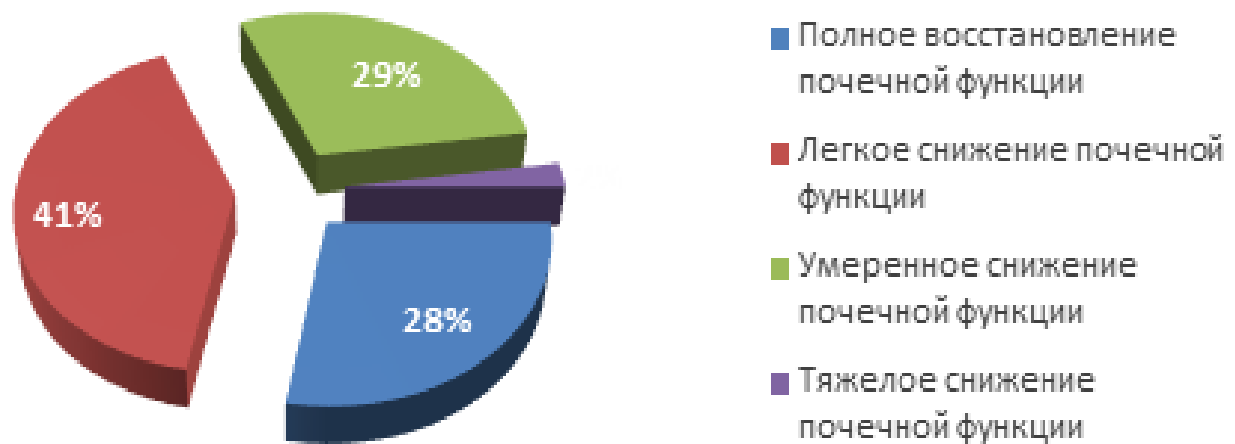


Рисунок 1. Функция почек при выписке у пациентов с ИМ и ОПП

По результатам выполненного корреляционного анализа выявлены взаимосвязи между показателями функции почек и маркерами прогноза. Так показатель ОПП – КИМ-1, исследованный при поступлении, положительно коррелирует с Тропонином I и NT-proBNP. Также показа-

тель СКФ имеет отрицательную корреляционную взаимосвязь с маркером прогноза ССЗ – NT-proBNP. Положительную корреляционную между собой связь имеют показатели NT-proBNP и Интерлейкин-18 (при поступлении). МАУ коррелировал с Тропонином I и СРБ (при поступлении) (табл. 5).

Таблица 5
Корреляционные связи показателей острого повреждения почек (КИМ-1, ИЛ-18, СКФ) с изученными лабораторными показателями прогноза сердечно-сосудистых событий

Показатель	Тропонин I, нг/мл	NtproBNP пг/мл, при поступлении	Креатинин мкмоль/л, при поступлении	СРБ, мг/л, при поступлении
КИМ-1 пг/мл, при поступлении	r=0,21 p=0,022	r=0,29 p=0,031	r=0,21 p=0,015	
ИЛ-18 пг/мл, при поступлении		r=0,18 p=0,045		
МАУ мг/л, при поступлении	r=0,20 p=0,048			r=0,29 p=0,001
СКФ по СКД-EPI (на 3-и сутки госпитализации) мл/мин/1,73м ²		r= - 0,22 p=0,015		

Примечание: «r» - коэффициенты корреляции Спирмена

Обсуждение

По результатам проведенного исследования выявлено, что у большинства пациентов группы с ОПП инфаркт миокарда протекал с осложнениями. По имеющимся литературным данным при ИМпST, осложненным кардиогенным шоком с проведением ЧКВ инфаркт - зависимой артерии – ОПП, является независимым прогностическим предиктором отдаленной смертности [16, 17].

Выявлено, что в первые сутки госпитализации

уровень креатинина у пациентов обеих групп статистически значимо не различался. Но, тем не менее, уже при поступлении у пациентов с дальнейшим развитием ОПП показатель СКФ был достоверно ниже, чем у пациентов второй группы ($81,7 \pm 1,6$ и $93,0 \pm 2,08 < 0,001$), что могло быть обусловлено исходно большей частотой гемодинамических нарушений. В работе показано, что наиболее высокий уровень исследуемых биомаркеров почечного повреждения (КИМ-1 и ИЛ-18) был у пациентов

группы с ОИМ и ОПП. Повышение данных показателей у представленных пациентов обусловлено ишемическим повреждением почки с высвобождением маркеров в ранние сроки еще на доклинической стадии заболевания, тогда как статистически значимое повышение уровня креатинина наблюдалось только к 3-м суткам поступления. Таким образом, КИМ-1 и ИЛ-18 могут использоваться в ранние сроки как дополнительные маркеры для диагностики доклинической стадии острого повреждения почек. К тому же, исходя из полученных корреляционных связей, можно судить о наличии связи дисфункции почек и сердца, как взаимоусугубляющих компонентов двух патологических процессов.

Выводы

Таким образом, наряду с традиционной оценкой определения сывороточного креатинина у пациентов с ОИМ рекомендуется определение биомаркеров ОПП (КИМ-1 и ИЛ-18) в моче, для выявления наиболее ранней, доклинической стадии ОПП с целью профилактики ее развития и определения групп риска развития повторных ССС и ХБП.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Jüni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomized controlled trials. *BMJ*. 2018 Feb; 21: 360.
2. Changjiang H, Jian Q, Yuan Z, Liang Y, Puqing L, Xiaolong G. Tirofiban Combined with Fondaparinux for Post-PCI Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome and Mild Renal Insufficiency. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Dec; 73(3): 603-7.
3. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? ME Wasung, LS Chawla, M Madero. *Clin Chim Acta*. 2015 Jan.; 1(438): 350-7.
4. Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. Acute cardiovascular syndrome: Mechanisms and clinical implications. GS Thind, M Loehrke, JL Wilt. *Cleve Clin J Med*. 2018 Mar.; 85(3): 231-239.
5. Бойцов С.А., Проваторов С.И. Сердечно-сосудистые заболевания в Российской Федерации: Основные составляющие смертности и направления профилактики. *Вестник Росздравнадзора*. 2018; 5: 12–18.
6. Joannidis M, Druml W, Furni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Schetz M. Prevention of acute kidney injury and protection of renal func-

tion in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2017 Jun.; 43(6): 730-749.

7. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*. 2017; 136(4): 302-308.

8. 2020 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23(12): 143–228.

9. Zhong J., Yang HC, Fogo AB. A perspective on chronic kidney disease progression. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 312(3): F375-F384.

10. Karnati S, Seimetz M, Kleefeldt F et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Cardiovascular System: Vascular Repair and Regeneration as a Therapeutic Target. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 649-512.

11. Waikar, SS., Bonventre, JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. SS Waikar, JV Bonventre. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(3): 672-679.

12. Полушин Ю.С., Соколов Д.В. Нарушение почечной функции у пациентов в критическом состоянии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15(5): 54-64.

13. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int., (Suppl)*. 2012; 2(2): 1-164.

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

15. Geng J, Qiu Y, Qin Z, Su B. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *J Transl Med*. 2021 Mar.; 19(1): 105.

16. Hayiroğlu Mİ, Bozbeyoglu E, Yıldırım Türk Ö, Tekkeşin Aİ, Pehlivanoglu S. Effect of acute kidney injury on long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock who underwent primary percutaneous coronary intervention in a high-volume tertiary center. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2020 Jan.; 48(1): 1-9.

17. Демчук О.В., Сукманова И.А. Острая дисфункция почек - маркер неблагоприятного прогноза у пациентов с инфарктом миокарда и чрескожными коронарными вмешательствами. *Бюллетень медицинской науки*. 2022; 2(26): 19-27. DOI 10.31684/25418475_2022_2_19.

References

1. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Jüni P, Salanti G, Windecker S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomized controlled trials. *BMJ*. 2018 Feb; 21: 360.

2. Changjiang H, Jian Q, Yuan Z, Liang Y, Puqing L, Xiaolong G. Tirofiban Combined with Fondaparinux for Post-PCI Treatment of Patients with Acute Coronary Syndrome and Mild Renal Insufficiency. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Dec.; 73(3): 603-7.

3. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? ME Wasung, LS Chawla, M Madero. *Clin Chim Acta*. 2015 Jan.; 1(438): 350-7.

4. Thind GS, Loehrke M, Wilt JL. Acute cardio-renal syndrome: Mechanisms and clinical implications. GS Thind, M Loehrke, JL Wilt. *Cleve Clin J Med*. 2018 Mar.; 85(3): 231-239.

5. Boitsov S.A., Provatorov S.I. Cardiovascular diseases in the Russian Federation: The main components of mortality and directions of prevention. *Bulletin of Roszdravnadzor*. 2018; 5: 12-18.

6. Joannidis M, Druml W, Forni LG, Groeneveld ABJ, Honore PM, Hoste E, Ostermann M, Oudemans-van Straaten HM, Schetz M. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2017 Jun.; 43(6): 730-749.

7. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron*. 2017; 136(4): 302-308.

8. 2020 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2018; 23(12): 143-228.

9. Zhong J., Yang HC, Fogo AB. A perspective on chronic kidney disease progression. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2017; 312(3): F375-F384.

10. Karnati S, Seimetz M, Kleefeldt F et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and the Cardiovascular System: Vascular Repair and Regeneration as a Therapeutic Target. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 649-512.

11. Waikar, SS., Bonventre, JV. Creatinine kinetics and the definition of acute kidney injury. SS Waikar, JV Bonventre. *J Am Soc Nephrol*. 2009; 20(3): 672-679.

12. Polushin Y.S., Sokolov D.V. Renal dysfunction in patients in critical condition. *Vestnik anesthesiologii i reanimatologii*. 2018; 15(5): 54-64.

13. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int., (Suppl)*. 2012; 2(2): 1-164.

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

15. Geng J, Qiu Y, Qin Z, Su B. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis. *J Transl Med*. 2021 Mar.; 19(1): 105.

16. Hayiroğlu Mİ, Bozbeyoglu E, Yıldırım Türk Ö, Tekkeşin Aİ, Pehlivanoglu S. Effect of acute

kidney injury on long-term mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock who underwent primary percutaneous coronary intervention in a high-volume tertiary center. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2020 Jan.; 48(1): 1-9.

17. Demchuk O.V., Sukmanova I.A. Acute renal dysfunction is a marker of unfavorable prognosis in patients with myocardial infarction and percutaneous coronary interventions. *Bulletin of Medical Science*. 2022; 2(26): 19-27. DOI 10.31684/25418475_2022_2_19.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Демчук Ольга Владимировна, врач-кардиолог отделения для больных с острым коронарным синдромом, КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул 656055, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46

E-mail: demov88@bk.ru. Тел: 89609587959

<https://orcid.org/0000-0003-4870-4384>

Информация об авторах

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

E-mail: vdovinai@yandex.ru. Тел: 8(3852)508930

<https://orcid.org/0000-0002-3903-0552>

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

Contact information

Corresponding author: Olga M. Demchuk, Cardiologist, Department for Patients with Acute Coronary Syndrome, Altai Regional Cardiology Dispensary, Barnaul

656055, Altai Krai, Barnaul, Malakhova Str., 46.

E-mail: demov88@bk.ru. Tel: 89609587959

<https://orcid.org/0000-0003-4870-4384>

Author information

Irina A. Sukmanova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department for Patients with Acute Coronary Syndrome, Altai Regional Cardiology Dispensary; Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: vdovinai@yandex.ru. Tel: 8(3852)508930

<https://orcid.org/0000-0002-3903-0552>

Davyd A. Yakhontov, Dr. Sci. (Med.), Professor,
Department of Pharmacology, Clinical Pharma-
cology and Evidence-based Medicine, Novosibirsk
State Medical University. E-mail: mich99@mail.ru

Поступила в редакцию 29.10.2022

Принята к публикации 03.12.2022

Для цитирования: Демчук О.В., Сукманова
И.А., Яхонтов Д.А. Возможности ранней

диагностики повреждения почек у пациентов
с инфарктом миокарда после чрескожных
коронарных вмешательств. Бюллетень
медицинской науки. 2023; 1(29): 67-76.

Citation: Demchuk O.V., Sukmanova I.A., Yak-
hontov D.A. Early diagnosis of kidney damage in
post-pci myocardial infarction patients: possibil-
ities and challenges. Bulletin of Medical Science.
2023; 1(29): 67-76. (In Russ.)

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)

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

²Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины

Минздрава России, г. Москва

101990 г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр.3

Костюченко Л.А.¹, Мальченко Т.Д.¹, Рахмонова Ш.М.², Рахмонова Б.Х.², Субботин Е.А.¹

Резюме

В последние годы многие авторы обращают свое внимание на проблемы диагностики дисплазий соединительной ткани. Данный вид патологии характеризуется многообразием клинических проявлений, что побуждает некоторых исследователей рассматривать новые симптомы в качестве диагностических критериев дисплазии соединительной ткани. В нашем исследовании представлен анализ некоторых спирометрических показателей у пациентов молодого возраста с дисплазией соединительной ткани без соматических (в том числе бронхолегочных) заболеваний.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, гипермобильность суставов, шкала Бейтона, спирометрия.

ASSESSMENT OF EXTERNAL RESPIRATORY FUNCTION IN YOUNG INDIVIDUALS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

¹Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)

656038, Russian Federation, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave. 40

²National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow

101990, Moscow, Petroverigsky Per. 10, Bld. 3

Kostyuchenko L.A.¹, Malchenko T.D.¹, Rakhmonova Sh.M.², Rakhmonova B.H.², Subbotin E.A.¹

Abstract

The diagnosis of connective tissue dysplasia is becoming an increasingly important issue in the medical community. This condition is known for its diverse range of clinical manifestations, which has led researchers to consider new symptoms as potential diagnostic criteria. In this article, we focus on the analysis of spirometric indicators in young patients with connective tissue dysplasia who do not have any somatic or bronchopulmonary diseases.

Keywords: connective tissue dysplasia, joint hypermobility, Beighton scale, spirometry.

Введение

Актуальность данной работы состоит в том, что недифференцированная дисплазия соединительной ткани является очень распространенным состоянием и выявляется примерно у 30% населения Земли. Следовательно, проявления дисплазии в той или иной степени имеется приблизительно у каждого третьего жителя планеты. Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) – это генетически обусловленное состояние, которое представляет собой дисбаланс между основным веществом – гликозаминогликанами и волокнистыми структурами соединительной ткани, что, в конечном итоге, приводит к

дефектам формообразования различных органов и систем, а значит приводит к полиорганным поражениям и характеризуется прогрессивным течением [1, 2, 3].

Хорошо известны дифференцированные ДСТ, клиническая картина которых четко очерчена и глубоко изучена. Кроме того, большое внимание уделяется в настоящее время недифференцированным ДСТ (НДСТ), которые диагностируются в том случае, если фенотипические проявления не соответствуют полностью ни одному из известных типов дифференцированной дисплазии [1, 4].

Генерализованная гипермобильность суставов (ГМС) является характерной для части

синдромов дифференцированной дисплазии, а также определяется как ведущий признак недифференцированной ДСТ [5].

С другой стороны, патология бронхолегочного аппарата является глобальной социально-значимой проблемой на сегодняшний день. По данным литературы значительная часть пациентов с бронхиальной астмой и хроническим обструктивным бронхитом имеют проявления системной мезенхимальной и бронхолегочной дисплазии [6,7]. По данным Т.Б. Кучмаевой, опубликованным в 2008 году, у 84,7% больных с фенотипическими проявлениями НДСТ наблюдались изменения соединительнотканых структур крупных воздухоносных путей, которые были обусловлены «слабостью» трахеобронхиального дерева с нарушением вентиляционной функции в виде экспираторного стеноза трахеи и главных бронхов. Лабильность мембранозной части трахеи проявляется в ее западении в просвет дыхательных путей при выдохе и кашле. У лиц, не имеющих внешних признаков мезенхимальной дисплазии, экспираторный стеноз трахеи и главных бронхов был выявлен лишь у 11% [6, 7]. Как правило, признаки дисплазии соединительной ткани максимально выявляются у детей в подростковом возрасте и молодых людей [8]. У пациентов с синдромом НДСТ в основе таких вентиляционных нарушений как экспираторный стеноз трахеи и проксимальных бронхов, вероятнее всего, является нарушение баланса между фиброзными и эластическими структурами, а также частично мышечного каркаса, что может приводить к атрофическим и даже дегенеративным изменениям стенки трахеи и крупных бронхов. В результате вышеуказанного патофизиологического механизма, может быть существенное снижение устойчивости стенки крупных воздухоносных путей к увеличивающемуся на выдохе внутригрудному давлению. В свою очередь, указанные патофизиологические нарушения могут сопровождаться изменением вентиляционной функции легких, а также могут быть фактором риска в развитии воспалительных заболеваний бронхолегочной системы.

Кроме того, в литературе имеются данные об изменениях в структуре ткани легких, полученные при проведении компьютерной томографии легких у лиц, имеющих дисплазию соединительной ткани. В статье представлены результаты обследования 50 лиц молодого возраста с признаками дисплазии соединительной ткани, не имеющих острой или хронической бронхолегочной патологии, которым была проведена КТ легких, в результате были выявлены субплевральные апикальные

буллы и блебы (16%), перибронхиальный фиброз (40%), локальный фиброз (18%) [9]. Наиболее распространенным и более доступным методом исследования функции внешнего дыхания является спирометрия.

Статистические исследования, проведенные нами ранее, указывают на то, что у лиц с НДСТ чаще бывают респираторные заболевания, причем длительно беспокоит кашель, плохо поддающийся терапии [10, 11]. Так как дисплазия носит системный характер, это опосредованно может влиять на реактивность дыхательных путей [11]. В литературе представлены исследования респираторной системы у лиц с НДСТ. Эти данные проведены преимущественно у пациентов, имеющих различные хронические заболевания легких, что создает трудности в интерпретации результатов обследования и не дает возможности отграничить проявления НДСТ от вторичных изменений, связанных с определенным заболеванием легких [9]. Для решения этого вопроса целесообразно обследовать однородную выборку лиц молодого возраста, не имеющих клинической манифестации патологии легких.

Цель исследования

Проведение и анализ спирометрического исследования у молодых людей, не имеющих преморбидного фона и заболеваний бронхолегочной системы, но имеющих фенотипические проявления НДСТ.

Материалы и методы

В исследование было включено 124 человека молодого возраста (17-18 лет) без фенотипических признаков заболеваний, обучающихся в ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России. Все участвующие в исследовании прошли диспансеризацию, по результатам которой было выявлено отсутствие соматической патологии, в том числе бронхолегочных заболеваний.

Критериями включения в исследование служили: отсутствие соматической патологии, в том числе бронхолегочных заболеваний; неупотребление табачных изделий.

Критериями исключения служили: наличие соматической патологии; потребление табачных изделий (текущее и в анамнезе).

Каждый участник исследования дал добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Синдром НДСТ выставлялся по наличию ГМС, как одного из самых диагностически ценных и информативных признаков в диагностике указанного состояния, согласно клинических рекомендаций РНМОТ «Дисплазии соединительной ткани»,

утвержденных на XII Национальном конгрессе терапевтов 22-24 ноября 2017 года. Степень

гипермобильности суставов определялась с помощью теста Бейтона [5] (табл. 1).

Таблица 1

Определение гипермобильности суставов по критериям Бейтона

1. Пассивное сгибание пястно-фалангового сустава 5-го пальца в обе стороны.
2. Пассивное сгибание 1-го пальца в сторону предплечья при сгибании в лучезапястном суставе.
3. Переразгибание локтевого сустава свыше 10 град.
4. Переразгибание коленного сустава свыше 10 град.
5. Наклон вперед при фиксированных коленных суставах, при этом ладони достигают пола.

В результате проведенного тестирования по шкале Бейтона пациенты были разделены на 2 группы: в основную группу вошли 92 пациента с признаками НДСТ (76 лиц женского и 16 - мужского пола). Контрольная группа состояла из 32 человек (25 лиц женского и 7 – мужского пола), в которой признаков НДСТ не было выявлено.

Спирометрическое исследование для оценки вентиляционной функции легких выполнено при помощи спирографа СМП-21/01-“Р-Д”. Исследование проводилось по стандартной методике с оценкой емкостных и скоростных показателей спирометрии [12]. Всем испытуемым был проведен тест с бронхолитиком, в качестве бронходилататора использовался сальбутамол в дозе 400 мг, по стандартной методике [12].

Согласно рекомендациям, прирост $ОФВ_1$ (объем форсированного выдоха за 1 сек) более чем на $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл относительно исходных значений после ингаляции бронхолитика принято считать положительным [12].

При отсутствии достоверных изменений $ОФВ_1$ после ингаляции сальбутамола, тест с бронхолитиком считали отрицательным.

При достоверном снижении $ОФВ_1$ после ингаляции сальбутамола относительно исходных значений реакция была расценена как парадоксальная.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программного пакета Statistica 10.0 Rus (StatSoft, США). Для сравнения средних величин при нормальном распределении был использован критерий Стьюдента. При проверке нулевой гипотезы уровень статистической значимости считали равным 0,05.

Результаты

В таблице 2 представлены показатели функции внешнего дыхания при проведении спирографии до ингаляции сальбутамола у пациентов с ДСТ и отсутствием ДСТ.

Таблица 2

Исходные данные спирометрического исследования до применения бронхолитика в основной и контрольной группах

Показатели функции внешнего дыхания	M $\pm$ SD		
	Основная группа (n=92)	Контрольная группа (n=32)	P
ЖЕЛ, % от должн.	84,2 $\pm$ 7,6	96,1 $\pm$ 4,6	0,15
ФЖЕЛ, % от должн.	81,5 $\pm$ 8,9	98,1 $\pm$ 4,0	0,11
$ОФВ_{1'}$, % от должн.	87,1 $\pm$ 6,3	105,7 $\pm$ 6,7	0,05
ПОС, % от должн.	74,5 $\pm$ 6,8	81,8 $\pm$ 4,3	0,42
$МОС_{25'}$, % от должн.	72,2 $\pm$ 8,7	82,6 $\pm$ 5,9	0,33
$МОС_{50'}$, % от должн.	84,3 $\pm$ 8,5	91,7 $\pm$ 10,3	0,61
$МОС_{75'}$, % от должн.	87,6 $\pm$ 9,5	99,5 $\pm$ 10,9	0,43

В основной и контрольной группах данные спирометрического исследования достоверно не отличались от должных величин, хотя в основной группе спирометрические показатели были более низкими, чем в контрольной группе.

В результате проведения бронхолитического теста пациенты основной группы были поделены ещё на три подгруппы в зависимости от типа реакции на бронхолитик. Большинство пациентов (60 человек) продемонстрировали отрицательный результат после ингаляции сальбутамола. У 24

пациентов был выявлен достоверный прирост $ОФВ_1$ по сравнению с исходной величиной и результат бронхолитического теста был расценен как положительный. 9 человек продемонстрировали парадоксальный ответ на адrenomиметик. В контрольной группе бронхолитическая проба была отрицательной.

Результаты бронходилатационной пробы представлены в таблицах 3, 4. Поскольку результаты теста с сальбутамолом в 1 подгруппе достоверно не различались, в таблице они не приведены.

Таблица 3

Данные спирометрического исследования у пациентов с НДСТ с положительной реакцией на сальбутамола

Показатели	Подгруппа 2 (n=24) M±SD			Контрольная группа (n=32) M±SD		
	До ингаляции	После ингаляции	P1	До ингаляции	После ингаляции	P2
ЖЕЛ, % от должн.	74,6±7,8	80,6±8,3	0,62	96,1 ± 4,6	87,0±8,4	0,34
ФЖЕЛ, % от должн.	78,1±7,7	86,9±12,8	0,64	98,1±4,0	98,3 ± 5,3	0,92
ОФВ ₁ , % от должн.	73,9±7,0	93,9 ±5,6	0,05	105,7±6,2	107,2±5,4	0,81
ПОС, % от должн.	72,3±5,9	87,0± 4,3	0,05	81,8 ± 4,3	80,9 ±11,5	0,91
МОС _{25'} , % от должн.	77,6 ±6,0	92,4±5,4	0,07	82,6 ±5,9	81,7 ±4,1	0,94
МОС _{50'} , % от должн.	77,4±9,9	82,8± 5,1	0,61	91,7±10,3	103,5±5,4	0,31
МОС _{75'} , % от должн.	82,0±8,4	86,4±7,5	0,73	99,6±10,9	107,2±8,1	0,62

Примечание: P1 — статистическая значимость изменений средних показателей до и после ингаляции в подгруппе 2; P2 - статистическая значимость изменений средних показателей до и после ингаляции в контрольной группе.

Во 2 подгруппе спустя 15-20 минут после ингаляции препарата наблюдался достоверный прирост $ОФВ_1$ по отношению к исходным данным, более чем на $\geq 12\%$ и ≥ 200 мл, а также других показателей функции внешнего дыхания (табл. 3), что, вероятно, указывает на наличие адренергического дисбаланса. После ингаляции сальбутамола положительные результаты отмечены у 26% (n=24) лиц с НДСТ. Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что несмотря на нормальные показатели бронхиальной проходимости до ингаляции бронхолитика в данной подгруппе имеются признаки скрытой обструкции дыхательных путей, вероятно, за счет бронхоспазма адренергического происхождения.

В 3 подгруппе наблюдалось снижение $ОФВ_1$ (табл. 4) после ингаляции сальбутамола – парадоксальный результат. Подобную

парадоксальную реакцию на адrenomиметик обнаружила Т.Б. Кучмаева у пациентов пульмонологического отделения с экспираторным стенозом и дисфункцией бронхолегочной дисплазией. Патофизиологический механизм такой реакции у пациентов с синдромом НДСТ на бронхолитик не вполне ясен. Однако, стимуляция адренорецепторов гладких мышц бронхов закономерно приводит к расслаблению мышечных волокон и, тем самым, улучшается бронхиальная проходимость.

При этом, по мнению Т.Б. Кучмаевой, «трахея и крупные бронхи начинают противостоять усилившемуся потоку воздуха, что в случае слабости соединительной ткани приводит к пролапсу мембранозной части трахеи и главных бронхов» [6, 7]. Данное явление требует дальнейшего изучения.

Таблица 4

Данные спирометрического исследования у пациентов с НДСТ с парадоксальным результатом пробы на сальбутамол

Показатели	Подгруппа 3 (n=9) M±SD			Контрольная группа (n=32) M±SD		
	До ингаляции	После ингаляции	P1	До ингаляции	После ингаляции	P2
ЖЕЛ, % от должн.	81,5±4,0	76,7 ±4,3	0,14	96,1 ± 4,6	87,0±8,4	0,34
ФЖЕЛ, % от должн.	82,6 ±3,5	80,1 ±4,2	0,11	98,1±4,0	98,3 ± 5,3	0,92
ОФВ ₁ , % от должн.	86,9 ±4,3	71,9 ±4,3	0,05	105,7±6,2	107,2±5,4	0,81
ПОС, % от должн.	73,3±4,0	64,7± 4,4	0,05	81,8 ± 4,3	80,9 ±11,5	0,91
МОС _{25'} , % от должн.	74,8 ±4,6	70,1 ±2,4	0,12	82,6 ±5,9	81,7 ±4,1	0,94
МОС _{50'} , % от должн.	85,5 ±4,8	80,7 ± 5,7	0,62	91,7±10,3	103,5±5,4	0,31
МОС _{75'} , % от должн.	89,3±7,6	84,6±11,2	0,07	99,6±10,9	107,2±8,1	0,62

Примечание: P1 — статистическая значимость изменений средних показателей до и после ингаляции в подгруппе 2; P2 - статистическая значимость изменений средних показателей до и после ингаляции в контрольной группе.

Кашель при экспираторном стенозе устойчив к традиционной терапии. Возможно, адrenomиметики не эффективны при такой патологии у лиц, имеющих НДСТ.

Таким образом, лица с мезенхимальной дисплазией разнонаправленно реагируют на адrenomиметик. Вышеизложенные результаты позволяют объяснить положительный эффект или его отсутствие от бронхолитической терапии.

При обследовании лиц с НДСТ, было выявлено, что у 26,6 процентов пациентов имеется измененная бронхиальная реактивность. Данный факт может косвенно свидетельствовать о том, что у лиц с внешними проявлениями дисплазии в виде гипермобильности суставов имеется бронхолегочная дисплазия, которая, в свою очередь, может являться предрасполагающим фактором для развития воспалительных и бронхообструктивных заболеваний.

Заключение

1. У 19,3 процентов пациентов молодого возраста с ДСТ без бронхолегочной патологии имеется скрытая бронхиальная обструкция, что подтверждается приростом ОФВ₁.

2. У 26,6 процентов пациентов молодого возраста с ДСТ наблюдается измененная бронхиальная реактивность (положительная и парадоксальная реакции на бронхолитик), что следует учитывать при интерпретации данных спирометрии.

3. У лиц с синдромом НДСТ нельзя исключить изменения в структуре соединительной ткани трахеобронхиального дерева, что может быть фактором риска для последующих заболеваний бронхолегочной системы.

4. По результатам ранее проведенного нами исследования [10, 11], у пациентов с фенотипическими проявлениями НДСТ было выявлено, что респираторные инфекции у данной категории лиц молодого возраста встречаются чаще и сопровождаются более длительным периодом своеобразного битонального, устойчивого к традиционной терапии кашля [7]. У лиц с жалобами на длительный битональный кашель необходимо обращать внимание на внешние признаки синдрома НДСТ и проводить спирометрию с применением бронхолитической пробы. При терапии заболеваний, сопровождающихся патологией воздухоносных путей, следует учитывать наличие дисплазии соединительнотканых структур трахеи и бронхов.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Российское научное медицинское общество. Клинические рекомендации. Дисплазии соединительной ткани. (22-24.11.2017 г.).

2. Национальные рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11(1): 2-76.

3. Ахметжанова Д.О., Иванова Р.А. Системный подход в лечении недифференцированной дисплазии соединительной ткани на фоне снижения минеральной плотности костной ткани у детей. Бюллетень медицинской науки. 2021;4(24): 46-53. DOI 10.31684/25418475-2021-4-46.

4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Санкт-Петербург: ЭЛБИ, 2009; 714.

5. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet 1998; 77(1): 31-7.

6. Кучмаева Т.Б., Филипенко П.С. Особенности клинического течения экспираторного стеноза трахеи и главных бронхов у больных с синдромом недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Медицинский вестник северного Кавказа. 2008; 34-39.

7. Кучмаева Т.Б., Филипенко П.С., Попов П.С. Клиническая картина экспираторного стеноза трахеи и его влияние на прогрессирование бронхолегочной патологии. Клиническая медицина. 2006; 9(84): 22-24.

8. Гланц С., Боровиков В.П., Попов П.С. Медико-биологическая статистика. 2001; 656 с.

9. Вершинина М.В., Скрипкин Д.А., Нечаева Г.И. Компьютерная томография высокого разрешения в диагностике патологии легких при дисплазии соединительной ткани. Пульмонология. 2013; 2: 46-51.

10. Рахмонова Ш.М., Белоус А.О., Нечаева Г.И. Иммунный статус лиц с дисплазией соединительной ткани. Ростовский научный журнал. 2018; 3: 32-41.

11. Рахмонова Ш.М., Белоус А.О., Нечаева Г.И. Частота респираторных инфекций у пациентов с дисплазией соединительной ткани. Сборник тезисов и докладов III Международной научной конференции «Наука будущего». 2019; 88.

12. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российское респираторное общество. Методическое руководство по спирометрии. 2021.

References

1. Russian Scientific Medical Society. Clinical recommendations. Connective tissue dysplasia. (22-24.11.2017).

2. National recommendations of the Russian Scientific Medical Society of Therapists on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2016; 11(1): 2-76.

3. Akhmetzhanova D.O., Ivanova R.L. A systematic approach in the treatment of undifferentiated connective tissue dysplasia against the background of a decrease in bone mineral density in children. Bulletin of Medical Science. 2021; 4(24): 46-53.

4. Kadurina T.I., Gorbunova V.N. Connective tissue dysplasia. Saint Petersburg: ALBI, 2009; 714.

5. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B. et al. Ehlers-Danlos syndrome: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am J Med Genet 1998; 77(1): 31-7.

6. Kuchmaeva T.B., Filipenko P.S. Features of the clinical course of expiratory stenosis of the trachea and main bronchi in patients with undifferentiated connective tissue dysplasia syndrome. Medical Bulletin of the North Caucasus. 2008; 34-39.

7. Kuchmaeva T.B., Filipenko P.S., Popov P.S. Clinical picture of expiratory tracheal stenosis and its effect on the progression of bronchopulmonary pathology. Clinical medicine. 2006; 9(84): 22-24.

8. Glants S., Borovikov V.P., Popov P.S. Medical and biological statistics. 2001; 656 p.

9. Vershinina M.V., Skripkin D.A., Nechaeva G.I. High-resolution computed tomography in the diagnosis of lung pathology in connective tissue dysplasia. Pulmonology. 2013; 2: 46-51.

10. Rakhmonova Sh.M., Belous A.O., Nechaeva G.I. Immune status of persons with connective tissue dysplasia. Rostov Scientific Journal. 2018; 3: 32-41.

11. Rakhmonova Sh.M., Belous A.O., Nechaeva G.I. Frequency of respiratory infections in patients with connective tissue dysplasia. Collection of abstracts and reports of the III International Scientific Conference "Science of the Future". 2019; 88.

12. Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Respiratory Society. Methodological guideline on spirometry. 2021.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Мальченко Татьяна Дмитриевна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40.

E-mail: mirage_barnaul@bk.ru Тел.: 89236458077

Информация об авторах

Костюченко Лилия Альбертовна, к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии, АГМУ, г. Барнаул.

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. E-mail: lilya.kostyuchenko@mail.ru.

Рахмонова Шахло Мухаммаджусуфовна, клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ ТМП» МЗ РФ, г. Москва.

101990, г. Москва, Петроверигский пер., 10.

Рахмонова Бахтинисо Хадятуллоевна,
клинический ординатор ФГБУ «НМИЦ ТМП»
МЗ РФ, г. Москва.
101990, г. Москва, Петроверигский переулок, 10.

Субботин Евгений Александрович, к.м.н.,
доцент кафедры физики и информатики,
АГМУ, Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, 40. E-mail:
subbotin70@bk.ru.

Contact information

Corresponding author: Tatiana D. Malchenko,
Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department
of Pathological Physiology, Altai State Medical
University, Barnaul.
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave. 40
E-mail: mirage_barnaul@bk.ru Tel.: 89236458077

Author information

Liliya A. Kostyuchenko, Cand. Sci. (Med.), Associ-
ate Professor, Department of Pathological Physi-
ology, ASMU, Barnaul.
656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave. 40.
E-mail: lilya.kostyuchenko@mail.ru.

Shahlo M. Rakhmonova, Clinical Resident,
National Medical Research Center for Therapy and
Preventive Medicine, Moscow.

101990, RF, Moscow, Petroverigsky Per. 10

Bakhtiniso H. Rakhmonova, Clinical Resident,
National Medical Research Center for Therapy and
Preventive Medicine, Moscow.
101990, RF, Moscow, Petroverigsky Per. 10

Evgeny A. Subbotin, Cand. Sci. (Med.), Associate
Professor, Department of Physics and Informatics,
ASMU, Barnaul.
656038, RF, Barnaul, Lenina Ave. 40. E-mail: subbo-
tin70@bk.ru

Поступила в редакцию 27.11.2022

Принята к публикации 14.02.2023

Для цитирования: Костюченко Л.А.,
Мальченко Т.Д., Рахмонова Ш.М., Рахмонова
Б.Х., Субботин Е.А. Оценка функции
внешнего дыхания у лиц молодого возраста
с недифференцированной дисплазией
соединительной ткани. Бюллетень медицинской
науки. 2023; 1(29): 77-83.

Citation: Kostyuchenko L.A., Malchenko T.D.,
Rakhmonova Sh.M., Rakhmonova B.H., Subbotin
E.A. Assessment of external respiratory function in
young individuals with undifferentiated connec-
tive tissue dysplasia. Bulletin of Medical Science.
2023; 1(29): 77-83. (In Russ.)

ВЛИЯНИЕ СУХОГО ЭКСТРАКТА ПАЖИТНИКА СЕННОГО НА ЭКСКРЕТОРНУЮ ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У КРЫС

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

Жариков А.Ю., Белокуров С.С.

Резюме

Спиронолактон – широко применяемый диуретик с большим количеством побочных эффектов. В этой связи имеет актуальность разработка новых диуретических средств-аналогов спиронолактона с существенно меньшим спектром побочных влияний на организм человека. В растении пажитник сенной содержится диосгенин – соединение из группы стероидных сапонинов, по структуре близкое к структуре спиронолактона. Вероятно, диосгенин может блокировать альдостероновые рецепторы, уменьшая реабсорбцию ионов Na^+ и вызывая тем самым мочегонное действие.

Цель исследования: изучить влияние сухого экстракта из семян пажитника сенного на экскреторную функцию почек у крыс.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 30 крысах-самцах сток Wistar, разделенных на 3 группы: контрольная группа (крысы 10 дней находились в индивидуальных клетках без введения препаратов), подопытная группа (в течение 10 дней крысам ежедневно внутрижелудочно через зонд вводился сухой экстракт из семян пажитника сенного в дозе 100 мг/кг), группа сравнения (в течение 10 дней крысам внутрижелудочно через зонд ежедневно вводился спиронолактон в дозе 100 мг/кг). В ходе эксперимента на протяжении 10 дней ежедневно производился сбор суточной мочи, измерялся уровень диуреза, экскреции ионов натрия и экскреции креатинина.

Результаты и обсуждение. Сухой экстракт из семян пажитника сенного при 10-дневном введении оказывал существенное влияние на экскреторную функцию почек: увеличение диуреза на 60%, увеличение почечной экскреции ионов натрия в 1,7 раза, увеличение почечной экскреции креатинина на 39%. Препарат сравнения спиронолактон в целом оказал схожее, но менее выраженное влияние на экскреторную функцию почек: диурез увеличился на 30%, почечная экскреция натрия – в 1,6 раза, почечная экскреция креатинина – на 24%. Пажитник сенной содержит диосгенин (агликон стероидного сапониона диосцина), который по химической структуре близок к структуре спиронолактона, в связи с чем предположительно также может блокировать альдостероновые рецепторы. Кроме того, дополнительный вклад в увеличение диуреза, вероятно, внесло увеличение скорости клубочковой фильтрации, о чем свидетельствовало увеличение на 39% почечной экскреции креатинина под действием сухого экстракта из семян пажитника сенного.

Заключение. Сухой экстракт из семян пажитника сенного оказывает мочегонное действие, в основе которого – ингибирование реабсорбции ионов натрия и увеличение скорости клубочковой фильтрации. На основе изученного экстракта возможна разработка нового лекарственного диуретического средства-аналога спиронолактона.

Ключевые слова: сухой экстракт из семян пажитника, диосгенин, спиронолактон, экскреторная функция почек.

THE IMPACT OF DRY FENUGREEK EXTRACT ON RENAL EXCRETORY FUNCTION IN RATS

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

Zharikov A.Yu., Belokurov S.S.

Abstract

Introduction. Spironolactone is a diuretic commonly used but with significant side effects. Developing new diuretic analogs with a reduced range of side effects is essential. The fenugreek plant contains diosgenin, which has a similar structure to spironolactone, and may block aldosterone receptors, resulting in a diuretic effect.

Purpose. The study aimed to investigate the impact of a dry extract from hay fenugreek seeds on the excretory function of the kidneys in rats.

Materials and methods. The experiment involved 30 male Wistar rats divided into three groups: control, exper-

imental, and comparison group. The experimental group received daily intragastric dry extract of fenugreek seeds, and the comparison group received spironolactone. Daily urine was collected for 10 days, and diuresis, sodium ion excretion, and creatinine excretion were measured.

Results. The dry extract from hay fenugreek seeds significantly influenced the excretory function of the kidneys, increasing diuresis by 60%, renal excretion of sodium ions by 1.7 times, and renal excretion of creatinine by 39%. Spironolactone had a similar, but less pronounced effect. Fenugreek contains diosgenin, chemically similar to spironolactone, and presumably blocking aldosterone receptors. Additionally, the increase in diuresis may have been due to an increase in the glomerular filtration rate.

Conclusion. Dry extract of fenugreek seeds has a diuretic effect based on inhibiting sodium ion reabsorption and increasing the glomerular filtration rate. It has potential for developing a new diuretic analog of spironolactone with reduced side effects.

Keywords: dry extract from fenugreek seeds, diosgenin, spironolactone, and excretory function of the kidneys.

Введение

Одним из наиболее эффективных и часто применяемых мочегонных препаратов является антагонист альдостерона спиронолактон. Мочегонное действие, возникающее в результате нарушения реабсорбции ионов натрия в дистальных канальцах почек при одновременном сохранении в организме ионов калия, открывает широкие возможности его практического использования [1]. Вместе с тем, до сих пор существуют нерешенные проблемы в области применения спиронолактона. Главным образом это выражается в большом количестве

побочных эффектов [1,2]. В этой связи сохраняется высокая актуальность разработки новых диуретических средств-аналогов спиронолактона с существенно меньшим спектром побочных влияний на организм человека.

В контексте разработки малотоксичного аналога спиронолактона интерес представляют биологически активные вещества, содержащиеся в растении пажитник сенной, а именно – диосгенин [3]. Это соединение из группы стероидных сапонинов, по структуре близкое к структуре спиронолактона (рис. 1).

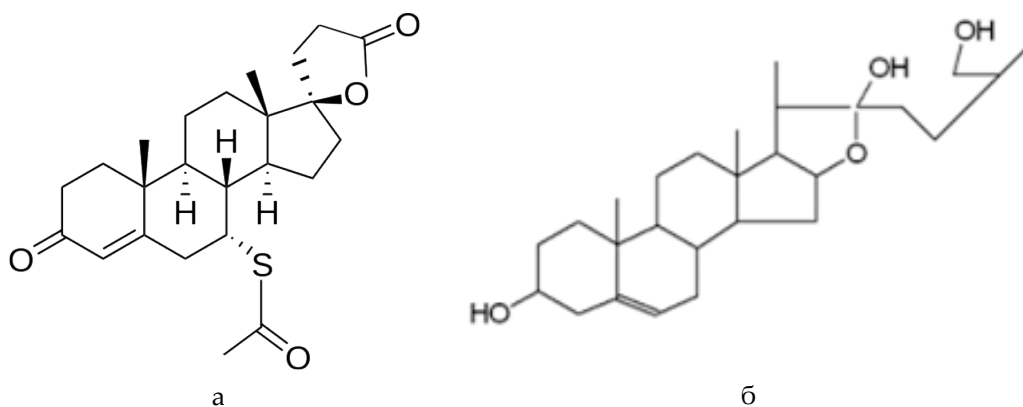


Рисунок 1. Структура спиронолактона и диосгенина
а) спиронолактон; б) диосгенин

В этой связи возникло предположение, что диосгенин может блокировать альдостероновые рецепторы, уменьшая реабсорбцию ионов Na^+ и вызывая тем самым мочегонное действие. Отметим также, что растительные диуретики обычно увеличивают скорость клубочковой фильтрации, что может внести дополнительный вклад в увеличение диуреза.

Цель исследования: изучить влияние сухого экстракта из семян пажитника сенного на экскреторную функцию почек у крыс.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 30 крысах-самцах сток Wistar массой тела 180-220 г. 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 23.08.2010 г. №708 г. и требованиям Федерального закона «О защите животных от жестокого обращения» от 01.09.1997 г.

На протяжении всего эксперимента крысы находились в индивидуальных метаболических клетках, приспособленных для сбора мочи, в условиях свободного потребления воды и пищи. Для кормления крыс использовался

стандартный лабораторный рацион.

Животные были разделены на 3 экспериментальные группы по 10 особей в каждой группе. В контрольной группе крысы 10 дней находились в индивидуальных клетках без введения препаратов. В подопытной группе в течение 10 дней крысам ежедневно внутрижелудочно через зонд вводился сухой экстракт из семян пажитника сенного в дозе 100 мг/кг в 1 мл крахмальной слизи. В группе сравнения в течение 10 дней крысам внутрижелудочно через зонд ежедневно вводился спиронолактон в дозе 100 мг/кг в 1 мл крахмальной слизи.

Сухой экстракт из семян пажитника сенного был получен методом этанольной экстракции 60%-м этиловым спиртом с последующей СВЧ-сушкой в тонком слое.

В ходе эксперимента на протяжении 10 дней ежедневно производился сбор суточной мочи, измерялся уровень диуреза, экскреции ионов натрия и экскреции креатинина.

Натрий в моче определялся ферментативным методом с помощью активности натрий зависимой β -галактозидазы с использованием в качестве субстрата О-нитрофенил- β -D-галактопиранозы (ONPG). Определение проводили с использованием стандартного набора реагентов «НАТРИЙ ДДС» (производитель АО ДИАКОН-ДС, Россия) на автоматическом биохимическом анализаторе DIRUI CS-T 240 (производитель Dirui Industrial Co, Ltd, Китай).

Определение креатинина в моче основывалось на реакции Яффе, заключающейся в образовании окрашенного комплексного соединения с пикриновой кислотой в щелочной среде. Определение проводили с

использованием стандартного набора реагентов «КРЕАТИНИН ДиаС» (производитель АО ДИАКОН-ДС, Россия) на автоматическом биохимическом анализаторе DIRUI CS-T 240 (производитель Dirui Industrial Co, Ltd, Китай).

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 [4].

Результаты и обсуждение

Проведенные эксперименты показали, что в контрольной группе, включавшую интактных крыс, уровень диуреза в течение всех 10 дней эксперимента был стабильным, находясь в диапазоне от 6,5 (6,3;6,6) мл/сутки до 6,8 (6,4;7,2) мл/сутки (рис. 2).

На этом фоне в подопытной группе, где крысам вводился сухой экстракт из семян пажитника сенного, наблюдался последовательный рост величины суточного диуреза (рис. 2). В первый день она равнялась 7,0 (6,8;7,1) мл/сутки, во второй – 7,3 (6,9;7,4) мл/сутки, в третий – 8,3 (8,1;8,6) мл/сутки, в четвертый – 9,9 (9,3;10,3) мл/сутки, в пятый – 10,9 (10,8;11,2) мл/сутки, в шестой – 11,1 (10,7;11,3) мл/сутки, в седьмой – 11,1 (10,9;11,3) мл/сутки, в восьмой – 11,1 (10,9;11,2) мл/сутки, в девятый – 11,2 (11,0;11,3) мл/сутки, в десятый – 11,2 (11,0;11,3) мл/сутки. Рост уровня диуреза за 10 дней эксперимента составил 60%.

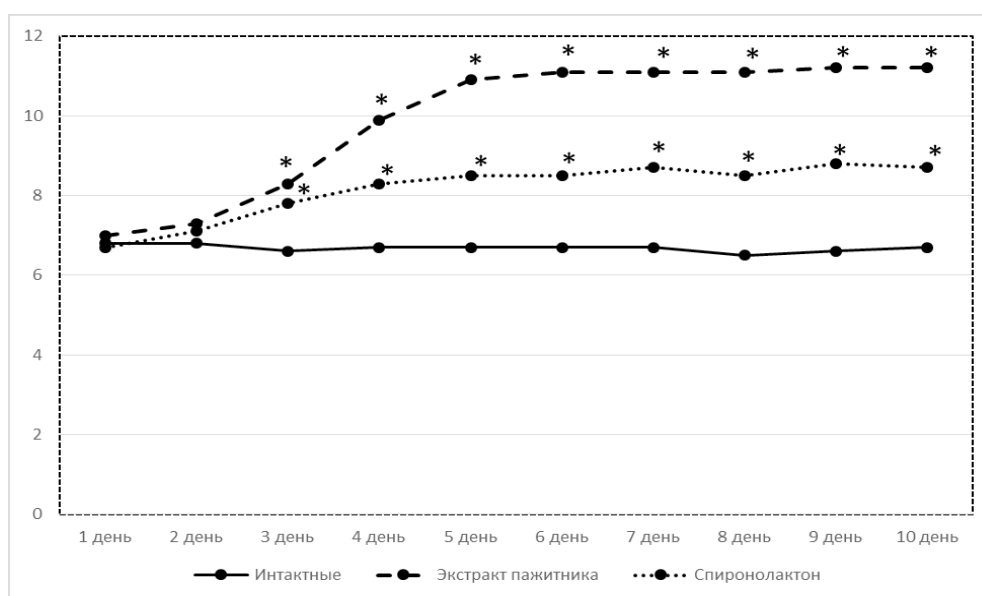


Рисунок 2. Сравнительная динамика уровня диуреза у крыс экспериментальных групп

Примечание: * - статистически значимо в сравнении с первым днем ($p < 0,001$)

В группе сравнения, где крысам вводился спиронолактон, также наблюдался рост величины суточного диуреза, что было ожидаемо и хорошо согласуется с известными фармакологическими свойствами препарата (рис. 2). В первый день диурез составил 6,7 (6,3;6,9) мл/сутки, во второй – 7,1 (6,8;7,4) мл/сутки, в третий – 7,8 (7,6;7,9) мл/сутки, в четвертый – 8,3 (7,9;8,6) мл/сутки, в пятый – 8,5 (7,8;9,2) мл/сутки, в шестой – 8,5 (8,2;8,8) мл/сутки, в седьмой – 8,7 (8,3;9,0) мл/сутки, в восьмой – 8,5 (8,4;8,7) мл/сутки, в девятый – 8,8 (8,7;8,9) мл/сутки, в десятый – 8,7 (8,4;9,0) мл/сутки. Рост уровня диуреза за 10 дней эксперимента составил 30%.

Таким образом установлено, что курсовое применение сухого экстракта из семян пажитника сенного сопровождалось последовательным увеличением мочеотделения. Аналогичная динамика суточного диуреза имела место в группе сравнения, в которой вводился спиронолактон. Однако усиление диуреза в этой группе было менее выражено, чем в подопытной группе.

Результаты определения уровня почечной экскреции ионов натрия у крыс экспериментальных групп представлены в таблице 1.

Таблица 1
Показатели почечной экскреции ионов натрия у крыс экспериментальных групп

	Экскреция Na ⁺ (мкмоль/сутки)		
	Контрольная группа	Подопытная группа	Группа сравнения
1 день	32,0 (29,0;39,0)	156,0 (144,0;159,0)	123,5 (117,0;143,0)
2 день	30,5 (29,0;32,0)	170,5* (169,0;172,0)	136,5* (135,0;139,0)
3 день	29,0 (25,0;32,0)	209,5* (207,0;213,0)	153,0* (148,0;159,0)
4 день	29,0 (26,0;33,0)	222,0* (220,0;223,0)	162,5* (160,0;164,0)
5 день	29,5 (25,0;34,0)	244,5* (235,0;249,0)	172,0* (165,0;177,0)
6 день	32,0 (29,0;33,0)	247,5* (245,0;249,0)	173,5* (172,0;175,0)
7 день	34,0 (32,0;37,0)	248,5 (244,0;261,0)	176,5 (169,0;193,0)
8 день	32,0 (30,0;33,0)	254,5* (253,0;256,0)	184,5* (182,0;188,0)
9 день	30,5 (29,0;33,0)	258,0* (255,0;259,0)	191,0* (189,0;193,0)
10 день	30,0 (29,0;33,0)	257,5* (251,0;266,0)	199,5* (194,0;203,0)

Примечание: * - статистически значимо в сравнении с первым днем (p<0,001)

Оказалось, что в контрольной группе экскреция ионов натрия на протяжении всего эксперимента находилась в целом на одном уровне, не претерпевая существенных изменений (диапазон колебаний – 29,0-34,0 мкмоль/сутки).

В подопытной группе была зафиксирована иная картина – величина экскреции натрия с мочой последовательно увеличивалась, достигая максимума к 9-10 дням периода наблюдений, когда она превышала уровень 1-го дня в 1,7 раза (табл. 1).

Аналогичная в целом картина характеризовала динамику натрийуреза в

группе сравнения. Было установлено, что при десятидневном введении спиронолактона величина почечной экскреции натрия последовательно возрастала. Максимальное значение было зафиксировано на 10-й день. За время опыта величина описываемого показателя увеличилась в 1,6 раза, что практически полностью соответствует динамике в подопытной группе.

Таким образом, в результате проведенных экспериментов установлено, что длительное применение сухого экстракта из семян пажитника сенного вызывает статистически значимое увеличение экскреции натрия с

мочой – в 1,7 раза. Аналогичная картина наблюдалась в группе сравнения – рост в 1,6 раза. Это указывает на то, что биологически активные вещества, содержащиеся в сухом экстракте из семян пажитника, имея сходство в структуре с молекулой спиронолактона, могут блокировать альдостероновые рецепторы и снижать реабсорбцию ионов натрия в дистальных каналах.

Результаты определения уровня экскреции креатинина с мочой показали, что в контрольной

группе выделение креатинина оставалось в целом стабильным на протяжении 10 дней периода наблюдений (диапазон колебаний – 39,5-45,5 мкмоль/сутки) (табл. 2).

В условиях 10-дневного введения сухого экстракта из семян пажитника сеного почечная экскреция креатинина последовательно увеличивалась, и на 10-й день она была статистически значимо выше уровня 1-го дня на 39%.

Таблица 2

Показатели почечной экскреции креатинина
у крыс экспериментальных групп

	Экскреция креатинина (мкмоль/сутки)		
	Контрольная группа	Подопытная группа	Группа сравнения
1 день	43,5 (39,0;49,0)	49,0 (47,0;59,0)	48,0 (39,0;53,0)
2 день	40,5 (39,0;43,0)	53,0 (52,0;54,0)	47,0 (46,0;48,0)
3 день	45,5 (42,0;47,0)	53,5 (47,0;61,0)	48,0 (47,0;58,0)
4 день	41,5 (40,0;44,0)	55,0* (53,0;56,0)	51,5 (50,0;53,0)
5 день	43,5 (39,0;48,0)	57,0 (54,0;59,0)	53,0 (47,0;58,0)
6 день	41,0 (39,0;43,0)	60,0* (59,0;62,0)	51,5 (50,0;53,0)
7 день	39,5 (38,0;42,0)	63,5* (59,0;66,0)	56,0* (49,0;62,0)
8 день	42,0 (40,0;44,0)	66,0* (64,0;67,0)	56,5* (54,0;59,0)
9 день	40,0 (39,0;42,0)	66,5* (65,0;69,0)	56,5* (55,0;59,0)
10 день	42,0 (39,0;44,0)	68,0* (62,0;75,0)	59,5* (55,0;61,0)

Примечание: * - статистически значимо в сравнении с первым днем ($p < 0,05$)

При этом в группе сравнения, где вводился спиронолактон, также наблюдался рост почечной экскреции креатинина, который, однако был менее выражен, чем в подопытной группе – «лишь» на 24%. При этом статистически значимые различия с начальными значениями в подопытной группе фиксировались с 3-го дня, тогда как в группе сравнения таковые стали наблюдаться только с 7-го дня.

Таким образом, в результате проведенных экспериментов установлено, что длительное применение сухого экстракта из семян пажитника сеного сопровождается существенным ростом почечной экскреции креатинина.

Суммируя вышеизложенное, отметим, что сухой экстракт из семян пажитника сеного при 10-дневном введении оказывает существенное влияние на экскреторную функцию почек: увеличивает диурез на 60%, увеличивает почечную экскрецию ионов натрия в 1,7 раза, увеличивает почечную экскрецию креатинина на 39%.

Препарат сравнения спиронолактон в целом оказал схожее влияние на экскреторную функцию почек, но эти изменения были менее выражены: диурез увеличился на 30%, почечная экскреция натрия – в 1,6 раза, почечная экскреция креатинина – на 24%.

Рассматривая возможные механизмы

наблюдаемых эффектов, в первую очередь отметим, что спиронолактон связывается с цитозольными рецепторами минералокортикоидов в нефроцитах, образуя биологически неактивный комплекс «спиронолактон-рецептор». Этот комплекс не ускоряет синтез альдостерон-индуцированных белков, что сопровождается уменьшением количества и частоты открытия натриевых каналов апикальных мембран нефроцитов. В результате снижается реабсорбция ионов натрия и развивается диуретический эффект [1]. Подтверждение этому ожидаемо было зафиксировано в проведенных экспериментах – рост почечной экскреции натрия и диуреза на фоне применения спиронолактона.

При этом, как уже отмечалось, пажитник сенной содержит диосгенин (агликон стероидного сапонины диосцина), который по химической структуре близок к структуре спиронолактона, в связи с чем, предположительно также может блокировать альдостероновые рецепторы [6,7]. Согласно полученным нами результатам, 10-дневное введение сухого экстракта из семян пажитника сенного сопровождалось увеличением почечной экскреции ионов натрия в 1,7 раза, что совпадало с натрийуретическим действием спиронолактона в настоящем исследовании. В результате было зафиксировано увеличение диуреза на 60%, что в 2 раза больше, чем у спиронолактона.

Учитывая, что натрийуретическое действие обоих средств было одинаковым, а диуретическое действие по силе различалось в 2 раза, логично было предположить, что мочегонный эффект экстракта пажитника основан не только на ингибировании реабсорбции натрия. Вероятно, дополнительный вклад в увеличение диуреза внесло увеличение скорости клубочковой фильтрации, о чем свидетельствовало увеличение на 39% почечной экскреции креатинина под действием сухого экстракта из семян пажитника сенного. Хорошо известно, что многие фитопрепараты содержат различные биологически активные вещества, способные раздражать почечную ткань, усиливая клубочковую фильтрацию [7]. Скорее всего, это наблюдалось и при применении сухого экстракта из семян пажитника сенного.

Заключение

Сухой экстракт из семян пажитника сенного оказывает мочегонное действие, в основе которого – ингибирование реабсорбции ионов натрия и увеличение скорости клубочковой фильтрации. На основе изученного экстракта возможна разработка нового лекарственного диуретического средства – аналога спиронолактона.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Azizi M. Aldosterone receptor antagonists. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021; 82 (3-4): 179-181.
2. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2006: Spironolactone.
3. Суханов А.Е., Ставрианиди А.Н., Кубасова Е.Д. Разработка методики количественного определения диосгенина из семян пажитника сенного, *Trigonella foenum-graecum* L. Разработка и регистрация лекарственных средств. 2020; 9(3): 150-156.
4. Хафазиянова Р.Х., Буркин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань: Медицина. 2006: 374 с.
5. Marahatha R., Gyawali K., Sharma K., Gyawali N., Tandan P., Adhikari A., Timilsina G., Bhattarai S., Lamichhane G., Acharya A., Pathak I., Devkota H.P., Parajuli N. Pharmacologic activities of phytosteroids in inflammatory diseases: Mechanism of action and therapeutic potentials. *Phytother Res*. 2021; 35(9): 5103-5124.
6. Li X., Liu S., Qu L., Chen Y., Yuan C., Qin A., Liang J., Huang Q., Jiang M., Zou W. Dioscin and diosgenin: Insights into their potential protective effects in cardiac diseases. *J Ethnopharmacol*. 2021; 274: 114018.
7. Agbabiaka T.B., Wider B., Watson L.K., Goodman C. Concurrent Use of Prescription Drugs and Herbal Medicinal Products in Older Adults: A Systematic Review. *Drugs Aging*. 2017; 34 (12): 891-905.

References

1. Azizi M. Aldosterone receptor antagonists. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021; 82 (3-4): 179-181.
2. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2006: Spironolactone.
3. Sukhanov A.E., Stavrianidi A.N., Kubasova E.J. Development of methods of quantitative determination of diosgenin from the seeds of fenugreek, *Trigonella foenum-graecum* L. Development and registration of medicines. 2020; 9(3): 150-156. [In Russ.]
4. Khafazinova R.Kh., Burykin I.M., Aleeva G.N. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. Kazan: Medicine. 2006: 374 p. [In Russ.]
5. Marahatha R., Gyawali K., Sharma K., Gyawali N., Tandan P., Adhikari A., Timilsina G., Bhattarai S., Lamichhane G., Acharya A., Pathak I., Devkota H.P., Parajuli N. Pharmacologic activities of phytosteroids in inflammatory diseases: Mechanism of action and therapeutic potentials. *Phytother Res*. 2021; 35(9): 5103-5124.

6. Li X., Liu S., Qu L., Chen Y., Yuan C., Qin A., Liang J., Huang Q., Jiang M., Zou W. Dioscin and diosgenin: Insights into their potential protective effects in cardiac diseases. *J Ethnopharmacol.* 2021; 274: 114018.

7. Agbabiaka T.B., Wider B., Watson L.K., Goodman C. Concurrent Use of Prescription Drugs and Herbal Medicinal Products in Older Adults: A Systematic Review. *Drugs Aging.* 2017; 34 (12): 891-905.

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

Белокуров Сергей Сергеевич, к. фарм. наук, доцент кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.
E-mail: ser.j.b.777@mail.ru

Contact information

Corresponding author: Alexander Yu. Zharikov, 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, Lenina Ave. 40.

E-mail: zharikov_a_y@mail.ru

ORCID 0000-0003-4884-220X

Author information

Sergey S. Belokurov, Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Pharmacology Department named after Professor V.M. Bryukhanov, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: ser.j.b.777@mail.ru

Поступила в редакцию 12.01.2023

Принята к публикации 24.02.2023

Для цитирования: Жариков А.Ю., Белокуров С.С. Влияние сухого экстракта пажитника сенного на экскреторную функцию почек у крыс. *Бюллетень медицинской науки.* 2023; 1(29): 84-90.

Citation: Zharikov A.Yu., Belokurov S.S. The impact of dry fenugreek extract on renal excretory function in rats. *Bulletin of Medical Science.* 2023; 1(29): 84-90. (In Russ.)

УДК 616-053.2-039.71:612.66
DOI 10.31684/25418475-2023-1-91

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В ТРУДНОЙ ЖИЗНЕННОЙ СИТУАЦИИ

Северный государственный медицинский университет, г. Архангельск
163069, РФ, г. Архангельск, пр. Троицкий, 51

Пастбина И.М., Макарова В.И., Харькова О.А.

Резюме

Оказание медицинской помощи детям-сиротам и детям, оказавшимся в трудной жизненной ситуации, - актуальное направление педиатрической работы в свете социальных приоритетов государственной политики страны.

Цель настоящего исследования – изучение динамики показателей физического развития детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации, по результатам диспансеризации в Архангельской области.

Методы. Проводилось эпидемиологическое обсервационное динамическое исследование, расчет превалентности отклонений физического развития, оценки шансов, хи-квадрат для линейного тренда, p рассчитывался в программе Epi Info. В исследование включены дети от 0 до 17 лет включительно, прошедшие диспансеризацию в 2016-2020 гг.

Результаты. 75,7-74,1% детей имели нормальное физическое развитие, распространенность дефицита массы тела – 11,31-11,34%, избыток массы тела – 3,5-7,7%, низкий рост – 16,6-11,3%, высокий рост – 2,3-2%. Выявлены значимые различия по возрастным группам, видам отклонений.

Заключение. Установлена разнонаправленная динамика показателей физического развития детей-сирот и доминирующее отклонение в виде низкого роста во всех возрастных группах.

Ключевые слова: дети-сироты, диспансеризация, физическое развитие, дефицит массы тела, избыток массы тела, низкий рост, высокий рост.

PHYSICAL DEVELOPMENT INDICATORS OF CHILDREN IN DIFFICULT LIFE SITUATIONS: A STUDY ON DYNAMICS

Northern State Medical University, Arkhangelsk
163069, RF, Arkhangelsk, Troitsky Ave. 51

Pastbina I.M., Makarova V.I., Kharkova O.A.

Abstract

Introduction. Providing medical care for orphans and children in difficult life situations is a crucial aspect of pediatric work, considering the social priorities of the country's state policy. The present study focuses on the dynamics of physical development indicators in such children based on prophylactic medical examinations conducted in the Arkhangelsk region.

Methods. The study was an epidemiological observational dynamic study that involved calculating the prevalence of deviations in physical development, odds estimates, χ^2 for a linear trend, and p in the Epi Info program. The study population consisted of children aged 0-17 years who underwent medical examinations between 2016 and 2020.

Results. The study found that 75.7% to 74.1% of children had normal physical development, with 11.31% to 11.34% being underweight and 3.5% to 7.7% having excess body weight. Low growth was observed in 16.6% to 11.3% of children, and high growth was noted in 2.3% to 2%. Significant differences were observed in age groups and types of deviations.

Conclusion. The study revealed multidirectional changes in the indicators of physical development of orphans and children in difficult life situations, with short stature being the predominant deviation in all age groups. Therefore, it is crucial to provide timely medical attention and intervention to ensure proper growth and development of these children.

Keywords: orphans, prophylactic medical examination, physical development, underweight, overweight, short stature, high stature.

Введение

Вопросы изучения закономерностей роста и развития детского населения являются приоритетными для общества и государства в контексте «Стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 года» в рамках реализации Научной платформы «Профилактическая среда» [1]. Физическое развитие (ФР) - достаточно чувствительный индикатор состояния здоровья подрастающего поколения, один из главных критериев оценки здоровья детской популяции, отражающий влияние эндогенных и экзогенных факторов, экологии, социальных условий жизни ребенка [2, 3]. Изучение направленности временных сдвигов ФР имеет важную практическую профилактическую составляющую, а данные о динамике ФР детей России свидетельствуют о «региональных сценариях», связанных как с воздействием климатогеографических, так и социально-экономических факторов [4]. С учетом ежегодного проведения диспансеризации пребывающих в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации, представляется актуальным изучение динамики показателей ФР детей, проживающих на Европейском Севере России, для выявления региональных тенденций, что и определило цель нашего исследования.

Цель исследования: изучить динамику и выявить доминирующие отклонения показателей ФР детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации, по результатам диспансеризации в Архангельской области за 2016-2020 годы.

Материал и методы

Проведено эпидемиологическое обсервационное продольное исследование. Порядок проведения диспансеризации

пребывающих в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации, утвержден приказом Минздрава России от 15.02.2013 № 72н (далее – Порядок, дети-сироты). По результатам диспансеризации на каждого ребенка оформлялась учетная форма № 030-Д/с/у-13 «Карта диспансеризации несовершеннолетнего», по итогам года – отчетная форма № 30-Д/с/о-13 «Сведения о диспансеризации несовершеннолетних», которые вносились в базу данных государственного бюджетного учреждения здравоохранения Архангельской области «Медицинский информационно-аналитический центр». Выполнена выкопировка сведений о ФР (нормальное, с нарушениями - дефицит массы тела, избыток массы тела, низкий рост, высокий рост). Наряду с центильными таблицами в регионе с 2012 г. при оценке ФР используются «Нормативы физического развития детей и подростков Архангельской области» [5]. Дети-сироты были распределены по периодам наблюдения (2016-2020 годы) и по группам: всего - от 0 до 17 лет включительно, из них - от 0 до 4, от 5 до 9, от 10 до 14, от 15 до 17 лет. Использовались методы описательной статистики, оценка временных трендов путем расчетов темпов прироста (убыли) показателей (ТПП, %) и определения значимости линейного тренда с помощью теста хи-квадрат для линейного тренда, p рассчитывался в программе Epi Info [6].

Результаты

Абсолютная численность детей-сирот (0-17 лет включительно) сократилась за 5 лет на 46,5% (с 2183 до 1168 чел.), прошедших диспансеризацию на 47,1% (с 2183 до 1155 чел.) за счет всех возрастных групп, кроме детей от 0 до 4 лет (ТПП: 4,1%). Максимальное сокращение зарегистрировано в группе от 10 до 14 лет (ТПП: 62,7%) (рис. 1).

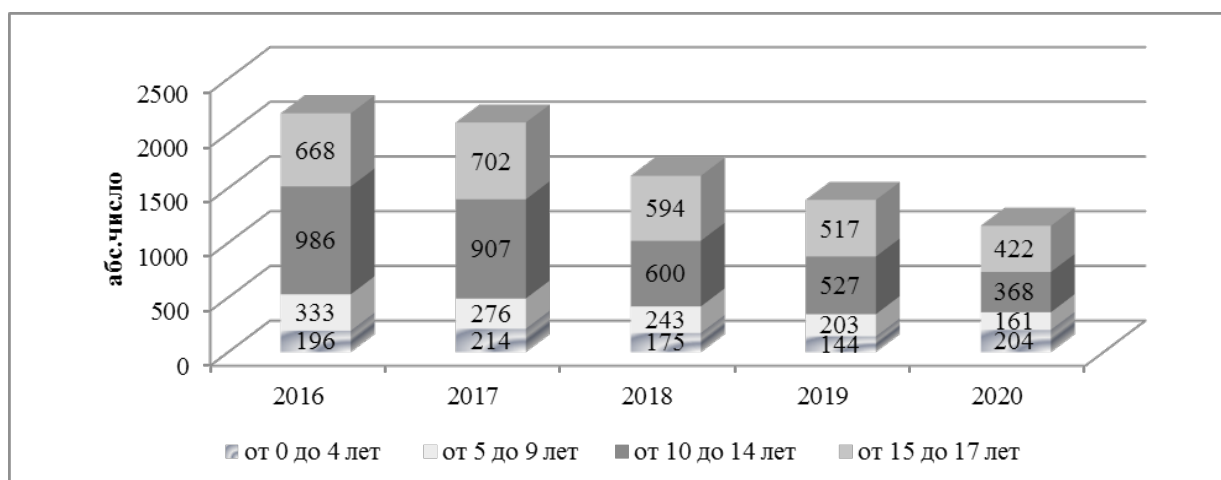


Рисунок 1. Численность пребывающих в стационарных учреждениях детей-сирот, прошедших диспансеризацию (абс. число, по возрастным группам).

Охват диспансеризацией снизился с 2016 по 2020 годы на 1,1% (от 100,0 до 98,9%) за счет выбывших из стационарных учреждений по причинам смены места жительства, прошедших диспансеризацию не в полном объеме, а также другим причинам (отказались, не явились, прочее).

В результате анализа установлено, что нормальные показатели ФР в изучаемой популяции имели три четверти детей-сирот от 0 до 17 лет, у каждого четвертого были выявлены отклонения, максимальные различия зарегистрированы в 2018 году ($p<0,001$) (табл. 1).

Таблица 1

Распределение детей-сирот (0-17 лет) с нормальным физическим развитием и с отклонениями физического развития (абс. число, %)

Год	Число воспитанников, прошедших диспансеризацию, абс. число	Нормальное физическое развитие, абс. число (%)	Физическое развитие с отклонением, абс. число (%)	Хи-квадрат для тренда, р-уровень	Отношение шансов
2016	2183	1652 (75,7)	531 (24,3)	17,8 $p<0,001$	1,00
2017	2099	1599 (76,2)	500 (23,8)		1,03
2018	1612	1067 (66,2)	545 (33,8)		0,63
2019	1391	948 (68,2)	443 (31,8)		0,69
2020	1155	856 (74,1)	299 (25,9)		0,92

Примечание: р рассчитывался в программе Epi Info; референтное значение – 2016 г.

С 2016 по 2020 годы установлена разнонаправленная динамика показателей распространенности нормального ФР в возрастных группах: увеличение среди детей от

0 до 4 лет ($p<0,001$), от 5 до 9 лет ($p=0,284$), сокращение среди детей от 10 до 14 лет ($p<0,001$) и от 15 до 17 лет ($p=0,009$) (табл. 2).

Таблица 2

Распространенность нормального физического развития среди детей-сирот по возрастным группам (%)

Год	Возрастные группы							
	0-4 лет		5-9 лет		10-14 лет		15-17 лет	
	%	ОШ	%	ОШ	%	ОШ	%	ОШ
2016	44,4	1,00	72,1	1,00	81,7	1,00	77,7	1,00
2017	48,6	1,18	76,1	1,23	78,9	0,84	81,0	1,23
2018	50,3	1,27	65,0	0,72	68,3	0,48	69,2	0,64
2019	57,6	1,71	67,5	0,80	68,3	0,48	71,2	0,71
2020	65,7	2,40	72,7	1,00	76,6	0,73	76,5	0,94
Хи-квадрат для линейного тренда		21,2		1,15		28,0		6,74
р-уровень		<0,001		0,284		<0,001		0,009

Примечание: р рассчитывался в программе Epi Info; ОШ – отношение шансов; референтное значение – 2016 г.

За 5 лет численность детей (0-17 лет) с дефицитом массы тела сократилась от 247 до 131 чел. (ТПП: -47,0%), отмечена тенденция к увеличению распространенности с 11,31 до 11,34%, колебания от 10,62% (min) в 2017 г. до

15,45% (max) в 2018 г. Выявлена разнонаправленная динамика показателей в группах: сокращение среди детей от 0 до 4 лет ($p<0,001$), увеличение - от 5 до 9 ($p=0,270$), от 10 до 14 ($p<0,001$) и от 15 до 17 лет ($p=0,002$) (табл. 3).

Таблица 3

Распространенность дефицита массы тела среди детей-сирот по возрастным группам (%)

Год	Возрастные группы							
	0-4 лет		5-9 лет		10-14 лет		15-17 лет	
	%	ОШ	%	ОШ	%	ОШ	%	ОШ
2016	41,8	1,00	14,4	1,00	7,1	1,00	7,0	1,00
2017	31,3	0,63	13,8	0,95	8,4	1,20	6,0	0,84
2018	28,0	0,54	20,1	1,50	14,2	2,16	11,1	1,65
2019	17,4	0,29	18,7	1,37	15,4	2,39	11,2	1,67
2020	18,6	0,32	14,9	1,04	7,3	1,04	9,9	1,46
Хи-квадрат для линейного тренда		33,5		1,22		12,0		9,9
р-уровень		<0,001		0,270		<0,001		0,002

Примечание: р рассчитывался в программе Epi Info; ОШ – отношение шансов; референтное значение – 2016 г.

За 5 лет численность детей (0-17 лет) с избытком массы тела увеличилась с 77 до 89 человек (ТПП: 15,6%), распространенность с 3,5% (min) до 7,7% (max). Установлена однонаправленная динамика показателя в груп-

пах: тенденция к росту среди детей от 0 до 4 лет ($p=0,730$), от 5 до 9 лет ($p=0,253$), значимый линейный тренд - от 10 до 14 и от 15 до 17 лет ($p<0,001$) (табл. 4).

Таблица 4

Распространенность избытка массы тела среди детей-сирот по возрастным группам (%)

Год	Возрастные группы							
	0-4 лет		5-9 лет		10-14 лет		15-17 лет	
	%	ОШ	%	ОШ	%	ОШ	%	ОШ
2016	2,6	1,00	3,0	1,00	3,6	1,00	3,9	1,00
2017	3,7	1,48	2,9	0,99	5,9	1,67	4,3	1,10
2018	2,3	0,89	5,8	1,79	6,3	1,78	8,7	2,37
2019	3,5	1,37	3,4	1,05	6,8	1,93	7,7	2,07
2020	3,4	1,36	5,6	1,73	10,6	3,13	8,1	2,16
Хи-квадрат для линейного тренда		0,12		1,31		21,0		14,7
р-уровень		0,730		0,253		<0,001		<0,001

Примечание: р рассчитывался в программе Epi Info; ОШ – отношение шансов; референтное значение – 2016 г.

За 5 лет численность детей (0-17 лет) с низким ростом сократилась с 349 до 131 человека (ТПП: -62,5%), распространенность - от 16,0 до 11,3% (min – 14,2% в 2017 г., max – 21,6% в 2018 г.). Уста-

новлена однонаправленная динамика показателя в группах: сокращение среди детей от 0 до 4 (p<0,001), от 5 до 9 (p=0,444), от 10 до 14 (p=0,092), от 15 до 17 лет (p=0,829) (табл. 5).

Таблица 5

Распространенность низкого роста среди детей-сирот по возрастным группам (%)

Год	Возрастные группы							
	0-4 лет		5-9 лет		10-14 лет		15-17 лет	
	%	ОШ	%	ОШ	%	ОШ	%	ОШ
2016	40,8	1,00	19,2	1,00	11,4	1,00	13,9	1,00
2017	34,1	0,75	15,9	0,80	11,2	0,99	11,4	0,79
2018	40,6	0,99	22,2	1,20	19,5	1,89	17,8	1,31
2019	31,9	0,68	23,1	1,27	19,7	1,92	14,9	1,08
2020	16,2	0,28	18,0	0,92	6,5	0,54	10,7	0,74
Хи-квадрат для линейного тренда		24,9		0,59		2,83		0,05
p-уровень		<0,001		0,444		0,092		0,829

Примечание: p рассчитывался в программе Epi Info; ОШ – отношение шансов; референтное значение – 2016 г.

За 5 лет численность детей (0-17 лет) с высоким ростом сократилась с 50 до 23 человек (ТПП: -54%), распространенность - с 2,3 до 2% (min), при максимальном показателе 3% в 2018 г. Установлена разнонаправленная динамика по-

казателя в группах: увеличение среди детей от 0 до 4 (p=0,256), от 10 до 14 лет (p=0,222), сокращение - от 5 до 9 (p<0,001) и от 15 до 17 лет (p=0,748) (табл. 6).

Таблица 6

Распространенность высокого роста среди детей-сирот по возрастным группам (%)

Год	Возрастные группы							
	0-4 лет		5-9 лет		10-14 лет		15-17 лет	
	%	ОШ	%	ОШ	%	ОШ	%	ОШ
2016	1,0	1,00	2,4	1,00	2,0	1,00	3,0	1,00
2017	4,7	4,75	0,7	0,30	2,5	1,26	1,7	0,61
2018	1,0	1,00	2,9	1,20	3,7	1,84	3,0	1,01
2019	1,4	1,37	0	0	3,2	1,61	4,2	1,44
2020	2,9	0,98	0	0	2,4	1,21	1,9	0,63
Хи-квадрат для линейного тренда		1,29		4,64		1,46		0,103
p-уровень		0,256		<0,001		0,222		0,748

Примечание: p рассчитывался в программе Epi Info; ОШ – отношение шансов; референтное значение – 2016 г.

Обсуждение

Проведенное исследование продемонстрировало сокращение численности детей-сирот в Архангельской области с 2016 по 2020 годы. Как показали результаты анализа, ежегодно у большинства регистрировались оптимальные показатели ФР, но с тенденцией к снижению в целом за 5 лет. Подобные тенденции отмечены среди сирот в Краснодарском крае (от 86,96 до 76,42%) [7]. Ниже показатели в Нижнем Новгороде, где 64,1% детей-сирот 1,5-18 лет имели нормальное ФР [8].

Сравнение данных о причинах дисгармоничного развития продемонстрировало среди детей-сирот Архангельской области большую распространенность дефицита массы тела (11,31%), низкого роста (16,0%), высокого роста (2,3%), чем в Краснодарском крае, где показатели составили 10,96; 5,82 и 1,5%, но ниже избыток массы тела - 3,5 и 5,54% соответственно [7]. Среди детей-сирот в Нижнем Новгороде ниже распространенность дефицита массы тела (6,1%), высокого роста (0,5%), избытка массы тела (6,9%), но выше превалентность низкого роста (22,4%) [8].

Преимуществом нашего исследования является сравнение распространенности четырех видов отклонений ФР по возрастным группам в динамике. В этой части наиболее сопоставимы результаты с данными Н.П. Сетко и соавт. [9]. Авторы показали, что наименьший удельный вес гармоничного ФР у дошкольников (57,1%), максимальный (82,8%) среди сирот среднего школьного возраста. Полученные нами результаты также свидетельствуют о более низких показателях нормального ФР у детей 0-4 лет (44,4-65,7%). В то же время оценка в динамике позволила выявить среди воспитанников от 10 до 14 лет ($p < 0,001$) и подростков ($p = 0,009$) значимый рост отклонений ФР, при увеличении превалентности нормального ФР среди детей от 0 до 4 лет ($p < 0,001$) и от 5 до 9 лет ($p = 0,284$).

По результатам нашего исследования низкий рост был доминирующим отклонением ФР, с однонаправленной динамикой снижения за 5 лет, значимым среди детей-сирот раннего возраста, распространенность во всех группах значительно ниже, чем среди детей-сирот Оренбуржья (61% – у детей 3–6 лет; 84% – 7–11 лет; 83,6% – 12–14 лет и 42,1% – 15–17 лет) [9]. На втором месте в структуре причин дисгармоничности ФР детей-сирот в нашем регионе был дефицит массы тела, с относительно сопоставимыми показателями среди 3–6-летних детей-сирот Оренбуржья (41,8-17,4% и 26%), но более низким уровнем, чем у подростков (6-11,2% и 29%).

На третьем месте отклонений ФР детей-сирот Европейского Севера России являлась избыточная масса тела, с однонаправленной

динамикой в виде роста показателя во всех группах, значимым трендом среди сирот старше 10 лет ($p < 0,001$). В Оренбуржье авторы констатировали показатели распространенности от 8% (7-11 лет) до 18,4% (15-17 лет) [9]. Прогностически тревожный знак, учитывая возможность контроля соблюдения норм питания в стационарных учреждениях в соответствии с возрастом детей, в отличие от домашних условий. Однако, как показал анализ фактического питания детей в детских домах Нижнего Новгорода, суточная калорийность рациона превышала гигиенический норматив на 35-85% для детей от 7 до 18 лет [10].

По нашим данным распространенность высокого роста составила в 2,3-2%, доминирующий возраст - от 10 до 14 лет и от 15 до 17 лет, что объяснимо ростовым «скачком» [2]. За 5 лет значимое сокращение численности детей с высоким ростом зарегистрировано в группе от 5 до 9 лет ($p < 0,001$). Значительно выше данные в Оренбуржье: в 13% в 3-6 лет, 8% - в 7-11 лет, 10,5% - в 15-17 лет [9]. На минимальную распространенность высокого роста (0,5-0,6%) указывают результаты исследований в Нижнем Новгороде [8, 10].

К ограничениям нашего исследования следует отнести отсутствие определения темпового соматотипа воспитанников, что определялось структурой отчетных форм сводной информации о диспансеризации [9]. Тем не менее, полученные результаты можно распространить на всю генеральную совокупность. Сравнительный анализ с данными других субъектов подчеркивает необходимость уточнения Порядка в части единства методологических подходов к оценке показателей ФР, анализа больших данных с использованием современных инструментов медицинской статистики [1, 5, 9].

Заключение

1. В Архангельской области две трети детей-сирот (75,7-74,1%) в возрасте от 0 до 17 лет имели нормальные показатели ФР с разнонаправленной динамикой с 2016 по 2020 годы: рост распространенности в группе от 0 до 4 лет ($\chi^2 = 21,2$, $p < 0,001$), сокращение - от 10 до 14 лет ($\chi^2 = 28,0$, $p < 0,001$) и от 15 до 17 лет ($\chi^2 = 6,74$, $p = 0,009$).

2. Ежегодно у каждого четвертого воспитанника были выявлены отклонения в ФР (24,3-25,9%); региональный доминирующий признак – низкий рост (16,0-11,3%), с однонаправленной динамикой сокращения превалентности во всех группах, максимально среди детей-сирот от 0 до 4 лет ($\chi^2 = 24,9$, $p < 0,001$).

3. Распространенность дефицита массы тела зарегистрирована в среднем у каждого девятого ребенка-сироты с разнонаправленной динамикой показателя: снижение среди детей от 0 до 4 лет ($\chi^2 = 33,5$, $p < 0,001$), рост - от 10 до 14 лет (χ^2

=12,0, $p < 0,001$) и от 15 до 17 лет ($\chi^2 = 9,9$, $p = 0,002$).

4. Выявлена негативная тенденция увеличения распространенности у детей-сирот избытка массы тела (с 3,5 до 7,7%) с однонаправленной динамикой во всех группах, максимальный рост - от 10 до 14 лет ($\chi^2 = 21,0$, $p < 0,001$) и от 15 до 17 лет ($\chi^2 = 14,7$, $p < 0,001$).

Оценка в динамике показателей ФР детей-сирот является надежным и ранним показателем неблагополучия в здоровье ребенка в определенный период роста и развития, позволяющим получить объективную научную и практическую информацию, необходимую для коррекции лечебно-профилактической, оздоровительной работы и контроля проведения диспансеризации.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Скоблина Н.А., Милушкина О.Ю., Гаврюшин М.Ю., Гудинова Ж.В., Сазонова О.В., Бокарева Н.А., Татаринчик А.А. Оценка физического развития детского населения: современные проблемы и пути решения. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2019; 2: 34-51.
2. Макарова В.И., Павлова А.Н., Пастбина И.М. Физическое развитие подростков Архангельской области на старте пубертата. Бюллетень медицинской науки. 2021; 3(23): 56-60. DOI: 10.31684/25418475_2021_3_56
3. Макарова В.И., Пастбина И.М., Поскотиннова А.И., Шумов А.В., Плаксина Н.Ю., Бабикова И.В. Состояние здоровья детей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации. Экология человека. 2020; 1: 25-31. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-1-25-31
4. Попов В.И., Ушаков И.Б., Левушкин С.П., Жуков О.Ф., Скоблина Н.А. Многолетняя динамика физического развития детей в России. Экология человека. 2022; 29(2): 119-128. DOI: 10.17816/humeco96734.
5. Дегтева Г.Н., ред. Методические рекомендации для медицинских работников. Нормативы физического развития детей и подростков Архангельской области. Архангельск, 2012.
6. Холматова К.К., Харькова О.А., Гржибовский А.М. Особенности применения когортных исследований в медицине и общественном здравоохранении. Экология человека. 2016; 4: 56-64.
7. Трубилина М.М., Шашель В.А., Гольберг Е.Н., Семко Е.Н., Гончаренко Е.М. Анализ состояния здоровья, эффективности реабилитации и уровня инвалидизации пребывающих в стационарных учреждениях детей-сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации,

в Краснодарском крае, по итогам диспансеризации. Детская и подростковая реабилитация. 2017; 3(31): 21-25.

8. Кулакова Е.В., Богомолова Е.С., Леонов А.В., Дернова Н.И. Состояние здоровья детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей, оказавшихся в трудной жизненной ситуации. Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. 2009;1(30): 26-30.

9. Сетко Н.П., Сетко А.Г., Булычева Е.В., Бейлина Е.Б., Сетко И.М. Физическое развитие детей и подростков Оренбуржья. Оренбург; 2018.

10. Кулакова Е.В., Богомолова Е.С. Условия проживания, образ жизни и состояние здоровья детей, находящихся на воспитании в детских домах, и мероприятия по их оздоровлению. Медицинский альманах. 2012; 3(22): 13-17.

References

1. Skoblina N.A., Milushkina O.Yu., Gavryushin M.Yu., Gudinova Zh.V., Sazonova O.V., Bokareva N.A., Tatarinchik A.A. Evaluation of physical development of the children's population: modern problems and solutions. Current problems of health care and medical statistics. 2019; 2: 34-51. (In Russ.)
2. Makarova V.I., Pavlova A.N., Pastbina I.M. Physical development at early adolescent stage in the Arkhangelsk region. Bulletin of Medical Science. 2021; 3(23): 56-60. DOI: 10.31684/25418475_2021_3_56 (In Russ.)
3. Makarova V.I., Pastbina I.M., Poskotinova A.I., Shumov A.V., Plaksina N.Yu., Babikova I.V. The state of health of children in difficult life situations. Human ecology. 2020; 1: 25-31. (In Russ.). DOI: 10.33396/1728-0869-2020-1-25-31. (In Russ.)
4. Popov VI, Ushakov IB, Levushkin SP, Zhukov OF, Scoblina NA. Long-term dynamics of the physical development of children in Russia. Human Ecology. 2022; 29(2): 119-128. (In Russ.). DOI: 10.17816/humeco96734. (In Russ.)
5. Degteva G.N., eds. Guidelines for medical workers. Standards for the physical development of children and adolescents in the Arkhangelsk region. Arkhangelsk, 2012. (In Russ.).
6. Kholmatova K.K., Kharkova O.A., Grijbovski A.M. Cohort Studies in Medicine and Public Health. Human Ecology. 2016; 4: 56-64. (In Russ.).
7. Trubilina M.M., Shashel V.A., Golberg E.N., Semko E.N., Goncharenko E.M. The analysis of health status, efficiency of rehabilitation and level of disability staying in inpatient institutions for children-orphan and children are in difficult life situation in Krasnodar region to the results clinical examination. Children and adolescent rehabilitation. 2017; 3(31): 21-25. (In Russ.).
8. Kulakova E.V., Bogomolova E.S., Leonov A.V., Dernova N.I. The state of health of children - orphans and children left without parental care, who find themselves in a difficult life situation.

Bulletin of the St. Petersburg State Medical Academy. I.I. Mechnikov. 2009; 1(30): 26–30 (In Russ.).

9. Setko N.P., Setko A.G., Bulycheva E.V., Beilina E.B., Setko I.M. Physical development of children and adolescents in the Orenburg region. Orenburg; 2018 (In Russ.).

10. Kulakova E.V., Bogomolova E.S. Living conditions, lifestyle and health status of children who are brought up in orphanages, and measures to improve their health. Medical almanac. 2012; 3(22): 13-17 (In Russ.).

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Пастбина Ирина Михайловна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ.

163069, Россия, г. Архангельск, пр-т. Троицкий, 51. Тел.: +79214853215.

E-mail: irina.pastbina@gmail.com

AuthorID: 780220.

<https://orcid.org/0000-0003-1475-1529>

Информация об авторах

Макарова Валерия Ивановна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики детских болезней и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ.

163069, Россия, г. Архангельск, пр-т. Троицкий, 51. Тел.: +7(8182)411014.

E-mail: arhangelsk163020@yandex.ru.

<https://orcid.org/0000-0002-8150-9110>

Харькова Ольга Александровна, к.псих.н., PhD, декан факультета клинической психологии, социальной работы и адаптивной физкультуры, доцент кафедры методологии научных исследований ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» МЗ РФ.

163000, Россия, г. Архангельск, пр-т. Троицкий, 51. Тел.: +79116755051.

E-mail: harkovaolga@yandex.ru

AuthorID: 494113.

<https://orcid.org/0000-0002-3130-2920>

Contact information

Corresponding author: Irina M. Pastbina, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Pediatric Propaedeutics and Outpatient Pediatrics, Northern State Medical University.

163069, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave. 51.

Tel: +79214853215.

E-mail: irina.pastbina@gmail.com

AuthorID: 780220.

<https://orcid.org/0000-0003-1475-1529>

Author information

Valeria I. Makarova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Propaedeutics and Polyclinic Pediatrics, Northern State Medical University.

163069, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave. 51.

Tel.: +7(8182)411014.

E-mail: arhangelsk163020@yandex.ru.

<https://orcid.org/0000-0002-8150-9110>

Olga A. Kharkova, Cand. Sci. (Psych.), Dean of Clinical Psychology, Social Work and Adaptive Physical Education Department, Associate Professor of Research Methodology Department, Northern State Medical University.

163000, Russia, Arkhangelsk, Troitskiy Ave. 51.

Tel.: +79116755051.

E-mail: harkovaolga@yandex.ru

AuthorID: 494113.

<https://orcid.org/0000-0002-3130-2920>

Поступила в редакцию 07.12.2022

Принята к публикации 30.01.2023

Для цитирования: Пастбина И.М., Макарова В.И., Харьков О.А. Динамика показателей физического развития детей, находящихся в трудной жизненной ситуации. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 91-98.

Citation: Pastbina I.M., Makarova V.I., Kharkova O.A. Physical development indicators of children in difficult life situations: a study on dynamics. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 91-98. (In Russ.)

УДК 618.16-002:615.37:615.454.1
DOI 10.31684/25418475-2023-1-99

ИССЛЕДОВАНИЕ ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ГЕЛЯ С БАКТЕРИОФАГАМИ

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск (НГМУ)
630091, РФ, г. Новосибирск, Красный проспект, 52

Пилецкая У.В., Макаров К.Ю., Соколова Т.М., Дробышева Т.А., Карабинцева Н.О.

Резюме

Цель исследования. Исследовать фармакоэкономическую эффективность комплексного лечения бактериального вагиноза с применением поливалентного бактериофага для местного применения.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование эффективности лечения 240 случаев бактериального вагиноза у женщин репродуктивного периода г. Новосибирска. Пациентки были разделены на 2 группы: I – пациентки, в лечении которых использовались препараты с антибактериальной активностью для местного применения в сочетании с препаратом «Лактожиналь», II – пациентки в лечении которых в дополнение к основным препаратам с антибактериальной активностью применялся препарат «Фагогин». Для оценки эффективности фармакотерапии использовались суррогатные и конечные точки. При проведении фармакоэкономического анализа был рассчитан интегральный показатель эффективности. Для определения стоимости лечения БВ был использован метод определения стоимости болезни. Параллельно с оценкой эффективности лечения определяли общие затраты в каждой группе для дальнейшего вычисления коэффициента стоимость-эффективность.

Результаты. Наибольшая эффективность фармакотерапии наблюдается в группе пациенток, получавших комбинированную терапию с препаратом «Фагогин». В этой группе пациенток также не наблюдались побочные эффекты антибактериальной терапии. Рецидивы возникали реже в группах пациенток, получавших комбинированную терапию с «Фагогином». Стоимость фармакотерапии БВ оказалась наименьшей при использовании лекарственного препарата «Эльжина» в сочетании с «Фагогином». Фармакоэкономически эффективной комбинацией препаратов для терапии БВ по результатам исследования является совместное применение препаратов «Эльжина» и «Фагогин» и составляет 95%.

Заключение. Наименьшие затраты для достижения эффективной терапии характерны для группы пациенток, получавших терапию в комбинации с поливалентным бактериофагом «Фагогин». Наиболее фармакоэкономически эффективной комбинацией препаратов для терапии БВ показало совместное назначение препаратов «Эльжина» и «Фагогин».

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, фармакоэкономическая эффективность, бактериофаг

PHARMACOECONOMIC EFFECTIVENESS OF BACTERIOPHAGE GEL FOR BACTERIAL VAGINOSIS TREATMENT: A STUDY

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk (NSMU)
630091, RF, Novosibirsk, Krasny Prospect, 52

Piletskaya U.V., Makarov K.Yu., Sokolova T.M., Drobysheva T.A., Karabintseva N.O.

Abstract

Research aim. This study aimed to investigate the pharmacoeconomic efficiency of complex treatment for bacterial vaginosis (BV) using a polyvalent bacteriophage for topical use.

Materials and Methods. The study involved 240 women of reproductive age with BV from Novosibirsk, who were divided into two groups. The first group received drugs with antibacterial activity for topical use along with "Lacto-jinal," while the second group received the same treatment plus the drug "Fagogin." The effectiveness of pharmacotherapy was evaluated using surrogate and endpoint measures, and an integral efficiency indicator was calculated during pharmacoeconomic analysis. The cost of treating BV was determined using the cost of the disease method, and the total costs in each group were calculated for determining the cost-effectiveness ratio.

Results. The results showed that the group of patients who received combination therapy with "Phagogin" had the greatest effectiveness of pharmacotherapy, and no side effects were reported. Moreover, relapses occurred less frequent-

ly in this group. The cost of BV pharmacotherapy was lowest when "Elzhina" was used along with "Phagogin." The most pharmacoeconomically effective combination of drugs for treating BV was the combined use of "Elzhina" and "Fagogin," with a 95% success rate.

Conclusion. We found that combining "Elzhina" and "Fagogin" was the most effective treatment for BV. Additionally, the study showed that using "Phagogin" as an adjunct in treatment led to fewer relapses and lower costs for effective therapy.

Keywords: bacterial vaginosis, pharmacoeconomic efficiency, bacteriophage.

Введение

Бактериальный вагиноз относится к невоспалительным заболеваниям влагалища, а также не является инфекцией, передающейся половым путем [1]. В основе патогенеза бактериального вагиноза лежит образование микробных биопленок, ассоциированных, преимущественно, с *Gardnerella vaginalis* [2]. Под микробной биопленкой понимают совокупность микроорганизмов, прикрепленных друг к другу при помощи матрицы полимерных субстанций, которые сами и продуцируют. Формирование таких биопленок позволяет микроорганизмам выживать в условиях губительного действия местных иммунных факторов [3]. Проблема биопленок состоит в том, что они способны вызывать воспалительный процесс, усиливая проницаемость сосудов, также увеличивают восприимчивость вагинального эпителия к экзотоксинам и другим инфекционным агентам [4]. Биопленки важны с клинической точки зрения, поскольку они способны прикрепляться к эпителиальным клеткам даже в присутствии бактерий, продуцирующих молочную кислоту, таких как лактобациллы [5]. Отсутствие воспалительной реакции способствует быстрому развитию бактериальных пленок [6]. Эндолизины, полученные из бактериофагов, являются потенциальной альтернативой антибиотикам: они высокоактивны в отношении биопленок и селективны в отношении отдельных родов или даже видов бактерий, в частности, в отношении *Gardnerella vaginalis* и *Gardnerella swidsinskii* [7]. Эффективность выделенных фаговых эндолизинов в отношении *Gardnerella vaginalis* в бактериальных пленках составляет 80–90%. Снижение количества *Gardnerella* уменьшает уровень сиалидазы, продуцируемой *Gardnerella* и *Prevotella bivia*, и позволяет восстановить слизистый слой влагалища, что, в свою очередь, уменьшает адгезию возбудителей бактериального вагиноза [8].

Цель исследования. Исследовать фармакоэкономическую эффективность комплексного лечения бактериального вагиноза с применением поливалентного бактериофага для местного применения.

Материал и методы

В работе были использованы следующие методы: клинический, фармакоэкономический, статистический.

Фармакоэкономическое исследование выполнялось в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 163 от 27.05.2002 г. «Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002» [9].

Проспективное исследование эффективности лечения БВ монотерапией антибактериальными препаратами и комбинацией их с препаратом поливалентного бактериофага проводилось на базах ГАУЗ НСО «Городская клиническая поликлиника №1» г. Новосибирска (женской консультации Центрального района), клиники «Медицинский консультативный центр» ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России. Работа выполнялась с соблюдением этических принципов, согласно протоколу, утвержденному локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России №112 от 27.12.2018 г.

До начала исследования пациенты были рандомизированы с помощью таблицы случайных чисел. Все пациентки были разделены на 2 группы по 120 человек.

I группу (n=120) составили пациентки, в лечении которых использовались препараты с антибактериальной активностью для местного применения в сочетании с препаратом, содержащим лактобактерии «Лактожиналь».

II группу (n=120) составили пациентки, в лечении которых в дополнение к основным препаратам с антибактериальной активностью применялся гель с бактериофагами – препарат поливалентного бактериофага «Фагогин».

Подгруппы были сформированы следующим образом:

1. Ia (n=30) – лечение метронидазолом в гелевой форме (0,75%) интравагинально по 5 мл 1 раз в сутки в течение 5 дней, далее с применением влагалищных капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней.

2. Ib (n=30) – клиндамицином – вводили крем 2 % 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней, далее с применением влагалищных капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней.

3. Ic (n=30) – проводили терапию хлоргексидина биглюконатом, 16 мг по 1 вагинальной табл. 2 раза в сутки, в течение 10 дней, далее с применением влагалищных

капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней.

4. Id (n=30) - были пролечены препаратом орнидазола 500 мг, неомицина 65000 ЕД, преднизолона 3 мг, эконазола 100 мг. 1 таблетке во влагалище 1р в сутки в течение 9 дней («Эльжина»), далее с применением влагалищных капсул «Лактожиналь» по 1 капсуле 2 раза в день в течение 7 дней.

Вторая группа пациенток получала лечение антибактериальными препаратами в комбинации с препаратом поливалентного бактериофага («Фагогин»). Распределение по подгруппам осуществлялось аналогичным образом:

5. Па (n=30) - лечение метронидазолом в гелевой форме (0,75%) интравагинально по 5 мл 1 раз в сутки в течение 5 дней совместно с препаратом «Фагогин» для местного применения на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней.

6. Пб (n=30) - клиндамицином – вводили крем 2 % 5,0 г интравагинально 1 раз в сутки в течение 7 дней совместно с препаратом «Фагогин» на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней.

7. Пс (n=30) - проводили терапию хлоргексидина биглюконатом, 16 мг по 1 вагинальной табл. 2 раза в сутки, в течение 10 дней совместно с препаратом «Фагогин» для местного применения на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней.

8. Id (n=30) - были пролечены препаратом орнидазола 500 мг, неомицина 65000 ЕД, преднизолона 3 мг, эконазола 100 мг («Эльжина»). 1 таблетке во влагалище 1р в сутки в течение 6 дней совместно с препаратом «Фагогин» на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Критериями включения пациенток в группы являлись: возраст 18-45 лет; обращение в женскую консультацию с жалобами на патологические выделения из половых путей; наличие БВ, подтвержденного критериями R. Amsel при первичном приеме. У всех пациентов клинико-лабораторное и инструментальное обследование выполнялось в соответствии с действующими на момент проведения исследования стандартами и клиническими рекомендациями.

Основными параметрами эффективности антибактериальной терапии являлись:

1. Исчезновение клинических и лабораторных проявлений БВ: пенистых выделений, значение pH влагалищного экссудата <4,5; отрицательный результат аминного теста; отсутствие «ключевых» клеток по результатам бактериоскопии.

2. Развитие побочных реакций или осложнений БВ во время медикаментозной терапии.

Для оценки эффективности использовались перечисленные ранее суррогатные точки – показатели, отражающие прямые и опосредованные клинико-лабораторные эффекты, а также конечные точки – показатели, отражающие изменение показателей здоровья на уровне групп больных.

Для определения стоимости лечения был использован метод определения стоимости болезни (cost of illness – СБ). Формула для расчета СБ равна сумме прямых затрат. Стоимость медицинских услуг взяты из тарифов фонда обязательного медицинского страхования [10]. Для определения затрат на приобретение лекарственных препаратов использовали данные электронного портала apteka.ru. Непрямые медицинские затраты (оплата листа временной нетрудоспособности) при проведении расчетов не учитывались.

Параллельно с оценкой эффективности лечения определяли общие затраты в каждой группе для дальнейшего вычисления коэффициента стоимость-эффективность (cost-effectiveness ratio – CER).

$$CER = \frac{DC}{Ef}$$

где CER - соотношение «затраты - эффективность» (затраты, приходящиеся на единицу эффективности); DC - прямые затраты (direct costs); Ef- эффективность лечения (effectiveness).

В качестве критерия Ef использовался интегральный показатель, отражающий изменения критериев эффективности (% вылеченных пациенток) и безопасности исследуемых схем антибактериальной терапии бактериального вагиноза [11].

Статистическая обработка данных. Анализ полученных данных проводился с помощью лицензионной программы IBM SPSS Statistics Base 22.0. Алгоритм выбора статистического критерия проводился в зависимости от типа имеющихся данных и их распределения. Проверка на соответствие выборок нормальному закону распределения выполнялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова.

Для характеристики количественных переменных с нормальным распределением применялось среднее со стандартным отклонением – M (SD). Частота оценивалась в процентах. В случае ненормального распределения использовали медиану и интерквартильный интервал (Me [Q25 – Q75]). Сравнение качественных переменных осуществляли с использованием критерия χ^2 Пирсона для независимых выборок и Мак-Немара, Кохрана – для зависимых. При сравнении количественных переменных

применяли Т-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса. Для независимых выборок и парный Т-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона для зависимых выборок. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$

Результаты исследования

Средний возраст пациенток, включенных в исследование, составил $28,86 \pm 7,20$ (от 18 до 45 лет). На момент обращения в женскую консультацию им был поставлен диагноз бактериальный вагиноз на основании наличия

пенистых выделений, $pH > 4,5$, положительного аминного теста, наличия ключевых клеток.

При проведении исследования, в результате комбинированной фармакотерапии у пациенток наблюдалось улучшение состояния к 15 дню по всем целевым показателям (табл. 1). Наибольшая эффективность по всем показателям наблюдается в группе пациенток, получавших комбинированную терапию с препаратом «Фагогин», максимальная эффективность – в подгруппе с препаратами «Эльжина» и «Фагогин».

Таблица 1

Клинико-лабораторная характеристика пациенток с БВ после лечения (15 день после терапии)

Критерий	Ia	Ib	Ic	Id	IIa	IIb	IIc	IIId
Пенистые выделения, %	30*	33,33*	33,33*	26,67*	30*,**	13,33*,**	30*,**	0*,**
$pH > 4,5$, %	53,33*	53,33*	56,67*	30*	30*,**	13,33*,**	30*,**	3,33*,**
Положительный аминный тест, %	36,67*	33,33*	30*	30*	13,33*,**	13,33*,**	30*,**	0*,**
Наличие ключевых клеток, %	33,33*	23,33*	30*	20*	13,33*,**	6,67*,**	30*,**	0*,**
Клинико-лабораторный показатель эффективности	61,67	64,17	62,5	73,33	78,33	89,83	70	96,67
% пациенток без рецидивов в течение года	53,33*	66,67*	56,67*	86,67*	83,33*,**	86,67*	83,33*	93,33*,**

Примечание: * - $p < 0,05$ по сравнению с группами Ia-IIId (до лечения), ** - $p < 0,05$ по сравнению с группами Ia-Id (после лечения)

При проведении комбинированной терапии бактериального вагиноза наблюдалось развитие побочных эффектов: вульвовагинального кандидоза, вагинита, жжения и сукровичных выделений (табл. 2). Не проявлялись побочные эффекты только в подгруппе IIId (комбинированное лечение «Эльжиной» и гелем бактериофага). Вульвовагинальный кандидоз проявлялся в группах Ia-Ic, IIa-IIc, вагинит и жжение – во всех группах, кроме IIId,

и сукровичные выделения фиксировались в группах Ic-Id. Таким образом, включение поливалентного препарата бактериофага, в целом, приводит к уменьшению проявлений побочных эффектов фармакотерапии.

Коррекцию побочных эффектов проводили следующим образом: для лечения вульвовагинального кандидоза назначали ливарол по 1 свече на ночь №5, вагинита – полижинакс по 1 капсуле на ночь №12.

Таблица 2

Побочные эффекты при проведении фармакотерапии БВ

Побочные эффекты	Ia	Ib	Ic	Id	IIa	IIb	IIc	IIId
Вульвовагинальный кандидоз, %	23,33	13,33	16,67	0	20*	0*	20*	0
Вагинит, %	6,67	10	10	3,33	3,33*	10	6,67*	0*
Жжение, %	23,33	13,33	16,67	6,67	20*	10*	20*	0*
Сукровичные выделения из влагалища, %	0	0	3,33	3,33	0	0	0	0

При наблюдении за пациентками в течение года было установлено развитие рецидивов во всех исследуемых группах. Рецидивы возникали реже во второй группе пациенток (IIa-IId), получавших комбинированную терапию с «Фагогином». В группе IId - количество пациенток с рецидивами составляло 6,67%, в то время как в группах Ia-Ic - 33,33 - 46,67%. Терапию рецидивов проводили в группах Ia-Id «Тержинаном» по 1 таблетке во влагалище на ночь 10 дней, далее «Лактожиналем» по 1 капсуле во влагалище 2 раза в день 7 дней; в группах IIa-IIc назначали «Тержинан» по 1 таблетке во влагалище на ночь 10 дней с препаратом поливалентного бактериофага для местного применения на область наружных половых органов 3 мл 2 раза в сутки в течение 14 дней.

Для проведения фармакоэкономического анализа был рассчитан интегральный показатель эффективности, в который вошли результаты терапии - объективные параметры

эффективности: доля пациенток, у которых было достигнуто клиническое улучшение и доля пациенток, у которых не наблюдалось рецидивов. Наиболее клинически эффективным является лечение БВ комбинированной терапией препаратами «Эльжина» и «Фагогин», а также «Клиндамицином» и «Фагогином».

Далее проведён расчёт прямых медицинских затрат терапии во всех группах. Расчет затрат фармакотерапии бактериального вагиноза включал сумму затрат на комбинированную терапию в группах Ia-Id и IIa-IId, медицинские затраты и затраты на коррекцию побочных эффектов и рецидивов (табл. 3-4).

Стоимость коррекции побочных эффектов состояла из суммы затрат, умноженной на частоту встречаемости побочных эффектов в исследуемой группе. Аналогично рассчитывалась стоимость фармакотерапии рецидивов (табл. 3).

Таблица 3

Сумма прямых затрат на терапию бактериального вагиноза

Показатель	Ia	Ib	Ic	Id	IIa	IIb	IIc	IId
Стоимость ЛП	977,4	1726,3	1424	1396,4	1473,33	2222,5	1920,2	1892,61
Стоимость курса фармакотерапии без учета побочных эффектов и рецидивов, руб/чел	2280,64	3029,54	2727,24	2699,64	2776,57	3525,74	3223,44	3195,85
Затраты на фармакокоррекцию побочных эффектов, руб/чел	377,98	295,07	345,54	39,32	292,64	257,66	330,98	0
Затраты на фармакокоррекцию рецидивов, руб/чел	1288,1	904,41	1178,48	106,88	436,51	333,8	436,51	179,74
Стоимость терапии	3946,72	4228,48	3841,26	2845,84	3505,72	4117,2	3990,93	3375,59

Таким образом, стоимость фармакотерапии бактериального вагиноза оказалась наименьшей при использовании лекарственного препарата «Эльжина» в сочетании с «Лактожиналем», наибольшая – в группе с применением «Клиндамицином» и «Лактожиналем».

Далее в ходе проведения фармакоэкономического исследования был выполнен анализ «затраты-эффективность» из расчета лечения одной пациентки, страдающей бактериальным вагинозом. Поскольку временной горизонт не превышал одного года, дисконтирование затрат не проводилось.

Коэффициент CER рассчитывался по формуле:

$$CER = (C + n1 \times C1 + n2 \times C2 + n3 \times C3) / E,$$

где C - стоимость курсовой терапии;

C1 - затраты на коррекцию побочного эффекта (вульвовагинальный кандидоз);

n1- доля пациенток с вульвовагинальным кандидозом; C2 - затраты на коррекцию побочного эффекта (вагинит); n2 - доля пациенток с вагинитом;

n3 - затраты на коррекцию рецидивов;

C3 - затраты на коррекцию рецидивов бактериального вагиноза; E-интегральный показатель эффективности (количество пациентов, у которых наблюдалось клиническое улучшение и отсутствовали рецидивы в течение года).

Наименьшие затраты для достижения эффективности терапии характерны

для группы пациенток, получавших комбинированную терапию с поливалентным бактериофагом «Фагогин». С учетом достигнутой клинической эффективности, а также частоты развития побочных эффектов и рецидивов, наиболее фармакоэкономически эффективной комбинацией препаратов

для терапии бактериального вагиноза является совместное назначение препаратов «Эльжина» и «Фагогин» и составляет 95%, что в 1,5-1,7 раз больше, чем при изолированном применении метронидазола, клиндамицина или хлоргексидина и достоверно больше, чем в остальных подгруппах (табл. 4).

Таблица 4

Результаты анализа «затраты/эффективность» (один год лечения)

Показатель	Группы							
	Ia	Ib	Ic	Id	IIa	IIb	IIc	IIId
Затраты лечения на 1 больного (руб.)	3946,72	4228,48	3841,26	2845,84	3505,72	4117,2	3990,93	3375,59
Эффективность лечения (%)	57,5	65,42	59,6	80	80,83	88,25	76,67	95
Коэффициент «стоимость-эффективность» (руб./%)	68,64	64,64	66,12	35,57	43,37	46,65	52,05	35,53

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют об эффективности препарата «Фагогин» в терапии БВ, как предполагается, за счет продукции фаговых эндолизин, способных разрушать микробные биопленки, а в комбинации с комплексным препаратом «Эльжина» происходит уменьшение времени терапии БВ. Число побочных эффектов от терапии данной комбинацией препаратов также снижается, вероятно, за счет меньшей антибактериальной нагрузки и отсутствия токсического действия гелевой формы поливалентного бактериофага «Фагогин». За счет этого происходит уменьшение стоимости терапии бактериального вагиноза по сравнению со стандартными схемами лечения с применением препаратов метронидазола, клиндамицина и хлоргексидина биглюконата, а также их комбинации с «Фагогином». Увеличение стоимости терапии препаратом метронидазола связана с возникновением такого побочного эффекта как вульвовагинальный кандидоз, который может развиваться в 50,98% случаев при монотерапии метронидазолом [12]. Комбинированная терапия бактериального вагиноза представляет интерес в связи с сочетанием бактериального вагиноза с вульвовагинальным кандидозом, по различным данным до 15-20% [13]. Полностью соответствуют критериям выбора идеального препарата топические комбинированные лекарственные средства, к которым относится «Эльжина» [14].

Также стоит учитывать, что первичная неэффективность стандартных схем терапии с использованием препаратов метронидазола

и клиндамицина составляет 10-15%, что связывают с низкой эффективностью при наличии биопленок, которые формируются в результате жизнедеятельности *Gardnerella vaginalis* [15].

В свою очередь, антисептические средства могут иметь высокую цитотоксичность. Например, хлоргексидин даже при двукратном разведении является высокотоксичным препаратом [16].

Комбинация антибактериальных препаратов стандартных схем лечения бактериального вагиноза с поливалентным бактериофагом использована нами впервые и требует дальнейшего изучения.

Заключение

В ходе фармакоэкономического анализа комбинированной терапии с применением препарата поливалентных бактериофагов в терапии БВ было установлено:

1. Анализ эффективности фармакотерапии бактериального вагиноза показал, что использование препарата поливалентных бактериофагов «Фагогин» в составе комбинированной терапии с антибактериальными лекарственными препаратами для лечения пациенток с бактериальным вагинозом позволяет достичь наибольшей эффективности по сравнению с другими комбинациями лекарственных препаратов, а также имеет более низкую частоту возникновения побочных эффектов и рецидивов.

2. Анализ стоимости болезни свидетельствует о наименьшей стоимости терапии препаратом

«Эльжина» в сочетании с «Лактожиналем» и «Фагогин», а также препаратами «Метрогил» и «Фагогин».

3. Наиболее фармакоэкономически эффективной комбинацией препаратов для терапии бактериального вагиноза показало совместное назначение препаратов «Эльжина» и «Фагогин».

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Савицкая В.М. Бактериальный вагиноз: комплексная санация. В.М. Савицкая. *Medicus*. 2022; 5(47): 6-10.
2. Доброхотова Ю.Э. Особенности диагностики бактериального вагиноза у беременных и его риски для репродукции. Ю.Э. Доброхотова, П.А. Шадрова. *Медицинский оппонент*. 2022; 2(18): 22-27.
3. Рищук С.В. Эндогенная инфекция в акушерстве и гинекологии. С.В. Рищук, Е.И. Кахиани. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2020; 3: 3.
4. Летяева О.И. Патогенетические аспекты терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста. О.И. Летяева, О.Р. Зиганшин. *РМЖ. Мать и дитя*. 2021; 4(1): 59-64. DOI 10.32364/2618-8430-2021-4-1-59-64
5. Coleman J.S., Gaydos C.A. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol*. 2018 Aug 27; 56(9): e00342-18. doi: 10.1128/JCM.00342-18. PMID: 29769280; PMCID: PMC6113459
6. Воропаева Н.М., Белькова Н.Л., Немченко У.М., Григорова Е.В., Данусевич И.Н. Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом: разнообразие и клинико-диагностическое значение. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 17-30. doi: 10.29413/ABS. 2021-6.3.2
7. Cheng Q., Nelson D., Zhu S., Fischetti V.A. Removal of group B streptococci colonizing the vagina and oropharynx of mice with a bacteriophage lytic enzyme. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jan; 49(1): 111-7.
8. Landlinger C., Tisakova L., Oberbauer V., Schwebs T., Muhammad A., Latka A., Van Simaey L., Vaneechoutte M., Guschin A., Resch G., Swidsinski S., Swidsinski A., Corsini L. Engineered Phage Endolysin Eliminates Gardnerella Biofilm without Damaging Beneficial Bacteria in Bacterial Vaginosis Ex Vivo. *Pathogens*. 2021 Jan 8; 10(1): 54. doi: 10.3390/pathogens10010054. PMID: 33435575; PMCID: PMC7830407
9. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 163 от 27.05.2002 г. «Об утверждении отраслевого стандарта

«Клинико-экономические исследования. Общие положения 91500.14.0001-2002».

10. Федеральный Фонд обязательного медицинского страхования. Тарифы на медицинские услуги. Режим доступа: <http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi>, 01.12.2018

11. Ягудина Р.И., Серпик В.Г., Сорокинов И.В. Методологические основы анализа «затраты-эффективность». *Фармакоэкономика: теория и практика*. 2014; 2(2): 23-26.

12. Surapaneni S., Akins R., Sobel J.D. Recurrent Bacterial Vaginosis: An Unmet Therapeutic Challenge. Experience With a Combination Pharmacotherapy Long-Term Suppressive Regimen. *Sex Transm Dis*. 2021 Oct 1; 48(10): 761-765.

13. Дмитрук В.С., Денисов А.А., Лушников П.А. Современные возможности эффективного комбинированного лечения вульвовагинального кандидоза и бактериального вагиноза. *Клин. дерматология и венерология*. 2018; 17 (4): 65-70

14. Духанин А.С. Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы. А.С. Духанин, О.Е. Семиошина. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019; 2(4): 314-320.

15. Тихомиров А.Л. Комплаентность при терапии влагалищных дисбиозов. А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания. *Медицинский совет*. 2019; 12: 146-152.

16. Багаева В.В., Попова В.М., Пашкова Г.С., Исаджанян К.Е., Никитин В.В., Жиленков Е.Л. Изучение эффективности и безопасности применения антимикробных средств. *Исследования и практика в медицине*. 2015; 2(3): 35-42.

References

1. Savitskaya V.M. Bacterial vaginosis: comprehensive sanitation. V.M. Savitskaya. *Medicus*. 2022; 5(47): 6-10. [In Russ.]
2. Dobrokhotova Yu.E. Peculiarities of diagnosis of bacterial vaginosis in pregnant women and its risks for reproduction. Dobrokhotova Yu.E., Shadrova P.A. *Medical Opponent*. 2022; 2(18): 22-27. [In Russ.]
3. Rischuk S.V. Endogenous infection in obstetrics and gynecology. S.V. Rischuk, E.I. Kakhiani. *Bulletin of the Orenburg Scientific Center of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences*. 2020; 3: 3. [In Russ.]
4. Letyaeva O.I. Pathogenetic aspects of therapy for inflammatory diseases of the urogenital tract in women of reproductive age. Letyaeva O.I., Ziganishin O.R. *RMJ. Mother and Child*. 2021; 4(1): 59-64. DOI 10.32364/2618-8430-2021-4-1-59-64. [In Russ.]
5. Coleman J.S., Gaydos C.A. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol*. 2018 Aug 27; 56(9): e00342-18. doi: 10.1128/JCM.00342-18. PMID: 29769280; PMCID: PMC6113459
6. Voropaeva N.M., Belkova N.L., Nemchenko U.M., Grigorova E.V., Danusevich I.N. Micro-

organisms associated with bacterial vaginosis: diversity and clinical and diagnostic significance. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 17-30. doi: 10.29413/ABS. 2021-6.3.2 [In Russ.]

7. Cheng Q., Nelson D., Zhu S., Fischetti V.A. Removal of group B streptococci colonizing the vagina and oropharynx of mice with a bacteriophage lytic enzyme. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005 Jan; 49(1): 111-7.

8. Landlinger C., Tisakova L., Oberbauer V., Schwebs T., Muhammad A., Latka A., Van Simaey L., Vaneechoutte M., Guschin A., Resch G., Swidsinski S., Swidsinski A., Corsini L. Engineered Phage Endolysin Eliminates Gardnerella Biofilm without Damaging Beneficial Bacteria in Bacterial Vaginosis Ex Vivo. *Pathogens*. 2021 Jan 8; 10(1): 54. doi: 10.3390/pathogens10010054. PMID: 33435575; PMCID: PMC7830407

9. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 163 of May 27, 2002. "On Approval of the Industry Standard "Clinical and Economic Research. General Provisions 91500.14.0001-2002". [In Russ.]

10. Federal Fund for Obligatory Medical Insurance. Tariffs for medical services. Access mode: <http://www.mgfoms.ru/strahovye-kompanii/tarifi>, 01.12.2018 [In Russ.]

11. Yagudina R.I., Serpik V.G., Sorokovikov I.V. Methodological foundations of cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics: theory and practice*. 2014; 2(2): 23-26. [In Russ.]

12. Surapaneni S., Akins R., Sobel J.D. Recurrent Bacterial Vaginosis: An Unmet Therapeutic Challenge. Experience With a Combination Pharmacotherapy Long-Term Suppressive Regimen. *Sex Transm Dis*. 2021 Oct 1; 48(10): 761-765.

13. Dmitruk V.S., Denisov A.A., Lushnikova P.A. Modern possibilities of effective combined treatment of vulvovaginal candidiasis and bacterial vaginosis. *Clin. dermatologii i venerologii*. 2018; 17 (4): 65-70. [In Russ.]

14. Dukhanin A.S. Rational choice of vaginal medication: the role of the dosage form. *Dukhanin A.S., Semioshina O.E. RMJ. Mother and child*. 2019; 2(4): 314-320. [In Russ.]

15. Tikhomirov A.L. Complicity in the therapy of vaginal dysbiosis. A.L. Tikhomirov, S.I. Sarsania. *Medical Advice*. 2019; 12: 146-152. [In Russ.]

16. Bagaeva V.V., Popova V.M., Pashkova G.S., Isadzhanyan K.E., Nikitin V.V., Zhilenkov E.L. Study of the effectiveness and safety of antimicrobial agents. *Research and practice in medicine*. 2015; 2(3): 35-42. [In Russ.]

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Пилецкая Ульяна Владимировна, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Новосибирск. 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52.

E-mail: pil_ula@mail.ru

Тел. +7-913-397-78-87

<https://orcid.org/0000-0003-3299-177X>

Информация об авторах

Макаров Константин Юрьевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск.

E-mail: fdpngma@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3574-6382>

Соколова Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск.

E-mail: tatyana3965@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3435-3536>

Дробышева Татьяна Александровна, к.м.н., доцент кафедры сестринского дела (лечебного факультета) ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск.

E-mail: Tatianameddkb@ngs.ru

Карабинцева Наталия Олеговна, д. фарм. н., доцент, заведующая кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии (фармацевтический факультет) ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск.

E-mail: karnatol@yandex.ru

Contact information

Corresponding author: Ulyana V. Piletskaya, Senior Laboratory Assistant, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. 630091, Novosibirsk, Krasny Prospekt, 52.

E-mail: pil_ula@mail.ru

Tel.: +7-913-397-78-87

<https://orcid.org/0000-0003-3299-177X>

Author information

Konstantin Yu. Makarov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: fdpngma@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3574-6382>

Tatyana M. Sokolova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: tatyana3965@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3435-3536>

Tatyana A. Drobysheva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Nursing (Medical Faculty), Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: Tatianameddkb@ngs.ru

Natalia O. Karabintseva, Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biotechnology (Faculty of Pharmacy), Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

E-mail: karnatol@yandex.ru

Поступила в редакцию 23.01.2023

Принята к публикации 28.02.2023

Для цитирования: Пилецкая У.В., Макаров К.Ю., Соколова Т.М., Дробышева Т.А., Карабинцева Н.О. Исследование

фармакоэкономической эффективности лечения бактериального вагиноза с применением геля с бактериофагами. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 99-107.

Citation: Piletskaya U.V., Makarov K.Yu., Sokolova T.M., Drobysheva T.A., Karabintseva N.O. Pharmacoeconomic effectiveness of bacteriophage gel for bacterial vaginosis treatment: a study. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 99-107. (In Russ.)

ОЦЕНКА ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОРИГИНАЛЬНОГО ОПРОСНИКА

¹Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск

630117, РФ, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2

²Городская клиническая больница № 1, г. Новосибирск

630047, РФ, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6

³ООО «Санаторий-профилакторий «Станкостроитель», г. Барнаул

656045, РФ, г. Барнаул, ул. Тихонова, д.33 б

Титяев И.И.², Удалов К.В.^{1,2}, Касьянов Д.С.², Тихонов И.В.³, Абдуллаев Н.А.¹, Андреев С.С.²

Резюме

Введение. Синдром хронической тазовой боли при хроническом простатите и хроническом цистите у женщин остается одной из актуальных проблем урологической практики из-за неудовлетворительных результатов лечения.

Цель исследования: разработать опросник для количественной оценки ведущих симптомов хронических заболеваний мочеполовой системы, сопровождающихся синдромом хронической тазовой боли.

Материалы и методы. В клиническом исследовании приняли участие 29 мужчин с хроническим простатитом и 31 женщина с хроническим циститом. Обе группы получали стандартное при таких заболеваниях лечение, включая физиотерапию. Проведена оценка количественных критериев клинических признаков всех пациентов с использованием оригинального «Опросника оценки симптомов заболеваний мочеполовой системы» до и после лечения.

Результаты. К окончанию лечения среди мужчин по критерию болевой симптоматики, соответствующему шкале «Painful symptom», улучшение составило 82%, у женщин улучшение по данному клиническому признаку составило 79%. Было отмечено радикальное уменьшение показателя шкалы мотивации (Motivational scale) с $3,15 \pm 0,1$ до 0 баллов в 100 % случаев у мужчин и с $3,55 \pm 0,12$ до $1,1 \pm 0,09$ баллов у женщин. Похожая динамика была определена и по дизурическому симптому (Irritativ symptom), эффе́ктивность составила $2,3 \pm 0,12$ балла у мужчин, по отношению к исходному показателю дизурии – $9,0 \pm 0,67$ баллов и $3,1 \pm 0,71$ балла у женщин (исходный – $9,0 \pm 0,68$). Улучшение шкалы психосоматики (Psychomatic symptom) было отмечено у больных 1 и 2 групп: на 63,7% и 61,1%, соответственно.

Заключение. Увеличение урологических больных с синдромами нижних мочевых путей и хронической тазовой болью ведет к необходимости обратить особое внимание на данный феномен с точки зрения мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: хронический простатит, хронический цистит, синдром хронической тазовой боли, опросник.

ASSESSMENT OF TREATMENT EFFICACY FOR CHRONIC PELVIC PAIN SYNDROME USING AN ORIGINAL QUESTIONNAIRE

¹Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russia

630117, RF, Novosibirsk, Timakova Str. 2

²City Clinical Hospital No.1, Novosibirsk, Russia

630047, RF, Novosibirsk, Zalesky Str. 6

³Sanatorium-dispensary «Stankostroitel», Barnaul, Russia

656045, RF, Barnaul, Tikhonova Str. 33b

Tityaev I.I.², Udalov K.V.^{1,2}, Kasyanov D.S.², Tikhonov I.V.³, Abdullaev N.A.¹, Andreev S.S.²

Abstract

Introduction. Chronic pelvic pain syndrome (CPPS) in chronic prostatitis and chronic cystitis in women is a persistent problem in urological practice due to unsatisfactory treatment outcomes.

Aim. This study aims to develop a questionnaire to assess symptoms of chronic genitourinary diseases that are accompanied by CPPS.

Materials and Methods. The clinical study involved 29 men with chronic prostatitis and 31 women with chronic

cystitis who received standard therapy, including physiotherapy. The original "Questionnaire for assessing symptoms of diseases of the genitourinary system" was used to assess clinical signs before and after treatment.

Results. By the end of treatment, the improvement in pain symptoms was 82% in men and 79% in women. The Motivational scale score significantly decreased from 3.15 ± 0.1 to 0 points in men and from 3.55 ± 0.12 to 1.1 ± 0.09 points in women. A similar trend was observed in the dysuric symptom score, which improved from 9.0 ± 0.67 to 2.3 ± 0.12 points in men and from 9.0 ± 0.68 to 3.1 ± 0.71 points in women. The Psychosomatic symptom score also improved in both groups, by 63.7% and 61.1%, respectively.

Conclusion. The rise in CPPS in patients with lower urinary tract syndromes and chronic pelvic pain necessitates a multidisciplinary approach. The questionnaire developed in this study can be useful in assessing clinical signs and monitoring the effectiveness of treatment in CPPS patients.

Keywords: chronic prostatitis, chronic cystitis, chronic pelvic pain syndrome, questionnaire.

Введение

Инфекции нижних мочевыводящих путей (ИНМП) — наиболее распространенная группа урологических заболеваний как женщин, так и мужчин, при которых поражаются уретра, мочевого пузыря и предстательная железа (последняя вовлекается в воспалительный процесс вторично), что приводит к развитию клинически выраженных симптомов. Заболевания осложняются синдромом хронической тазовой боли (СХТБ), который определяется высоким тонусом симпатической нервной системы, уровнем тревоги, неврозами, камуфлированными под ИНМП [1]. Необходимо признать, что патогенез тазовых болей до сих пор во многом неясен, в том числе при циститах у женщин и простатитах у мужчин [2].

Хронический цистит (ХЦ) у женщин является одним из самых распространенных заболеваний в мире и встречается более чем у 50% в течение жизни, причем почти у трети из них наблюдается рецидив в течение 6-12 месяцев [3]. В России ежегодно регистрируют 26-36 млн. случаев острого цистита [4]. Интенсивная боль и выраженная дизурия крайне дезадаптируют пациентов в социально-бытовой и сексуальной жизни [5].

Хронический простатит (ХП) — наиболее часто встречающееся заболевание органов мочевыделительной системы у мужчин. Им страдают около 35% мужчин в возрасте от 25 до 40 лет; его заболеваемость на протяжении последних лет неуклонно прогрессирует [6-10]. ХП — тяжело поддающееся лечению заболевание, даже при использовании самых современных методик: в 40% случаев отмечаются обострения заболевания в последующие один — два года [11-13].

Проблема длительного рецидивирующего течения ХЦ и ХП имеет, наряду с медицинской, огромное социальное значение, так как ими страдают преимущественно молодые, работоспособные люди [14-17]. Из-за высокой распространенности ИНМП представляют собой экономическую проблему.

Для определения адресного, патогенетически обоснованного воздействия, а также оптимальной «нагрузочности» лечебных мероприятий при СХТБ необходимо

учитывать и анализировать выраженность симптомокомплексов при сборе анамнеза у данного контингента урологических больных. С этой целью используется огромное количество общепризнанных опросников (IPSS, МИЭФ, шкала NIH-CPSI и т.д.) [7, 8]. В настоящее время большое распространение получил принцип распределения (фенотипирования) групп симптомов по доменам, согласно классификации «UPOINT» для ХП и ХЦ (phenotypes of IC/BPS), являющимися идентичными: мочевыделительный, психосоциальный, органоспецифический, инфекционный, неврологический, болевой [1,16,18,19].

Оценка самим пациентом тяжести своего состояния, равно как и степень нарушения повседневного образа жизни, должно быть определяющим в выборе того или иного метода лечения и мотивации к его прохождению.

Цель исследования: разработать опросник для количественной оценки ведущих симптомов хронических заболеваний мочеполовой системы, сопровождающихся синдромом хронической тазовой боли.

Материалы и методы

Исследование проводилось на базе санатория «Станкостроитель» (г. Барнаул) и ГКБ №1 (г. Новосибирск). Было обследовано 61 человек из числа семейных пар, проходивших санаторную реабилитацию в рамках специализированных андрологических путевок: 29 мужчин в возрасте от 22 до 37 ($31,2 \pm 7,8$) лет с ХП/СХТБ и 32 женщины в возрасте от 24 до 52 ($33,1 \pm 8,4$) лет, которым проводилось лечение по поводу лейкоплакии мочевого пузыря.

При сборе анамнеза уточнялись жалобы, длительность и клинические проявления заболевания, а также сопутствующая хроническая патология. Длительность заболевания у всех исследованных больных составляла более 3 лет, а у 88,3% пациентов симптоматика ИНМП отмечалась 5 лет и более. До поступления на исследование все пациенты многократно лечились по поводу ХП и ХЦ.

Мужчинам проводилось санаторное лечение: климатотерапия, неспецифическая гидро-, бальнео-, механо- аэронотерапия, в со-

четании с высокодисперсными аэрозольными трансректальными орошениями водным раствором пантогаматогена в дозе 500 мг. Женщинам – хирургическое лечение в объеме трансуретральной резекции тригональной зоны мочевого пузыря с антибактериальной противовоспалительной терапией и транскраниальной электростимуляцией с использованием аппарата «Трансаир - 03».

Количественные критерии клинических признаков всех пациентов были исследованы с использованием оригинального «Опросника оценки симптомов заболеваний мочеполовой системы» («ОСЗ - IPPs-Ms»). В «Опроснике» симптомы объединены в 4 группы: ирритативный, болевой, психосоматический и мотивационный. Последний из них на наш взгляд наиболее важен, так как его выраженность определяет готовность пациента к дальнейшему лечению (в количественном отношении, в баллах) (приложение).

В опроснике «ОСЗ - IPPs-Ms» выделяется средний балл количественной оценки симптомов, который представляет собой сумму из 3-х соматических доменов (в зависимости от выраженности клинической симптоматики от 0 до 35 баллов):

1 группа симптомов: «I» - домен ирритативной симптоматики (*Irritativ symptom*, усл. ед.; от 0 до 10) и состоит из двух диагностических блоков;

2 группа симптомов: «P» - домен болевой симптоматики (*Painful symptom*, усл. ед.; от 0 до 5), состоящий из одного диагностического блока;

3 группа симптомов: «Ps» - домен психосоматической симптоматики (*Psychosomatic symptom*, усл. ед.; от 0 до 20), состоящий из четырех диагностических блоков.

Отдельно выделяется 4 домен: «Ms» - мотивационный - шкала мотивации к прохождению лечения - *Motivational scale*; оценивается по степени выраженности (в количестве «+», от 0+ до 4+).

Все исследования выполнены с информированного согласия пациентов и в соответствии с этическими нормами Хельсинской Декларации (ВМА) (Эдинбург, Шотландия, 2000), с учетом изъясняющего примечания п. 29, одобренного Генеральной ассамблеей ВМА (Вашингтон, 2002), и был принят этическим комитетом. Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке при помощи персонального компьютера с операционной системой Microsoft Windows 10, редактора электронных таблиц MS Excel 2010.

Результаты и обсуждение

Существенные изменения к окончанию лечения среди мужчин были отмечены

по наиболее клинически значимому в настоящем исследовании критерию болевой симптоматики, соответствующему шкале «*Painful symptom*» опросника «ОСЗ - IPP_sMs» с оценкой выраженности данного клинического признака от 0 до 5. Учитывая то, что к началу исследования все обследованные пациенты имели клинические проявления болевого симптома (различной степени выраженности), к окончанию лечения в 100% случаев мужчины отмечали улучшение. Однако, в 20% случаев он сохранялся, но с гораздо меньшей степенью выраженности, что в соответствии с результатами «Опросника» составило 0,9 баллов. Улучшение по данному клиническому признаку, таким образом, составило 82% ($p < 0,001$) (табл. 1).

У женщин по ведущей шкале «*Painful symptom*» опросника «ОСЗ - IPP_sMs» к окончанию лечения также в 100% случаев отмечалось улучшение, но его сохранение с гораздо меньшей интенсивностью отмечено у 26%. Улучшение по данному клиническому признаку, таким образом, составило 79% ($p < 0,001$) (табл. 1).

К окончанию лечения по всем учитываемым критериям, согласно опроснику, идет улучшение клинических показателей, что имеет отражение в таблице 1. Было отмечено радикальное уменьшение показателя шкалы мотивации (*Motivational scale* – «Ms») с $3,15 \pm 0,1$ до 0 баллов в 100% случаев у мужчин и с $3,55 \pm 0,12$ до $1,1 \pm 0,09$ баллов у женщин. Вполне очевидно, это связано с объективным улучшением их состояния и отсутствием какой бы то ни было мотивации к прохождению лечения в ближайшее время у мужчин, но неполное стихание клинико-лабораторных показателей хронического цистита сохраняло у женщин определенную степень мотивации к прохождению дополнительного курса лечения (преимущественно - в амбулаторных условиях).

Изучая теоретический материал по темам, связанным с больными, страдающими хронической тазовой болью, мы выяснили, что существуют значительные трудности в диагностике, лечении и реабилитации таких больных. Трудности, связанные с диагностикой и лечением, во многом объясняются недостаточной изученностью данного вопроса. Но достоверно известно, что хронические боли ухудшают качество жизни пациентов, отрицательно влияя на их самочувствие, уверенность в себе и возможность заниматься повседневными делами.

Количественный подход при оценке клинических проявлений заявленного «Опросника», позволяет наиболее точно проанализировать эффективность полученных результатов лечения благодаря представленным в нем стандартизованным шкалам.

Таблица 1

Динамика показателей опросника психосоматической оценки симптомов заболеваний мочеполовой системы («ОСЗ - IPP_s-M_s») в группах больных хроническим простатитом и хроническим циститом

Показатели опросника «ОСЗ - IPP _s -M _s »		Группы	ХП n = 29	ХЦ n = 32
Суммарный балл «ОСЗ» (Total score), усл. ед.	от 0 до 35	До лечения	29,7±2,4	29,7±2,3
		После лечения	9,1±0,7 p<0,001	12,8±0,69 p<0,001
Irritativ symptom - «I», усл. ед.	от 0 до 10	До лечения	9,0±0,67	9,0±0,68
		После лечения	2,3±0,12 p<0,001	3,1±0,71 p<0,001
Painful symptom - «P», усл. ед.	от 0 до 5	До лечения	5,0±0,0	5,0±0,0
		После лечения	0,9±0,04 p<0,001	1,2±0,05 p<0,001
Psychosomatic symptom - «Ps», усл. ед.	от 0 до 20	До лечения	15,7±1,37	15,7±1,33
		После лечения	5,7±0,34 p<0,001	8,4±1,54 p<0,001
Motivational scale – «Ms», усл. ед. (количество «+»)	от 0 до 4	До лечения	3,15±0,1	3,55±0,12
		После лечения	0,0±0,0 p<0,001	1,1±0,09 p<0,005

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей «до» и «после» лечения.

Оценивая динамику основного болевого симптома, с которым больные обращаются к врачу, с использованием «Опросника», важно подчеркнуть, что к окончанию лечебного курса у пациентов в обеих группах было отмечено улучшение в той или иной степени в 100%.

Похожая динамика была определена и по дизурическому симптому к окончанию лечения, эффективность составила $2,3 \pm 0,12$ балла у мужчин, по отношению к исходному показателю дизурии – $9,0 \pm 0,67$ баллов, и $3,1 \pm 0,71$ балла у женщин (исходный $9,0 \pm 0,68$).

Улучшение шкалы психосоматики было отмечено у больных 1 и 2 групп: на 63,7% ($p<0,01$) и 61,1% ($p<0,05$) соответственно. Вместе с тем, показатели, полученные к окончанию лечения по данной шкале, свидетельствуют об улучшении качества жизни больных.

Похожую динамику к окончанию лечения имеет и показатель суммарного балла у больных обеих групп. Достоверное улучшение этого показателя – на 69,4% ($p<0,01$) у мужчин и на 62,8% ($p<0,01$) у женщин, отражает эффективность проводимых лечебных мероприятий.

Шкала мотивации («Motivational scale») настоящего опросника «ОСЗ - IPP_s-M_s» является своего рода индикатором к прохождению специализированного комплексного лечения. Так, отсутствие мотивации к лечению в бли-

жайшее время у больных с хроническим простатитом продиктовано 100% эффективностью, тогда как снижение «бальности» по данной шкале у женщин может свидетельствовать об улучшении клинических проявлений болезни, но не исключает последующего периода «долечивания».

Таким образом, специфичность количественных критериев «Опросника» «ОСЗ - IPP_s-M_s» позволяет проводить достаточно точную диагностику контингента урологических больных (в частности, страдающих хроническим простатитом и хроническим циститом у женщин) с учетом совокупности клинических проявлений, а также точно и предметно оценивать в динамике характер течения заболевания, эффективность реабилитационных мероприятий с оценкой отдаленных результатов от проведенного лечения.

Заключение

Качество жизни – это индивидуально определяемый набор критериев субъективной оценки своего состояния. Исходя из этого мы ввели оригинальный опросник-шкалу индивидуальной оценки качества жизни больного. Три основных критерия – боль, ирритация и психосоматика, включающая копулятивные нарушения у мужчин, и самое

основное – мотивация к лечению. Более того, по окончании лечения те же критерии и определяют дальнейшую судьбу больного – получит ли он эффективную терапию, если нет, необходимо менять подход к темпам и объему лечения.

Увеличение урологических больных с синдромами нижних мочевых путей и хронической тазовой болью ведет к необходимости обратить особое внимание на данный феномен с точки зрения мультидисциплинарного подхода, приглашая к участию в этом процессе гинеколога, невролога и психолога. Это и есть мультимодальный междисциплинарный подход.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Bordeianou L.G., Anger J.T., Boutros M., Birnbaum E., Carmichael J.C., Connell K.A et al. Members of the pelvic floor disorders consortium working groups on patient-reported outcomes. Measuring pelvic floor disorder symptoms using patient-reported instruments: proceedings of the consensus meeting of the pelvic floor consortium of the American society of colon and rectal surgeons, the international continence society, the American urogynecologic society, and the society of urodynamics, female pelvic medicine and urogenital reconstruction. *Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction*. 2020; 26(1): 1–15. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000817>
2. Dydyk A.M., Gupta N. Chronic Pelvic Pain. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 (Online ahead of print). PMID: 32119472.
3. Valentina Tesio, Katharina S. Goerlich, Masako Hosoi, Lorys Castelli. Alexithymia: state of art and controversies. Clinical and neuroscientific evidence. *Frontiers in Psychology*. 2019.
4. Лоран О.Б., Синякова Л.А. Воспалительные заболевания органов мочевой системы. Актуальные вопросы. 4-е изд., переработанное и дополненное. М.: МИА. 2014; 84с. Режим доступа: <https://search.rsl.ru/ru/record/01007858442>.
5. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. *Nat Rev Urol*. 2010; 7(12):653–660. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.190>.
6. Мазо Е.Б., Школьников М.Е. Синдром хронической тазовой боли. *Consilium medicum*. 2008; 10(4): 49–51.
7. Anderson R.U., Wise D., Nathanson B.H. Chronic Prostatitis and/or Chronic Pelvic Pain as a Psychoneuromuscular Disorder-A Meta-analysis. *Urol*. 2018; 120: 23–29.
8. Banyra O., Ivanenko O., Nikitin O., Shulyak A. Mental status in patients with chronic bacterial prostatitis. *Cent European J. Urol*. 2013; 66(1): 93–100.
9. Bartoletti R., Cai T., Nesi G. et al. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. *World J. Urol*. 2014; 32(3): 737–742.
10. Pontari M.A., Ruggieri M.R. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. *J. Urol*. 2008; 179, 5 Suppl.: S61–S67.
11. Бухарин О.В. Биология и экология энтерококков / О.В. Бухарин, А.В. Валышев. Екатеринбург. 2012; 227 с.
12. Тихонов И.В. Регионарные лимфатические узлы простаты в норме, при венозном застое в малом тазу и в условиях физио- и фитокоррекции (анатомо-экспериментальное исследование). Дис. на соиск. уч. ст. д.м.н. Новосибирск. 2008; 358 с.
13. Тюзиков И.А. Хронический простатит как нейро-эндокринный синдром и новые потенциальные фармакотерапевтические опции управления проблемой. *Фармакология и фармакотерапия*. 2021; 1: 58–66.
14. Пушкарь Д.Ю., Касян Г.Р. Новое в лечении хронического простатита: интерферон-гамма. *Фарматека*. 2012; 4: 65–67.
15. Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Котенко Д.В. с соавт. Особенности симптомов нижних мочевыводящих путей у мужчин Московского региона. Результаты эпидемиологического исследования. *Урология*. 2018; 3: 22.
16. Colaco M., Koslov D.S., Keys T. Correlation of gene expression with bladder capacity in interstitial Cystitis/bladder pain syndrome. *Urol* 2014; 192(2): 1123–1129.
17. Lai H.H., North C.S., Andriole G.L. Polysymptomatic, polysyndromic presentation of patients with urological chronic pelvic pain syndrome. *J Urol*. 2012; 187(2): 2106–2012.
18. Lotenfoe R.R., Christie J., Parsons A., Burkett P., Helal M., Lockhart J.L. Absence of neuropathic pelvic pain and favorable psychological profile in the surgical selection of patients with disabling interstitial cystitis. *J Urol*. Dec 1995(154): 2039–42.
19. Hsieh K-L., Chin H-Y., Lo T-S., Long C-Y., Ho C-H., Huang SK-H. et al. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome patient is associated with subsequent increased risks of outpatient visits and hospitalizations: A population-based study. *PLoS ONE*. 2021; 16(9): e0256800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256800>.

References

1. Bordeianou L.G., Anger J.T., Boutros M., Birnbaum E., Carmichael J.C., Connell K.A. et al. Members of the pelvic floor disorders consortium working groups on patient-reported outcomes. Measuring pelvic floor disorder symptoms using patient-reported instruments: proceedings of the consensus meeting of the pelvic floor consortium of the American society of colon and rectal surgeons, the international continence society, the American urogynecologic society, and the society of urodynamics, female pelvic medicine and urogenital reconstruction. *Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction*. 2020; 26(1): 1–15. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000817>

namics, female pelvic medicine and urogenital reconstruction. Female Pelvic Medicine and Urogenital Reconstruction. 2020; 26(1): 1–15. <https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000817>

2. Dydyk A.M., Gupta N. Chronic Pelvic Pain. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 (Online ahead of print). PMID: 32119472.

3. Valentina Tesio, Katharina S. Goerlich, Masako Hosoi, Lorys Castelli. Alexithymia: state of art and controversies. Clinical and neuroscientific evidence. Frontiers in Psychology. 2019.

4. Loran O.B., Sinyakova L.A. Inflammatory diseases of the urinary system. Topical issues. 4th ed. revised and enlarged. MOSCOW: MIA. 2014; 84 p. Access mode: <https://search.rsl.ru/record/01007858442>. [In Russ.]

5. Foxman B. The epidemiology of urinary tract infection. Nat Rev Urol. 2010; 7(12):653–660. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2010.190>.

6. Mazo E.B., Shkolnikov M.E. Chronic pelvic pain syndrome. Consilium medicum. 2008; 10(4): 49–51. [In Russ.]

7. Anderson R.U., Wise D., Nathanson B.H. Chronic Prostatitis and/or Chronic Pelvic Pain as a Psychoneuromuscular Disorder-A Meta-analysis. Urol. 2018; 120: 23–29.

8. Banyra O., Ivanenko O., Nikitin O., Shulyak A. Mental status in patients with chronic bacterial prostatitis. Cent European J. Urol. 2013; 66(1): 93–100.

9. Bartoletti R., Cai T., Nesi G. et al. The impact of biofilm-producing bacteria on chronic bacterial prostatitis treatment: results from a longitudinal cohort study. World J. Urol. 2014; 32(3): 737–742.

10. Pontari M.A., Ruggieri M.R. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. J. Urol. 2008; 179, 5 Suppl.: S61–S67.

11. Bukharin O.V. Biology and ecology of enterococci / O.V. Bukharin, A.V. Valyshev. Yekaterinburg. 2012; 227 p. [In Russ.]

12. Tikhonov I.V. Regional lymph nodes of the prostate in norm, at venous stasis in the small pelvis and under conditions of physio- and phytocorrection (anatomical and experimental study). D. thesis Novosibirsk. 2008; 358 p. [In Russ.]

13. Tyuzikov I.A. Chronic prostatitis as a neuro-endocrine syndrome and new potential pharmacotherapeutic options for managing the problem. Pharmacology and pharmacotherapy. 2021; 1: 58–66. [In Russ.]

14. Pushkar D.Y., Kasyan G.R. New in the treatment of chronic prostatitis: interferon-gamma. Pharmateca. 2012; 4: 65–67. [In Russ.]

15. Pushkar D.Y., Rasner P.I., Kotenko D.V. et al. Features of lower urinary tract symptoms in men of the Moscow region. Results of an epidemiological study. Urology. 2018; 3: 22. [In Russ.]

16. Colaco M., Koslov D.S., Keys T. Correlation of gene expression with bladder capacity in interstitial Cystitis/bladder pain syndrome. Urol 2014; 192(2): 1123–1129.

17. Lai H.H., North C.S., Andriole G.L. Polysymptomatic, polysyndromic presentation of patients with urological chronic pelvic pain syndrome. J Urol. 2012; 187(2): 2106–2012.

18. Lotenfoe R.R., Christie J., Parsons A., Burkett P., Helal M., Lockhart J.L. Absence of neuropathic pelvic pain and favorable psychological profile in the surgical selection of patients with disabling interstitial cystitis. J Urol. Dec 1995(154): 2039–42.

19. Hsieh K-L., Chin H-Y., Lo T-S., Long C-Y., Ho C-H., Huang SK-H. et al. Interstitial cystitis/bladder pain syndrome patient is associated with subsequent increased risks of outpatient visits and hospitalizations: A population-based study. PLoS ONE. 2021; 16(9): e0256800. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0256800>.

Приложение

ОПРОСНИК ОЦЕНКИ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ («ОСЗ - ИРР_С-М_С»)

DOMAIN I: Irritativ symptom (Ирритативная симптоматика) «I» (от 0 до 10):

Part a). Как часто Вам приходилось мочиться чаще, чем через 2 часа после окончания мочеиспускания в течение последнего месяца?

- 0 никогда
- 1 менее чем 1 раз из 5
- 2 менее чем в половине случаев
- 3 примерно в половине случаев
- 4 более чем в половине случаев
- 5 почти всегда

Part b). Как часто в течение последнего месяца Вам было трудно временно воздержаться от мочеиспускания?

- 0 никогда
- 1 менее чем 1 раз из 5
- 2 менее чем в половине случаев
- 3 примерно в половине случаев
- 4 более чем в половине случаев
- 5 почти всегда

DOMAIN II: Painful symptom (Болевая симптоматика) - «P» (от 0 до 5):

Какое число лучше описывает интенсивность, среднюю величину боли или дискомфорта, которые Вас беспокоили в течение последнего месяца?

- 0
- 1
- 2
- 3
- 4
- 5

DOMAIN III: Psychosomatic symptom

(Психосоматическая симптоматика) «Ps» (от 0 до 20): **Part a).** Насколько Ваши симптомы не позволяли Вам делать то, что Вы делаете обычно?

- 0 никогда
- 1 изредка
- 2 иногда
- 3 часто
- 4 очень часто
- 5 почти всегда

Part b). Как часто Вы думаете о симптомах Вашего заболевания?

- 0 никогда
- 1 изредка
- 2 иногда
- 3 часто
- 4 очень часто
- 5 почти всегда

Part c). Как часто в течение года Вы получали лечение по поводу своего заболевания?

_____ раз в году (от 0 до 5).

Part d). Если бы Вы провели оставшуюся жизнь, испытывая эти симптомы, как бы Вы к этому отнеслись?

- 0 хорошо
- 1 нормально
- 2 удовлетворительно
- 3 плохо
- 4 очень плохо
- 5 ужасно

DOMAIN IV Motivational scale (Мотивационная шкала: объективная оценка своего состояния, определяющая готовность к лечению) «Ms» (от 0+ до 4+), где утвердительный ответ («да») – это 1 «+».

Part a). Считаете ли Вы себя больным человеком?

- Да
- Нет

Part b). Считаете ли Вы, что лечение необходимо провести в ближайшее время?

- Да
- Нет

Part c). Готовы ли Вы пройти двухнедельный курс терапии с отрывом от работы?

- Да
- Нет

Part d). Готовы ли Вы пройти двухнедельный курс терапии амбулаторно в удобное для Вас время?

- Да
- Нет

Total score (Суммарный балл) «ОСЗ - IPPs-Ms» (от 0 до 35):

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Удалов Константин Викторович, заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», ассистент кафедры урологии НГМУ, научный сотрудник лаборатории клинической морфологии и патоморфологии Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск. 630117, РФ, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2
E-mail: k.udalov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5864-4480>

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>

Касьянов Денис Сергеевич, врач-уролог, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница №1», г. Новосибирск.

E-mail: kasyanovds@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5797-519X>

Тихонов Игорь Викторович, д.м.н., врач уролог-андролог высшей категории, ООО «Санаторий-профилакторий «Станкостроитель», г. Барнаул.

E-mail: urologagmu@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9159-1007>

Абдуллаев Натиг Ариф Оглы, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической морфологии и патоморфологии Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск.

E-mail: patol@inbox.ru

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>

Contact information

Corresponding author: Konstantin V. Udalov, Head of the Department of Oncourology, City Clinical Hospital No.1, Assistant of the Department of Urology, Novosibirsk State Medical University, Researcher of the Laboratory of Clinical Morphology and Pathomorphology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk. 630117, RF, Novosibirsk, Timakova Str. 2

E-mail: k.udalov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5864-4480>

Author information

Igor I. Tityaev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Highest Category Urologist, City Clinical Hospital No. 1, Novosibirsk

E-mail: titayev.pro@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-3384-7147>

Denis S. Kasyanov, Urologist, City Clinical Hospital No.1, Novosibirsk.

E-mail: kasyanovds@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5797-519X>

Igor V. Tikhonov, Dr. Sci. (Med.), Highest Category Urologist Andrologist, Sanatorium-Dispensary "Stankostroitel", Barnaul

E-mail: urologagmu@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9159-1007>

Natig A. Abdullaev, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Fellow, Laboratory of Clinical Morphology and Pathomorphology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center for Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk

E-mail: patol@inbox.ru

Sergey S. Andreev, Head of the Urology Department, City Clinical Hospital No.1, Urologist of the Highest Category, Novosibirsk.

E-mail: andreev723@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4244-6807>

Поступила в редакцию 24.11.2022

Принята к публикации 19.01.2023

Для цитирования: Титяев И.И., Удалов К.В., Касьянов Д.С., Тихонов И.В., Абдуллаев Н.А., Андреев С.С. Оценка лечения синдрома хронической тазовой боли с использованием оригинального опросника. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 108-115.

Citation: Tityaev I.I., Udalov K.V., Kasyanov D.S., Tikhonov I.V., Abdullaev N.A., Andreev S.S. Assessment of treatment efficacy for chronic pelvic pain syndrome using an original questionnaire. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 108-115. (In Russ.)

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ РАНЕВЫХ ПОКРЫТИЙ НА ОСНОВЕ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ЦЕЛЛЮЛОЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН МЯГКИХ ТКАНЕЙ

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

Жариков А.Н., Алиев А.Р., Орлова О.В., Бурмистрова Я.А.

Резюме

Целью исследования было оценить эффективность применения новых раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы (БЦ) для лечения инфицированных ран мягких тканей с использованием клинических, лабораторных, бактериологических и морфологических методов исследования. В работу были включены 60 пациентов, из которых с ранами на фоне диабетических микро-макроангиопатий было 35 (58,3%) и на фоне артериальной или венозной недостаточности 25 (41,7%) больных. Исследование проводилось в 2 группах, в одной из которых, у 30 больных в лечении использовались раневые покрытия на основе БЦ и у 30 пациентов группы сравнения использовались традиционные перевязочные средства (1% раствор хлоргексидина). При оценке лечения установлено, что в основной группе быстрее происходило снижение микробной контаминации ран ($p < 0,001$), что достоверно коррелировало с уменьшением уровня гемоглобина и С-реактивного белка в периферической крови ($p < 0,001$), значительно эффективнее уменьшались площадь ран, болевой синдром и количество перевязок ($p < 0,001$). При исследовании морфологических свойств представленных раневых покрытий было выявлено, что при длительном нахождении БЦ (более 15 суток) появляется более плотный контакт раны с материалом, заключающийся в формировании в нем сосудистых щелей лакунарного типа, напоминающих элементы новых сосудов.

Ключевые слова: раневые покрытия, бактериальная целлюлоза, инфицированные раны мягких тканей.

NEW WOUND DRESSINGS BASED ON BACTERIAL CELLULOSE: EFFECTIVENESS FOR TREATING INFECTED SOFT TISSUE WOUNDS

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

Zharikov A.N., Aliev A.R., Orlova O.V., Burmistrova Ya.A.

Abstract

The purpose of this study was to evaluate the effectiveness of new wound dressings based on bacterial cellulose (BC) for treating infected soft tissue wounds using various research methods, including clinical, laboratory, bacteriological, and morphological approaches. The study included 60 patients, with 35 (58.3%) patients having wounds due to diabetic micro- and macroangiopathies and 25 (41.7%) patients due to arterial or venous insufficiency. The patients were divided into two groups: the main group (30 patients) treated with BC-based wound dressings, and the comparison group (30 patients) treated with traditional dressings (1% chlorhexidine). The results showed that patients in the main group had a faster decrease in microbial contamination of wounds ($p < 0.001$) compared to the comparison group. This decrease correlated significantly with a reduction in hemoglobin and C-reactive protein levels in peripheral blood ($p < 0.001$), wound area, pain syndrome, and number of dressings required ($p < 0.001$). Furthermore, the morphological properties of the BC-based wound dressings revealed that with prolonged use (more than 15 days), there was a tighter contact of the wound with the material, which led to the formation of lacunar-type vascular fissures in the material resembling elements of new vessels. The use of BC-based wound dressings has potential as an effective treatment option for infected soft tissue wounds, particularly in patients with diabetic micro- and macroangiopathies and arterial or venous insufficiency. The findings of this study also suggest that prolonged use of BC-based wound dressings may promote the formation of new vessels, which warrants further investigation.

Keywords: wound dressings, bacterial cellulose, infected soft tissue wounds

Введение

Микробная инвазия ран после повреждения кожных покровов протекает с развитием последовательных фаз раневого процесса, определенных физико-химических реакций и сопровождается рядом проблем, такими как длительное гнойное воспаление, медленная репарация, снижение оксигенации, старение фибробластов, нарушение функций ключевых цитокинов и факторов роста, что в итоге приводит к низкой эффективности заживления [1]. Как правило, это острые (ожоги, поверхностные травмы кожи, хирургические разрезы и т.д.) или хронические раны (диабетические раны, венозные язвы и т.д.). Широко признано, что лучший материал для заживления раневых дефектов должен обладать некоторыми важными характеристиками, такими как удержание влаги, воздухопроницаемость, биосовместимость, наличие антибактериальных свойств, способность адгезии различных лекарственных препаратов и т.д. [2, 3]. Одним из популярных кандидатов для новых раневых покрытий является бактериальная целлюлоза (БЦ) из-за ее высокой механической прочности, биосовместимости, биоразлагаемости, водоудерживающей способности и нетоксичности [4, 5]. На сегодняшний день она применяется во многих областях экономики, включая биомедицину, упаковки для пищевых продуктов, электронику, передающие устройства и т.д. [6, 7]. Наноструктуру ей придает уникальная трехмерная сетка из микрофибрилл, толщиной от 25 до 200 нм, обеспечивающая большую площадь поверхности, эластичность, сопротивление и гибкость [8]. По сравнению с растительной целлюлозой, БЦ не содержит лигнина и других полисахаридов [9, 10]. Благодаря этим преимуществам ее рассматривают в качестве основы различных медицинских изделий. Это экологически чистый продукт с ультратонкой сетчатой структурой, позволяющей другим молекулам-гостям внедряться в нее, что может быть основой для нанесения лекарств, а также способности поглощать раневую экссудат и обеспечивать влажную среду для быстрого заживления ран [11]. Высокая прочность БЦ на растяжение может способствовать механической защите ран, а превосходная биосовместимость может уменьшить иммунное отторжение и снизить риск раневой инфекции [12]. Хотя БЦ обладает многими свойствами идеального ранозаживляющего материала, отсутствие у нее антибактериальной активности является основным недостатком, поэтому ее используют в сочетании с другими препаратами с антибактериальной активностью для лечения раневой инфекции [13, 14]. Кроме того, в обзорных статьях, посвященных лечению ран, сообщается о структуре, свойствах перевязочных

материалов на основе БЦ, приготовленных в сочетании с различными противомикробными агентами [15].

Таким образом, БЦ по сравнению с традиционной марлевой повязкой, как новый медицинский продукт, может не только обеспечить комфортную влажную среду для раны, абсорбировать ее раневую экссудат, предотвратить бактериальную инфекцию, но и позволяет ране свободно дышать, не прилипать к ее поверхности и не вызывать вторичную травматизацию формирующихся регенераторных клеток. В этой связи БЦ становится хорошим биоматериалом для создания на ее основе раневых покрытий для лечения длительно незаживающих ран мягких тканей.

Цель исследования: изучить динамику клинико-лабораторных показателей для оценки эффективности лечения инфицированных ран мягких тканей с помощью раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы.

Материалы и методы

В процессе выполнения работы в 2022 году выполнены клинико-лабораторные обследования 60 больных с разными инфицированными ранами кожи и мягких тканей различного генеза. Исследование проводилось на базе КГБУЗ «Краевая клиническая больница», в отделении гнойной и сосудистой хирургии. Больные с раневыми дефектами кожи и мягких тканей с признаками инфицирования, возникшими на фоне сахарного диабета, атеросклероза, венозных трофических язв, после травм или операций были разделены на две группы. Основная группа больных (n=30) получала лечение с использованием в качестве раневого покрытия перфорированной пленки БЦ. В группе сравнения (n=30) проводилось традиционное лечение с применением ежедневных повязок на основе 1% хлоргексидина (ХГ) или мази Левомеколь.

Проведенные ранее в лаборатории биоконверсии Института проблем химико-энергетических технологий Сибирского отделения РАН (ИПХЭТ СО РАН, г. Бийск) исследования физико-химических свойств полученной гель-пленки БЦ свидетельствовали о ее высоких значениях набухания, 99% влажности, смачиваемости и удовлетворительно низкой адгезии к раневой поверхности, что было важно при рассмотрении ее в качестве раневого покрытия, не способного травмировать «свежий» эпителий раны, которое имеет место после удаления традиционных марлевых повязок. Бактериальная целлюлоза – микробный полисахарид был получен в виде гель-пленки в результате симбиоза уксуснокислых бактерий и дрожжей родов *Medusomyces gisevii* J. Lindau и

имеет трехмерную наноструктуру в результате переплетения микрофибрилл (длина и поперечное сечение). Микрофибриллы в виде сетки БЦ нерегулярного строения с их минимальной толщиной в единичном волокне и равномерность по плотности распространения волокон каркаса позволили сделать вывод о паро-газопроницаемости и прочности пленки, а также возможности сорбции лекарственных препаратов [16]. Раневое покрытие на

основе БЦ применялось без нагрузки лекарственными препаратами. Консервация пластин осуществлялась путем стерилизации в физиологическом растворе с фасовкой в отдельные стеклянные емкости. В процессе лечения определяли размеры раны кожи и мягких тканей для подбора размеров раневого покрытия, а также визуально оценивалось состояние раны, наличие грануляций, фибрина, отделяемое и т.д. (рис. 1а).

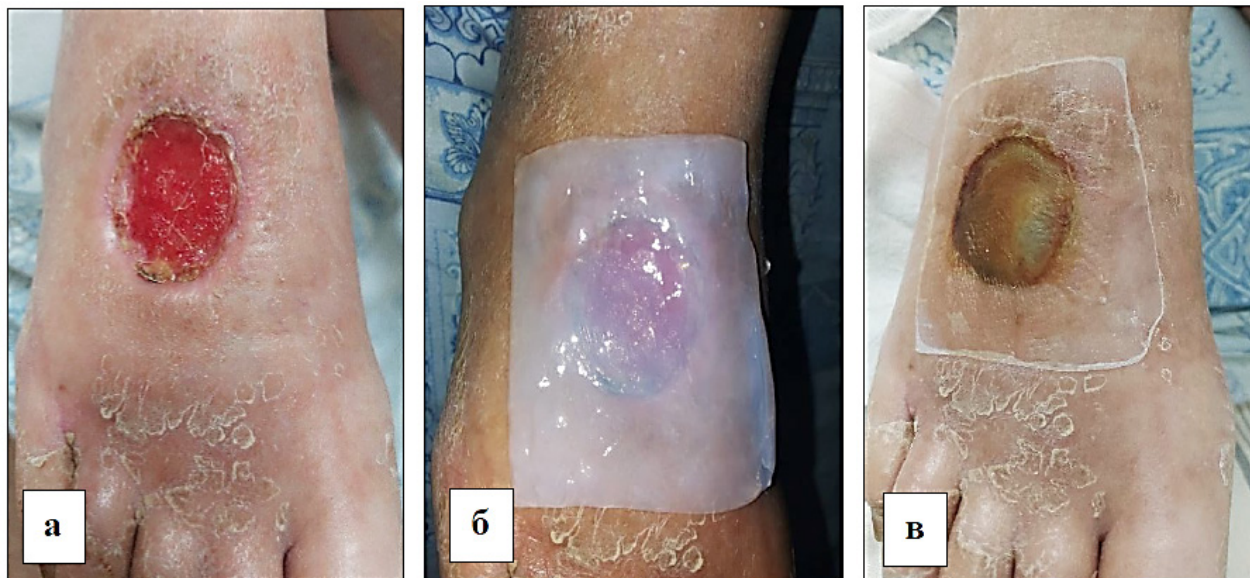


Рисунок 1. Гранулирующая рана правой стопы: а - внешний вид и размеры раны, б - нанесено раневое покрытие на основе бактериальной целлюлозы, в - пластина БЦ через 3 суток (высыхание пластины, изменение цвета на коричнево-желтый за счет адсорбции раневого детрита).

С целью оттока раневого экссудата влажную стерильную прозрачную пластину бактериальной целлюлозы, толщиной 2-3 мм, предварительно перфорировали в 4-5 разных местах, формируя отверстия до 5 мм в диаметре. После обработки раны растворами антисептиков и осушивания, на ее поверхность укладывалась влажная пластина БЦ, пластичность которой позволяет соблюсти конгруэнтность раны и зафиксировать края к неизменной коже (рис.1б). Сверху накладывалась простая сухая марлевая повязка. Ежедневных перевязок в дальнейшем не требовалось. Через 3-5 суток, по мере высыхания раневого покрытия и изменения цвета на желто-коричневый за счет абсорбции экссудата (рис.1в) пластина удалялась и на рану накладывалась новая. Данные манипуляции выполнялись вплоть до закрытия раны вторичным натяжением и окончания лечения. Группа сравнения насчитывала 30 идентичных больных, в лечении которых использовались ежедневные повязки на основе 1% водного раствора ХГ или мази Левомеколь.

Клиническое обследование включало сбор жалоб, анамнеза болезни, оценки локального статуса, где определялось визуальное состояние

раны (гиперемия, отек, инфильтрация, наличие грануляций, отделяемое из раны, фибриновые наложения и отграниченные скопления гноя, площадь, фаза раневого процесса), ее причины и механизм образования. Площадь раны оценивали по формуле $L \times W \times 0,785$, где L — длина раны, W — ширина раны [17]. Динамику изменения раны на протяжении 40 суток оценивали трехкратно - при поступлении, в середине и в конце лечения. Данный временной промежуток выбран соответственно времени течения фаз раневого процесса. Кроме того, клиническое обследование включало скорость заживления раны (в сутках), болевой синдром после наложения повязок (1 балл — нет боли, 2 балла — умеренный болевой синдром, 3 балла — значительный болевой синдром), количество перевязок за период лечения, экссудация раневой поверхности (1 балл — нет экссудации, 2 балла — умеренная, 3 балла — значительная), адаптация пациента (в палате, в домашних условиях). Всем больным с ранами проводились двукратные методы лабораторного контроля, включающие развернутый анализ крови, уровень сахара крови, общего белка, креатинина, С-реактивного белка. Микробный пейзаж ран оценивался с помощью

трехкратного взятия бактериального посева с поверхности с определением возбудителя и уровня бактериальной контаминации (КОЕ – колониеобразующих единиц). Гистологическое исследование, как раны, так и пластин бактериальной целлюлозы проводилось дважды, в начале и в конце лечения. Исследования проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000

г.; «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003г. №266 и в соответствии с заключением ЛЭК АГМУ №4 15.04.2022г.

Результаты и обсуждение

В работу были включены пациенты в возрасте от 22 до 80 лет. В возрастной группе до 50 лет было 12 больных (20%), в группе больных старше 60 лет было 48 (80%) пациентов (рис. 2).

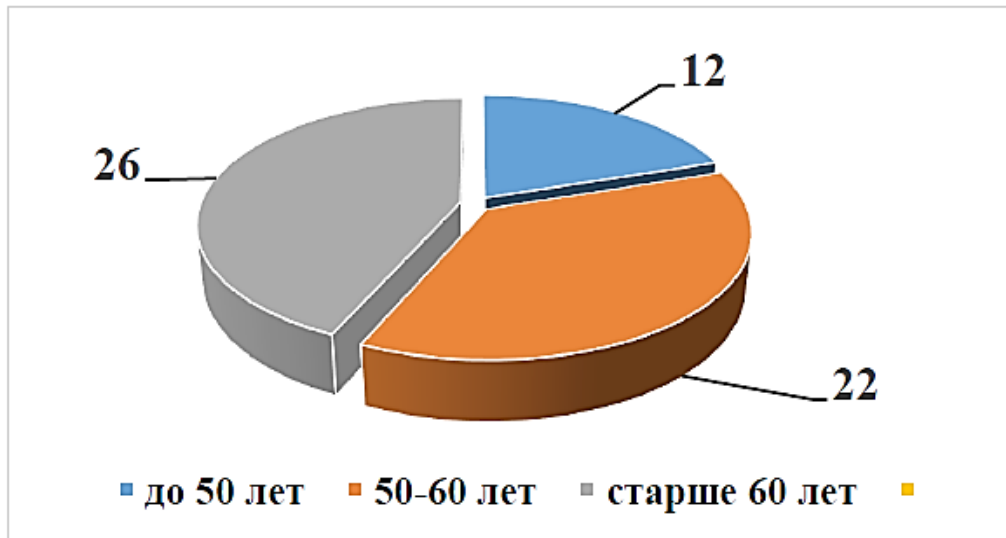


Рисунок 2. Распределение обследованных больных с ранами в зависимости от возраста.

Наибольшее количество пациентов, получавших лечение, составили женщины – 34 (56,7%), мужчины соответственно – 26 человек (43,3%). Возраст варьировал от 22 до 80 лет. Длительность течения ран составила в среднем около 1 года. Среди больных с длительно

незаживающими ранами кожи и мягких тканей преобладали пациенты с ранами на фоне диабетических микро-макроангиопатий – 35 (58,3%). Сосудистые причины (артериальная и венозная недостаточность) в возникновении ран были отмечены у 25 (41,7%) больных (табл. 1).

Таблица 1

Причины инфицированных ран в группах больных

Этиология ран	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=30)	Итого
Артериальная недостаточность	6 (20%)	4 (13,3%)	10 (16,7%)
Венозная недостаточность	6 (20%)	9 (30%)	15 (25%)
Диабетическая микро-макро-ангиопатия	18 (60%)	17 (56,7%)	35 (58,3%)

Гистологические исследования удаленной на 5 сутки из раны пластины БЦ подтвердили сохранение однородности структуры материала, отсутствие признаков деструкции, наличие умеренной лейкоцитарной инфильтрации и самое главное – сорбции воспалительного раневого детрита на поверхности. Однако при более длительном нахождении раневого покрытия на поверхности раны и низких

показателях ее контаминации, наблюдается более тесное взаимодействие БЦ с раной, с образованием щелей лакунарного типа, напоминающих элементы новых сосудов (рис. 3). Морфологическое исследование же самой раны свидетельствовало о наличии повышенной концентрации фибробластов под пленкой с БЦ.

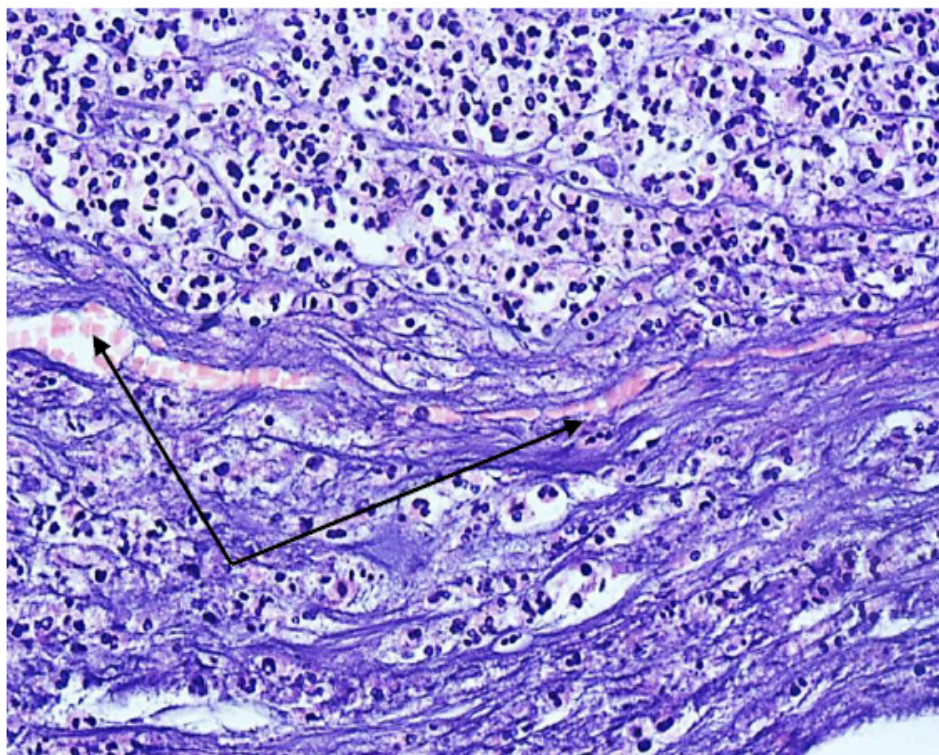


Рисунок 3. Микрофото. Результаты контакта БЦ с раневой поверхностью через 15 суток после наложения. Имеется тесное взаимодействие пленки с поверхностью раны: образование в БЦ щелей лакунарного типа (показано стрелкой), заполненных эритроцитами и лейкоцитами (начальное формирование неососудов). Умеренная нейтрофильная инфильтрация. (окраска гематоксилин-эозин, ув. 4х4)

Лабораторное обследование, включающее определение развернутого анализа крови, сахара крови, уровня общего белка, креатинина, С - реактивного белка показало, что при поступлении в группах больных с ранами мягких тканей имели место анемия легкой степени со снижением гемоглобина до $101 \pm 1,2$ г/л, небольшой лейкоцитоз – $11,3 \pm 0,2 \times 10^9$, гипопроотеинемия – $59,4 \pm 1,6$ г/л, повышение СРБ до $7,9 \pm 0,6$ мг/л. Эти показатели отражали длительно существующий хронический воспалительный процесс в группах больных с ранами. По окончании лечения в группах имеется достоверный рост уровня гемоглобина, более выраженное увеличение которого отмечено в основной группе ($114,2 \pm 1,6$ г/л, $p < 0,05$), одинаковое снижение в группах уровня лейкоцитоза до нормальных значений ($p > 0,05$). Количество общего белка в группах несколько увеличилось, но осталось на уровне нижней границы нормы. Показатели уровня креатинина до и после лечения были практически в норме и претерпели одинаковое снижение в группах к окончанию лечения. Значительное снижение СРБ также отмечено в обеих группах, однако при сравнении между группами его уменьшение достоверно отмечено в группе с использованием БЦ (табл. 2).

При проведении бактериологического исследования при поступлении было установлено, что в ранах больных основной группы и группы сравнения среди выделенных

микроорганизмов преобладали *Klebsiella pneumoniae* (n-18, 30%), *P. aeruginosa* (n-11, 18,3%). Наряду с этим были отмечены штаммы *S. aureus* (n=6), *E. coli* (n=5) и микробные ассоциации у 3 больных. Количество бактерий в 1 мл материала всех выделенных микроорганизмов было высоким (10^6 и более), в среднем достигая 10^7 КОЕ. На фоне лечения в обеих группах произошла санация ран со снижением количества бактерий, однако более эффективно это наблюдалось в группе с использованием раневого покрытия на основе бактериальной целлюлозы. Так, в основной группе из 8 пациентов с *Klebsiella pneumoniae* 10^7 КОЕ, только у 2 пациентов после лечения сохранились данные значения контаминации. Кроме того, из 7 в 2 наблюдениях произошло снижение КОЕ до 10^5 (табл. 3). В группе сравнения же из 10 пациентов высокие значения КОЕ сохранились у 6 больных и у 2 они только снизились до 10^5 . Данные закономерности прослеживаются и в отношении *P. aeruginosa*, где более значимая санация ран или снижение микробного обсеменения отмечены среди больных основной группы (основная группа до лечения – 7, после лечения – 3; группа сравнения до лечения – 6, после лечения – 5). В целом отрицательный результат бактериального посева получен у 15 (50%) больных основной группы и у 66,7% группы сравнения ($p < 0,05$).

Таблица 2

Результаты лабораторного обследования групп больных с ранами
при поступлении и в конце лечения

Показатель	Основная группа		P_{1-2}	Группа сравнения		P_{3-4}	P_{1-3} P_{2-4}
	До лечения	После лечения		До лечения	После лечения		
Гемоглобин г/л	101,6±2,3	114,2±1,6	<0,001	96,4±1,2	102,3±0,5	<0,001	>0,05 <0,001
Лейкоциты 10^9	11,6±0,8	8,7±0,9	<0,05	11,9±1,1	7,9±0,8	<0,05	>0,05 >0,05
Сахар крови (ммоль/л)	6,9±1,1	6,5±0,8	>0,05	6,7±0,5	6,6±0,2	<0,05	>0,05 >0,05
Общий белок (г/л)	57,2±2,1	63,2±1,8	<0,05	59,3±1,3	64,8±2,3	<0,05	>0,05 >0,05
Креатинин (мкмоль/л)	113,5±2,2	100,7±3,4	<0,001	115,9±0,9	109,2±2,6	<0,05	>0,05 >0,05
СРБ (мг/л)	8,2±1,3	2,1±0,2	<0,001	7,5±0,5	3,1±0,1	<0,001	>0,05 <0,001

Примечание: р – значимость различий между группами

Таблица 3

Результаты бактериологического исследования ран при поступлении
и в конце лечения

Вид микроорганизма	Количество бактерий в 1 мл материала, 10^x	Основная группа n-30		Контрольная группа n-30	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
P. aeruginosa	$10^3 - 10^5$	2	1	-	2
	10^6 и более	5	2	6	3
S. aureus	$10^3 - 10^5$	4	2	1	2
	10^6 и более	3	1	2	-
Klebsiella pneumoniae	$10^3 - 10^5$	-	2	2	2
	10^6 и более	8	2	10	6
E. coli	$10^3 - 10^5$	-	2	-	2
	10^6 и более	2	-	4	-
Acinetobacter spp.	$10^3 - 10^5$	1	2	2	2
	10^6 и более	4	1	1	1
Ассоциации		1	-	2	-
Всего		30	15	30	20



Рисунок 4. Рана правой стопы. СД 2 тип. Атеросклероз артерий нижних конечностей. Хроническая артериальная ишемия 3 ст.: а - рана при поступлении, б - через 2 недели после использования раневого покрытия на основе БЦ.

В целом, на фоне лечения в основной группе значительно быстрее уменьшалась площадь ран ($p < 0,01$), особенно в случаях комбинированного лечения с применением реваскуляризирующих операций (рис. 4), снижался болевой синдром ($p < 0,05$), количество перевязок ($p < 0,001$), которые благодаря положительной динамике течения раневого процесса, выполнялись не ежедневно.

Заключение

Современные биотехнологии позволяют эффективно решать проблемы по заживлению длительно существующих, инфицированных раневых дефектов мягких тканей. Перспективным направлением в их лечении является применение раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы. Заживление раны при использовании данных материалов происходит в закрытой влажной среде. Как показали исследования, все представленные раны мягких тканей были микробно загрязненные, с высокой степенью контаминации. Однако оказалось, что, используя влажную среду с помощью раневого покрытия на основе БЦ, и выполняя перевязки не ежедневно, а 1 раз в 3-5 дней, раны начинают очищаться значительно быстрее. При низких показателях микробного обсеменения раневое покрытие вообще хорошо фиксируется на грануляционной поверхности раны, экссудация ее прекращается, отсутствует необходимость в ежедневных перевязках и манипуляциях

в ране. Это способствует значительному снижению болевого синдрома. Эффективность лечения подтверждается и положительной динамикой изменения лабораторных показателей в группах, однако значимость различий этих параметров отмечается лишь по уровню гемоглобина и С-реактивного белка. Морфологические исследования убедительно доказывают возможность длительного нахождения на ране пластины БЦ. Раневой воспалительный детрит к 3-5 суткам лечения хорошо адгезируется на поверхности пластины, а при снижении микробной контаминации раны в ряде случаев отмечается вовлечение в раневое покрытие формирующихся на раневой поверхности не зрелых соединительно-тканых структур с появлением элементов новых сосудов.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Morton L.M., Phillips T.J. Wound healing and treating wounds: Differential diagnosis and evaluation of chronic wounds. J Am Acad Dermatol. 2016; 74(4): 589-605. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.08.068
2. Ahmed J., Gultekinoglu M., Edirisinghe M. Bacterial cellulose micro-nano fibres for wound healing applications. Biotechnol Adv. 2020; 41: 107549. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2020.107549
3. Shi C., Wang C., Liu H., Li Q., Li R., Zhang

Ya., Liu Yu., Shao Yi., Wang J. Selection of Appropriate Wound Dressing for Various Wounds. *Front Bioeng Biotechnol.* 2020; 8:182. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00182

4. Sulaeva I., Henniges U., Rosenau T., Potthast A. Bacterial cellulose as a material for wound treatment: Properties and modifications. A review. *Biotechnol Adv.* 2015; 33(8): 1547-71. DOI: 10.1016/j.biotechadv.2015.07.009

5. Liu W., Du H., Zhang M., Liu K., Liu H., Xie H., Si C. Bacterial Cellulose-Based Composite Scaffolds for Biomedical Applications: A Review. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering.* 2020; 8(20): 7536-7562. DOI: 10.1021/acssuschemeng.0c00125

6. Gregory D.A., Tripathi L., Fricker A.T.R., Asare E., Orlando I., Raghavendran V., Roy I. Bacterial cellulose: A smart biomaterial with diverse applications. *Materials Science and Engineering: R: Reports.* 2021; 145. DOI:10.1016/j.MSER.2021.100623

7. Choi S.M., Rao K.M., Zo S.M., Shin E.J., Han S.S. Bacterial Cellulose and Its Applications. *Polymers.* 2022; 14(6): 1080. DOI: 10.3390/polym14061080

8. Skiba E.A., Shavyrkina N.A., Budaeva V.V., Sitnikova A.E., Korchagina A.A., Bychin N.V., Gladysheva E.K., Pavlov I.N., Zharikov A.N., Lubyansky V.G., Semyonova E.N., Sakovich G.V. Biosynthesis of Bacterial Cellulose by Extended Cultivation with Multiple Removal of BC Pellicles. *Polymers.* 2021; 13: 2118. DOI: 10.3390/polym13132118

9. Lee K.Y., Buldum G., Mantalaris A., Bismarck A. More than meets the eye in bacterial cellulose: biosynthesis, bioprocessing, and applications in advanced fiber composites. *Macromol Biosci.* 2014; 14(1): 10-32. DOI:10.1002/mabi.201300298

10. Portela R., Leal C.R., Almeida P.L., Sobral R.G. Bacterial cellulose: a versatile biopolymer for wound dressing applications. *Microb Biotechnol.* 2019;12(4): 586-610. DOI: 10.1111/1751-7915.13392

11. Жариков А.Н., Алиев А.Р. Хирургическое лечение длительно незаживающих ран кожи и мягких тканей с помощью раневого покрытия на основе бактериальной целлюлозы. *Бюллетень медицинской науки.* 2022; 3(27): 91-97. DOI: 10.31684/25418475_2022_3_91 [Zharikov A.N., Aliev A.R. Surgical treatment of nonhealing wounds of skin and soft tissues with wound coating based on bacterial cellulose. *Bulletin of medical science.* 2022; 3(27): 91-97. DOI: 10.31684/25418475_2022_3_91]

12. Naomi R., Bt Hj Idrus R., Fauzi M.B. Plant-vs. Bacterial-Derived Cellulose for Wound Healing: A Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17(18): 6803. DOI: 10.3390/ijerph17186803

13. Luo Z., Liu J., Lin H., Ren X., Tian H., Liang Y., Wang W., Wang Y., Yin M., Huang Y., Zhang J. In situ Fabrication of Nano ZnO/BCM Biocomposite Based on MA Modified Bacterial Cellulose Membrane for Antibacterial and Wound Healing. *Int J Nanomedicine.* 2020; 15: 1-15. DOI: 10.2147/IJN.S231556

14. Shen H., Jiang C., Li W., Wei Q., Ghiladi R.A., Wang Q. Synergistic Photodynamic and Photothermal Antibacterial Activity of In Situ Grown Bacterial Cellulose/MoS₂-Chitosan Nanocomposite Materials with Visible Light Illumination. *ACS Applied Materials & Interfaces.* 2021; 13(26): 31193-31205. DOI: 10.1021/acsami.1c08178.

15. Zheng K., Tong Y., Zhang S., He R., Xiao L., Iqbal Z., Li Y. Flexible Bicolorimetric Polyacrylamide/Chitosan Hydrogels for Smart Real-Time Monitoring and Promotion of Wound Healing. *Advanced Functional Materials.* 2021; 31(34). DOI: 10.1002/adfm.202102599.

16. Sakovich G.V., Skiba E.A., Gladysheva E.K., Budaeva V.V., Aleshina L.A. Chemical aspects of bacterial nanocellulose, *J. Sib. Fed. Univ. Chem.* 2018; 11(4): 531-542. DOI: 10.17516/1998-2836-0097.

17. Kundin J.I. A new way to size up a wound. *Am. J. Nurs.* 1989; 89: 206-207.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Жариков Андрей Николаевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

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

E-mail: zhar67@mail.ru Тел: +79039485509

<https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

Информация об авторах

Алиев Александр Руптиевич, к.м.н., доцент, доцент кафедры госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

E-mail: alievar10@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Орлова Ольга Владимировна, старший преподаватель кафедры анатомии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

E-mail: olgavin209@gmail.com

Бурмистрова Яна Александровна, врач-бактериолог, КГБУЗ Краевая клиническая больница, г. Барнаул.

E-mail: zhar67@mail.ru

Contact information

Corresponding author: Andrey N. Zharikov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University, Barnaul. 656024, Altai Krai, Barnaul, Lyapidevskogo Str. 1.

E-mail: zhar67@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4292-4781>

Author information

Alexander R. Aliev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Surgery, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: alievar10@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4506-3799>

Olga V. Orlova, Senior Lecturer, Department of Anatomy, Altai State Medical University, Barnaul.

E-mail: olgavin209@gmail.com

Yana A. Burmistrova, Doctor-bacteriologist, Regional Clinical Hospital, Barnaul.

E-mail: zhar67@mail.ru

Поступила в редакцию 12.01.2023

Принята к публикации 20.02.2023

Для цитирования: Жариков А.Н., Алиев А.Р., Орлова О.В., Бурмистрова Я.А. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения новых раневых покрытий на основе бактериальной целлюлозы при лечении инфицированных ран мягких тканей. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 116-124.

Citation: Zharikov A.N., Aliev A.R., Orlova O.V., Burmistrova Ya.A. New wound dressings based on bacterial cellulose: effectiveness for treating infected soft tissue wounds. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 116-124. (In Russ.)

УДК 618.4:618.311

DOI 10.31684/25418475-2023-1-125

ЯИЧНИКОВАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ С РОДОРАЗРЕШЕНИЕМ НА БОЛЬШОМ СРОКЕ БЕРЕМЕННОСТИ

¹Родильный дом №10, г. Санкт-Петербург

198259, РФ, г. Санкт-Петербург, ул. Тамбасова, д. 21

²Северо-Западный государственный медицинский университет

им. И.И. Мечникова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

195067, РФ, г. Санкт-Петербург, Пискаревский проспект, д. 47

Михайлин Е.С.^{1,2}, Иванова Л.А.^{1,2}, Алферова О.А.¹, Просвирнин И.А.¹, Слепцова Д.С.¹,
Кормари Е.Ю.¹, Закурина А.А.¹

Резюме

Яичниковая беременность является редким вариантом эктопической беременности. Единая тактика ведения таких пациенток в настоящее время отсутствует. В статье представлено собственное наблюдение случая яичниковой беременности, закончившейся благоприятно.

Ключевые слова: яичниковая беременность, эктопическая беременность, кровотечение при беременности.

OVARIAN PREGNANCY WITH LONG-TERM DELIVERY

¹Maternity Hospital No. 10, St. Petersburg

198259, RF, St. Petersburg, Tambasova Str. 21

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg

195067, RF, St. Petersburg, Piskarevsky Prospekt, 47

Mikhaylin E.S.^{1,2}, Ivanova L.A.^{1,2}, Alferova O.A.¹, Prosvirnin I.A.¹,
Slepцова D.S.¹, Kormari E.Yu.¹, Zakurina A.A.¹

Abstract

Ovarian pregnancy is a rare variant of ectopic pregnancy. There is currently no uniform management tactics for such patients. The article presents our own observation of a case of ovarian pregnancy that ended favorably.

Keywords: ovarian pregnancy, ectopic pregnancy, bleeding during pregnancy.

Введение

Яичниковая беременность относится к редким формам эктопической беременности, ее частота составляет 0,1% от всех беременностей и около 1,5% от всех эктопических беременностей [1,2].

Клинические проявления неосложненной яичниковой беременности крайне неспецифичны (боли внизу живота, кровянистые выделения из половых путей, болезненные шевеления плода), более чем в половине случаев диагноз устанавливается только во время операции [3-5].

При этом яичниковая беременность является угрожающим жизни женщины состоянием, сопряженным с большим числом осложнений [6-8]. Так, по данным ряда авторов, материнская смертность при яичниковой беременности в 90 раз выше, чем при маточной, перинатальная смертность достигает 50-95% [9-11].

Учитывая редкость данного патологического состояния и недостаточное знакомство с ним практикующих врачей, наше наблюдение представляет определенный интерес.

Клиническое наблюдение

Пациентка З.Е., 29 лет, служащая, замужем, не состояла на диспансерном учете по беременности. Со слов, беременность протекала без осложнений, соответственно, к врачу не обращалась, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза не проводилось.

В анамнезе жизни – острые респираторные вирусные инфекции. Гинекологические заболевания отрицает. Менструации с 13 лет, по 4-5 дней через 28 дней, регулярные. Половая жизнь с 18 лет. Гинекологические заболевания отрицает. Беременность первая.

27.11.2020 г. в СПбГБУЗ «Родильный дом №10» из Бюро госпитализаций Санкт-Петербурга поступил звонок о транспортируемой бригадой скорой помощи беременной с клиническими признаками внутрибрюшного кровотечения.

27.11.2020 г. в 16 ч. 36 мин. доставлена бригадой скорой помощи, на фоне проводимой инфузии раствора хлорида натрия 0,9% 1000 мл, с диагнозом «Беременность 33 недели. Коллапс неясной этиологии. Внутрибрюшное кровотечение?».

На момент поступления беременная в ясном сознании, четко отвечает на вопросы. Признаков наружного кровотечения нет. Пульс 83 уд. в мин., ритмичный. АД 90/60 мм. рт. ст. Частота дыхательных движений 25 в мин. Живот увеличен до 33 недель беременности, болезненный при пальпации в нижних отделах, контуры матки четко не определяются. Положение плода четко не определяется.

Учитывая подозрение на преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты, беременная была экстренно родоразрешена путем операции кесарева сечения. Произведена лапаротомия по Пфанненштилю. Начата реинфузия крови аппаратом Cell-saver. В рану предлежат плодные оболочки, вскрыты, излилось умеренное количество околоплодных вод, окрашенных кровью. За ножки извлечен живой мальчик, массой 2260 г, ростом 46 см с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. Операция продолжена совместно с бригадой общих хирургов из НИИ скорой помощи имени И.И. Джанелидзе. При ревизии брюшной полости обнаружено вращение плаценты в левый яичник с выраженными деструктивными изменениями, со множественными кровоточащими разрывами. К яичнику подпаян сальник, на плодных оболочках распластаны петли кишечника и левая маточная труба. Тело матки увеличено до 7 недель беременности, правильной формы, обычной окраски. Правые придатки не изменены. На собственную связку левого яичника, левую маточную трубу, левую воронко-тазовую связку наложены зажимы, пересечены, лигированы. Сальник и петли кишечника тупым путем отделены от оболочек плодного яйца. При повторной ревизии нарушения целостности органов брюшной полости не выявлено. В малый таз был установлен дренаж. Брюшная полость ушита послойно. Общая кровопотеря составила 1500 мл.

Макропрепарат: плотно прилегающий к плаценте участок (1/3 площади плаценты) представлен бесструктурной желтовато-белой тканью, плотноватой, либо рыхлой.

По данным гистологического исследования, в исследуемом участке желтовато-белого цвета ткани яичника, ворсинчатого хориона, децидуальная ткань с обширными некрозами, воспалительной инфильтрацией.

Масса плаценты 530 г, размеры 17x17x1,8 см, длина пуповины 36 см. По данным гистологического исследования – хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность с острой декомпенсацией. Признаков инфицирования плаценты нет.

Послеоперационный период протекал без осложнений, проводилась антибактериальная терапия, профилактика тромбоэмболических осложнений, выписана на 10 сутки домой.

Ребенок с диагнозом внутриамниотическая инфекция новорожденного, синдром

дыхательных расстройств, дыхательная недостаточность 3 степени (разрешение), недоношенность 33 недели и 2 дня, врожденный порок развития (ВПР) челюстно-лицевого аппарата: хейлогнатопадатосхизис слева, ВПР мочеполовой системы: гипоспадия головки полового члена, малая аномалия сердца: открытое овальное окно (1,6 мм), открытый артериальный проток (1,6 мм), гемодинамически незначимый был переведен на 3 сутки в детскую больницу.

Заключение

Яичниковая беременность приводит к большому числу осложнений, опасных для жизни, как матери, так и плода, причем рост частоты этих осложнений происходит по мере увеличения срока гестации. Главной опасностью является инвазия плаценты в сосудистое русло, сопровождающееся эрозией сосудов и приводящее к массивному и непредсказуемому внутрибрюшному кровотечению. Тактика ведения таких пациенток должна решаться коллегиально и каждый хирург, начинающий экстренное кесарево сечение по поводу “кровотечения” должен помнить о возможности обнаружения редких форм эктопической беременности даже на почти доношенном сроке.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Chughtai F. Twin abdominal pregnancy — a rare scenario. J. Pak. Med. Assoc. 2017; 67(5): 793.
2. Goldman G.A., Dicker D., Ovadia J. Primary abdominal pregnancy: can artificial abortion, endometriosis and IUD be etiological factors? Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 1988; 27(2): 139-143.
3. Sib S.R., Ouddraogo I., Sanogo M., Kiemtore S., Sawadogo Y.A., Zamane H. A full term abdominal pregnancy with an isthmus tubal implantation of the placenta. BMC Pregnancy Childbirth. 2018; 18(1): 448.
4. Zhang Li E., Sheng O. Full-term abdominal pregnancy: a case report and review of the literature. Gynecol. Obstet. Invest. 2008; 65(2): 139-41.
5. Hailu F.G., Yihunie G.T., Essa A.A., Tsega W.K. Advanced abdominal pregnancy, with live fetus and severe preeclampsia, case report. BMC Pregnancy Childbirth. 2017; 17(1): 243.
6. Rohilla M., Joshi B., Jain K., Neetimala, Gainer S. Advanced abdominal pregnancy: a search for consensus. Review of literature along with case report Arch. Gynecol. Obstet. 2018; 298(1): 1-8.
7. Attapattu J.A.F., Menon S. Abdominal pregnancy. Int. J. Gynecol. Obstet. 1993; 43(1): 51-55.
8. Nunyalulendho D.N., Einterz E.M. Advanced abdominal pregnancy: case report and review

of 163 cases reported since 1946. Rural Remote Health. 2008; 8(4): 1087.

9. Antequera A., Babar Z., Balachandar C., Johal K., Sapundjieski M., Qandil N. Managing ruptured splenic ectopic pregnancy without splenectomy: case report and literature review. Reprod. Sci. 2021; 28(8): 2323-2330.

10. Mengistu Z., Getachew A., Adefris M. Term abdominal pregnancy: A case report. J. Med. Case Rep. 2015; 9: 168.

11. Ефремов П.И., Ефремов А.П., Крюков В.А., Бондаревский И.Я., Шерстобитов А.В., Фортыхин А.Я., Фортыхина Ю.А., Шмаков Р.Г. Брюшная беременность с родоразрешением на большом сроке беременности. Акушерство и гинекология. 2022; 7:142-148. [Efremov P.I., Efremov A.P., Kryukov V.A., Bondarevsky I.Ya., Sherstobitov A.V., Fortygin A.Ya., Fortygina Yu.A., Shmakov R.G. Abdominal pregnancy with delivery at long gestation. Obstetrics and gynecology. 2022; 7:142-148. (In Russ.)]

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Михайлин Евгений Сергеевич, д.м.н., зам. гл. врача СПбГБУЗ "Родильный дом №10"; ассистент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО "Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова". 198259, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Тамбасова, д. 21. Тел. (812) 660-10-10. E-mail: mihailin@mail.ru

Информация об авторах

Иванова Лада Анатольевна, к.м.н., главный врач, родильный дом №10, г. Санкт-Петербург; доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением Северо-Западного государственного медицинского университета имени И.И. Мечникова. E-mail: mihailin@mail.ru

Алферова Ольга Анатольевна, зам. гл. врача, родильный дом №10, г. Санкт-Петербург. E-mail: mihailin@mail.ru

Просвирнин Игорь Александрович, зав. послеродовым отделением, родильный дом №10, г. Санкт-Петербург. E-mail: mihailin@mail.ru

Слепцова Джульетта Сейфутдиновна, врач отделения патологии беременности, родильный дом №10, г. Санкт-Петербург. E-mail: mihailin@mail.ru

Кормари Елена Юрьевна, врач родильного отделения, родильный дом №10, г. Санкт-Петербург. E-mail: mihailin@mail.ru

Закурина Анна Николаевна, к.м.н., зав. отделением лучевой диагностики, родильный дом №10, г. Санкт-Петербург. E-mail: mihailin@mail.ru

Contact information

Corresponding author: Evgeny S. Mikhaylin, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Maternity Hospital No. 10; Assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University. 198259, Russia, St. Petersburg, Tambasova str. 21. Tel. (812) 660-10-10. E-mail: mihailin@mail.ru

Author information

Lada A. Ivanova, Cand. Sci. (Med.), Chief Physician, Maternity Hospital No. 10, St. Petersburg; Associate Professor, Department of Public Health, Economics and Health Care Management, I.I. Mechnikov North-West State Medical University, St. Petersburg. E-mail: mihailin@mail.ru

Olga A. Alferova, Deputy Chief Physician, Maternity Hospital No. 10, St. Petersburg. E-mail: mihailin@mail.ru

Igor A. Prosvirnin, Head of the Postpartum Department, Maternity Hospital No. 10, St. Petersburg. E-mail: mihailin@mail.ru

Julietta S. Sleptsova, Physician, Department of Pregnancy Pathology, Maternity Hospital No. 10, St. Petersburg. E-mail: mihailin@mail.ru

Elena Yu. Kormari, Maternity Department Physician, Maternity Hospital No. 10, St. Petersburg. E-mail: mihailin@mail.ru

Anna N. Zakurina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Radiology Department, Maternity Hospital No. 10, St. Petersburg. E-mail: mihailin@mail.ru

Поступила в редакцию 03.12.2022

Принята к публикации 30.01.2023

Для цитирования: Михайлин Е.С., Иванова Л.А., Алферова О.А., Просвирнин И.А., Слепцова Д.С., Кормари Е.Ю., Закурина А.А. Яичниковая беременность с родоразрешением на большом сроке беременности. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 125-127.

Citation: Mikhaylin E.S., Ivanova L.A., Alferova O.A., Prosvirnin I.A., Sleptsova D.S., Kormari E.Yu., Zakurina A.A. Ovarian pregnancy with long-term delivery. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 125-127. (In Russ.)

ВИДЕОЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ АКСИАЛЬНОЙ КАРДИОФУНДАЛЬНОЙ ГРЫЖИ ПИЩЕВОДНОГО ОТВЕРСТИЯ ДИАФРАГМЫ ПРИ КОРОТКОМ ПИЩЕВОДЕ С ДИАФРАГМОХИАТОПЛАСТИКОЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)

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

²Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи № 2, г. Барнаул

656050, РФ, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Малахова, 53

Цеймах Е.А.^{1,2}, Андреасян А.Р.^{1,2}, Ганков В.А.^{1,2}, Масликова С.А.^{1,2},

Гасымов А.Н.^{1,2}, Волженин Д.В.¹

Резюме

До сих пор является спорным вопрос о необходимости выполнения диафрагмохиатопластики (ДХП) при антирефлюксных оперативных вмешательствах. Большинство хирургов считают гипотрофию ножек диафрагмы и расширение пищевода отверстия диафрагмы более 4 см в диаметре показанием к ДХП, используя при этом диафрагмокрурорафию для сужения пищевода отверстия диафрагмы, что позволяет предотвратить рецидив заболевания, однако этот вопрос остается дискуссионным. В клиническом наблюдении представлен случай оперативного лечения больной с диагнозом - аксиальная кардиофундальная грыжа пищевода отверстия диафрагмы, короткий пищевод I степени (по классификации А.Ф. Черноусова, 1965). Произведена видеолaparоскопическая дозированная эзофагофундопликация с задней диафрагмокрурорафией и хиатопластикой поликомпозиционной сеткой. Применение видеолaparоскопической дозированной эзофагофундопликации с задней диафрагмокрурорафией и хиатопластикой поликомпозиционной сеткой является малоинвазивным вмешательством и дает хорошие результаты в раннем и отдаленном периоде наблюдения.

Ключевые слова: аксиальная грыжа пищевода отверстия диафрагмы, задняя диафрагмокрурорафия, видеолaparоскопическая дозированная эзофагофундопликация, хиатопластика поликомпозиционной сеткой, полипропиленовая сетка, политетрафторэтиленовая сетка, короткий пищевод.

VIDEOLAPAROSCOPIC TREATMENT OF AXIAL CARDIOFUNDAL HERNIA WITH DIAPHRAGMOCHIASTOPLASTY AND SHORT ESOPHAGUS: A CLINICAL CASE

¹Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)

656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave. 40

²Regional Emergency Medical Care Clinical Hospital No. 2, Barnaul, Russia

656050, RF, Altai Krai, Barnaul, Malakhova Str., 53

Tseymakh E.A.^{1,2}, Andreyan A.R.^{1,2}, Gankov V.A.^{1,2}, Maslikova S.A.^{1,2},

Gasyimov A.N.^{1,2}, Volzhenin D.V.¹

Abstract

The necessity of diaphragmoplasty (DCP) with antireflux surgical interventions is still a matter of debate among surgeons. While some consider DCP necessary in cases where the diaphragm legs have hypotrophy and the esophageal orifice of the diaphragm expands more than 4 cm in diameter, others argue that narrowing the esophageal orifice of the diaphragm through diaphragmatic surgery is sufficient to prevent recurrence of the disease. Despite the ongoing debate, this case report presents the successful surgical treatment of a patient diagnosed with axial cardiofundal hernia of the esophageal orifice of the diaphragm and first-degree short esophagus (according to the classification of A.F. Chernousov, 1965). The patient underwent videolaparoscopic metered esophagofundoplication, posterior diaphragmatic cruroplasty, and chiatoplasty using a polycomposite mesh. This minimally invasive intervention yielded good results during both the early and long-term follow-up periods.

Keywords: *axial hernia of the esophageal orifice of the diaphragm; posterior diaphragmatic surgery, videolaparoscopic metered esophagofundoplication, chiatoplasty with polycomposite mesh, polypropylene mesh, polytetrafluoroethylene mesh, short esophagus.*

Введение

Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы (ГПОД) входит в структуру патогенетических факторов развития гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). До сих пор является спорным вопрос о необходимости выполнения ДХП при антирефлюксных оперативных вмешательствах [1]. При оперативном лечении ГПОД некоторые авторы считают необходимым использование сетчатого импланта, который фиксируется с помощью герниостеплера в области ножек диафрагмы [2]. Другие авторы подходят к вопросу диафрагмохиатопластики избирательно, считая показаниями к ней гипотрофию ножек диафрагмы и расширение пищеводного отверстия диафрагмы более 4 см в диаметре [3]. По мнению А.Ф. Черноусова и авторов диафрагмохиатопластика не должна выполняться при коротком пищеводе [4]. Анализ исследований, проведенный европейскими коллегами, показал уменьшение в значительной мере количества рецидивов ГПОД при выполнении диафрагмохиатопластики, но данный вопрос всё ещё является дискутабельным [5].

Цель исследования: продемонстрировать клиническое наблюдение успешного оперативного лечения аксиальной кардиофундальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы с коротким пищеводом I степени (по классификации А.Ф. Черноусова [6]) с использованием видеолaparоскопической дозированной эзофагофундопликации с задней диафрагмокрурорафией и хиатопластикой поликомпозитной (полипропиленовой, политетрафторэтиленовой) сеткой.

Описание клинического наблюдения

Пациентка Х, 60 лет, поступила в хирургическое отделение КГБУЗ «Городской больницы №12 г. Барнаула» (в настоящее время КГБУЗ «Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2») в плановом порядке 17.03.2011г. с жалобами на изжогу, срыгивание жидким кислым содержимым, возникающее после приема пищи, чувство тяжести, переполнения в эпигастрии после приема незначительного количества пищи. Из анамнеза заболевания: в течение полутора отменяла заброс жидкого кислого содержимого в ротовую полость, чувство тяжести и переполнение в эпигастрии, возникающее после приема пищи. Амбулаторно была обследована, по результатам эзофагофиброгастроуденоскопии (ЭФГДС) и рентгеноскопии пищевода и желудка выявлены признаки грыжи пищеводного отверстия

диафрагмы. Направлена в хирургическое отделение «Городской больницы №12» г. Барнаула для дообследования и решения вопроса о проведении планового оперативного лечения.

Страдает гипертонической болезнью 2 степени, II стадии, риск 4, бронхиальной астмой, смешанного типа, средней степени тяжести. Лекарственная аллергия на антибиотики пенициллинового ряда.

Локальный статус: Язык влажный, чистый. Живот правильно-округлой формы, не вздут, участвует в акте дыхания без ограничений. Пальпаторно мягкий во всех отделах, безболезненный, без патологических изменений (выбуханий, втяжений) в области эпигастрия. Перитонеальных симптомов нет.

По лабораторным данным (клиническое, биохимическое исследование крови, мочи) отклонений от нормы нет. При ЭФГДС слизистая пищевода матовая, просвет до 1.0 см, кардия зияет. «Зубчатая» линия на 32 см от резцов, за ней слизистая розового цвета. Просвет диаметром до 5 см, заканчивается сужением с продольной складчатостью, подвздошной, не измененной слизистой желудка. Заброса содержимого не отмечается. При обработке слизистой пищевода (10 мл - 3 % раствор Люголя) происходит равномерное её окрашивание в коричневый цвет. В желудке складчатость выражена равномерно. Слизистая с умеренно выраженной разлитой гиперемией. Привратник сомкнут, проходим. Двенадцатиперстная кишка без патологии. Заключение: смешанный атрофический гастрит, хронический эзофагит, нарушение замыкательной функции кардии, ГПОД.

По результатам рентгеноскопии пищевода и желудка: в положении стоя кардиальный отдел и дно желудка расположены выше пищеводного отверстия диафрагмы. Перистальтика волнами средней глубины. Эвакуация своевременная. Заброс контрастного вещества из желудка в пищевод. Заключение: эзофагит в дистальном отделе, нарушение замыкательной функции кардии, ГПОД (аксиальная кардио-фундальная) (рис. 1).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП): диффузные неоднородные изменения структуры поджелудочной железы и печени.

Внутрипищеводная суточная рН-метрия показала отклонение от нормы в нижней трети (н/3) и средней трети (с/3) пищевода, при этом количество гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) в н/3 пищевода при рН <4 было 128, что в 2,7 раз выше нормы (46,9) (табл. 1).

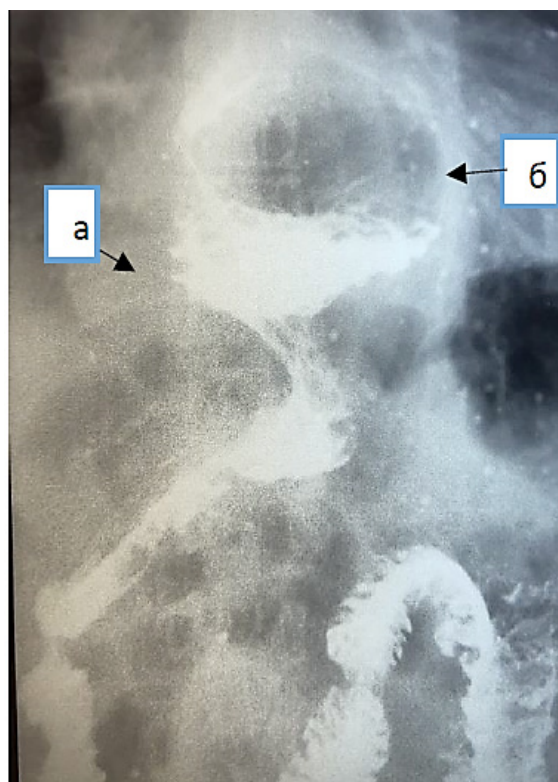


Рисунок 1. Рентгенограмма пищевода и желудка больной 60 лет с аксиальной кардиофундальной ГПОД и коротким пищеводом I степени (а-диафрагма, б-дно желудка)

Таблица 1

Внутрипищеводная суточная рН-метрия при поступлении в стационар

Показатель DeMeester	Норма	В/3 пищевода	С/3 пищевода	Н/3 пищевода
	<14,72	1,11	16,52	54,95

Манометрия пищеводно-желудочного перехода: кардия длиной 2 см, тонус зоны высокого давления нижней пищеводной зоны и желудка – 10 мм.рт.ст и 8 мм.рт.ст соответственно. Определяются вторичные и третичные волны в пищеводе. Укорочение и раздражение пищевода.

На основании жалоб, данных анамнеза и данных объективного обследования выставлен диагноз: Аксиальная кардиофундальная грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Хронический рефлюкс-эзофагит. Короткий пищевод I степени.

21.03.2011 года под эндотрахеальным наркозом было выполнено оперативное вмешательство - видеолaparоскопическая дозированная эзофагофундопликация, задняя диафрагмо-крурорафия, протезирующая хиатопластика композитной полипропиленовой + политетрафторэтиленовой сеткой.

При проведении операции выявлено, что пищеводное отверстие диафрагмы значительно расширено (6-7 см). Сквозь увеличенное

отверстие в диафрагме определяется выдавливание дна и кардиального отдела желудка в заднее средостение. Желудок не фиксирован в заднем средостении, при тракции с натяжением низводится в брюшную полость, отсутствие подтягивания приводит к выдавливанию в заднее средостение абдоминального, кардиального отдела пищевода и дна желудка. Определяется тупой угол Гиса. С использованием ультразвукового скальпеля, монополярной электрокоагуляции произведена мобилизация малой кривизны желудка от области его угла, схематизирован кардиальный отдел желудка с задней стенкой. Выделен угол Гиса, дно желудка выделено до коротких его сосудов с пересечением первого короткого сосуда. Грыжевой мешок расположен в заднем средостении кпереди от пищевода, иссечен с применением диатермокоагуляции и ультразвукового скальпеля. Пищеводное отверстие диафрагмы выполнено жировой тканью по типу липомы заднего средостения, которая затрудняет визуализацию пищевода, скрывает ножки диафрагмы. Произведено

выделение пищевода в заднем средостении на расстоянии 5 см. При прекращении тракции за желудок в каудальном направлении длина абдоминального отдела пищевода составляет 3 см (пищеводно-желудочный переход располагается ниже диафрагмы). Пищеводное отверстие диафрагмы значительно расширено, около 6-7 см в диаметре. Показано

выполнение задней диафрагмокрурорафии, протезирующей хиатопластики, дозированной эзофагофундопликации. В желудок введен калибровочный зонд. Ножки диафрагмы соединены интракорпоральным швом (этибонд 2/0) сзади от пищевода с уменьшением расстояния до 1.5 см между ними (рис. 2).

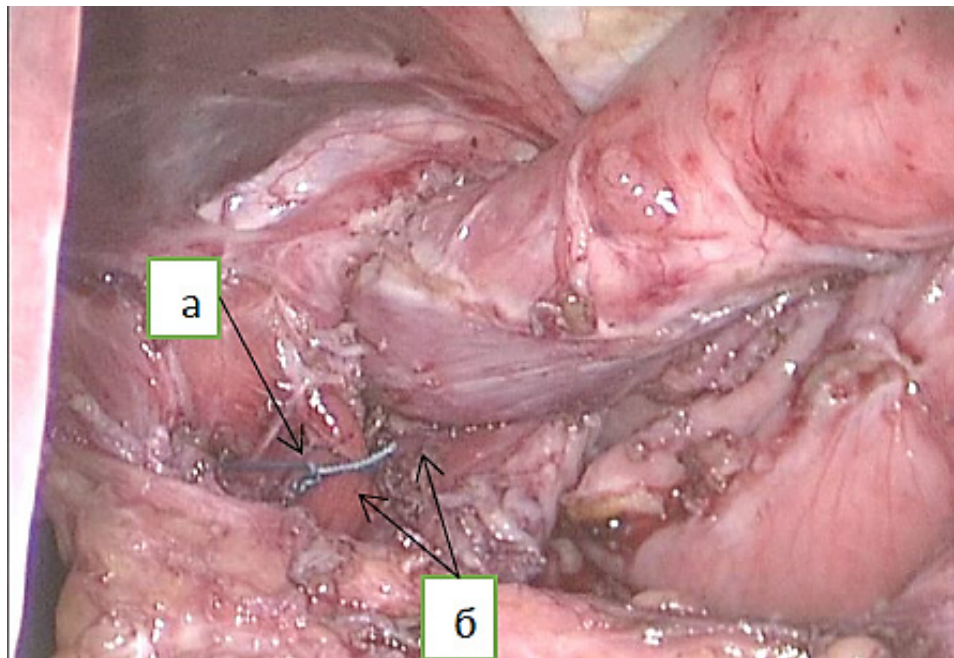


Рисунок 2. Ножки диафрагмы соединены интракорпоральным швом (этибонд 2/0) сзади от пищевода (а - шов ножек диафрагмы, б - ножки диафрагмы)

Из композитной (полипропиленовой + политетрафторэтиленовой) сетки выкроен протез прямоугольной формы 6х3,5 см. Протез

фиксирован позади пищевода к сшитым между собой ножкам диафрагмы герниостеплером фирмы Туссо (рис. 3).

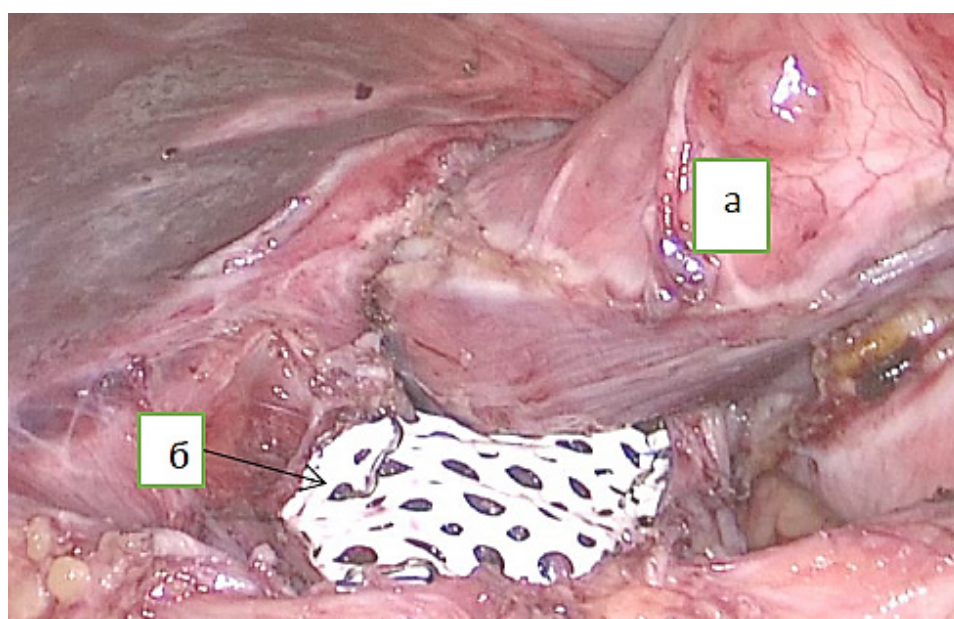


Рисунок 3. Наложение и фиксация комбинированной сетки с использованием герниостеплера на ножки диафрагмы (а-пищевод, б-поликомпозиционная сетка полипропиленовая+политетрафторэтиленовая)

Выполнено закрытие желудка от малой кривизны с созданием фундопликационной манжеты непрерывным швом (этибонд 2/0) в абдоминальном отделе пищевода на калибровочном зонде. Протяженность фундопликационной манжеты на абдоминальном отделе пищевода составила 2,5 см. Длительность операции: 2 часа 30 минут.

Осложнений в раннем послеоперационном периоде не было. Прием жидкостей через рот был начат на 2-е сутки, восстановление энтерального питания на 3-и сутки после операции. Рентгенологическое исследование (с использованием контраста) пищевода и желудка в динамике на 5-е сутки не показало наличия затеков контрастного вещества и нарушения его эвакуации.

Больная спустя 6 суток от оперативного лечения выписана на амбулаторное наблюдение хирурга и гастроэнтеролога с рекомендациями по дальнейшему лечению в удовлетворительном состоянии.

В 2016 году, спустя 5 лет после операции, пациентка приглашена для госпитализации в хирургическое отделение с целью обследования

и оценки отдаленных результатов оперативного лечения.

При госпитализации пациентка предъявляла жалобы на периодический дискомфорт при глотании во время еды.

Локальный статус: живот правильно-округлой формы, не вздут, увеличен за счет жировой клетчатки (ПЖК). Пальпаторно мягкий во всех отделах, безболезненный, без патологических изменений (выбуханий, втяжений) в области эпигастрия. Перитонеальных симптомов нет.

По результатам рентгеноскопии пищевода и желудка с контрастированием выявлены признаки гастрита. По данным ЭФГДС - слизистая пищевода в нижней трети матовая, кардия сомкнута, деформирована, легко проходима. Заключение: Смешанный гастрит. Хронический эзофагит. Состояние после эзофагофундопликации. Дуодено-гастральный рефлюкс. По результатам внутрипищеводной суточной рН метрии отклонений от нормы не было, при этом количество гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) в н/3 пищевода при рН <4 было 12, что входит в пределы нормальных значений (46,9) (табл. 2).

Таблица 2

Внутрипищеводная суточная рН-метрия спустя 5 лет

Показатель DeMeester	Норма	В/3 пищевода	С/3 пищевода	Н/3 пищевода
	<14,72	0,35	0,74	3,34

Манометрия пищеводно-желудочного перехода: кардия (37,2-41) длиной 2 см, тонус зоны высокого давления нижней пищеводной зоны и желудка – 20 мм.рт.ст и 6,6 мм.рт.ст соответственно. Определяются вторичные и третичные волны в пищеводе. Укорочение и раздражение пищевода.

По результатам обследования данных за рецидив ГПОД и показаний к оперативному лечению на момент обследования не было. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

В 2023 году, через 12 лет после операции, пациентка повторно приглашена для госпитализации в хирургическое отделение с целью обследования и изучения отдаленных результатов оперативного лечения.

При госпитализации пациентка предъявляла жалобы на периодический незначительный дискомфорт в эпигастрии после приема пищи.

Локальный статус: живот правильно-округлой формы, не вздут, увеличен за счет ПЖК. Пальпаторно мягкий во всех отделах, безболезненный, без патологических изменений (выбуханий, втяжений) в области эпигастрия.

Перитонеальных симптомов нет.

УЗИ органов брюшной полости - диффузно-неоднородные изменения структуры поджелудочной железы и печени. Деформация желчного пузыря.

Рентгеноскопия пищевода и желудка с контрастированием - пищеводно-желудочный переход определяется ниже уровня диафрагмы. Изгибов пищевода в нижней трети не определяется. Под диафрагмой определяется кардиальный отдел желудка, желудок с характерными складками. Заключение: признаки короткого пищевода. Рентгенологические признаки хронического гастрита (рис. 4).

По данным ЭФГДС – состояние после эзофагофундопликации по поводу ГПОД. Смешанный гастрит. По результатам внутрипищеводной суточной рН метрии отклонений от нормы не было, при этом количество гастроэзофагеальных рефлюксов (ГЭР) в н/3 пищевода при рН < 4 было 1, что входит в пределы нормальных значений (46,9) (табл. 3).

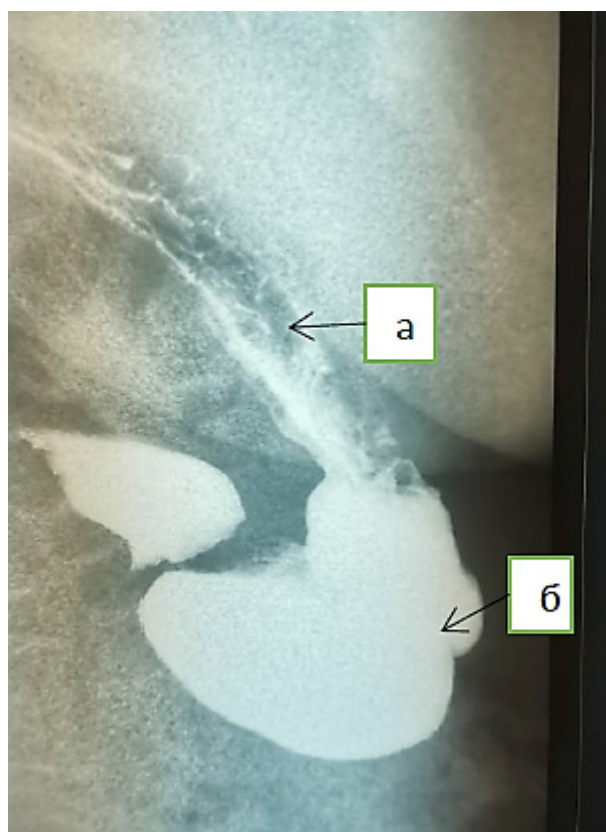


Рисунок 4. Рентгенограмма пищевода и желудка больной Х, 60 лет, через 12 лет после операции (а – диафрагма, б – желудок).

Таблица 3

Внутрипищеводная суточная рН-метрия спустя 12 лет

Показатель DeMeester	Норма	В/3 пищевода	С/3 пищевода	Н/3 пищевода
	<14,72	0,1	0,37	0,54

По результатам обследования данных за рецидив ГПОД и показаний к оперативному лечению на момент обследования не было. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии.

Заключение

Учитывая описанный нами клинический случай видеоэндохирургического лечения аксиальной кардиофундальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, при гипотрофии ножек диафрагмы, расширении пищеводного отверстия диафрагмы более 4 см в диаметре и при коротком пищеводе I степени, для предотвращения рецидива ГПОД возможно выполнение диафрагмохиатопластики с хорошими непосредственными и отдаленными результатами.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Луцевич О.Э. Выбор способа эндохирургических антирефлюксных вмешательств при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. О.Э. Луцевич, Э.А. Галлямов, К.С. Преснов и соавт. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. 2012; 7(1): 117-118.
2. Тимербулатов М.В., Сендерович Е.И., Гришина Е.Е., Гарифуллин Б.М., Гимаев Е.Ф., Казаков Н.М., Ибрагимов Р.К. Отдаленные результаты эндохирургического лечения параэзофагеальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Креативная хирургия и онкология. 2017; 7(4): 4-10.
3. Тимербулатов М.В., Сендерович Е.И., Гришина Е.Е., Санников Е.Н. Опыт лапароскопического хирургического лечения параэзофагеальных грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Пермский медицинский журнал. 2014; 33(5): 22-29.

4. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Ветшев Ф.П. Рефлюкс-эзофагит у больных с коротким пищеводом. Хирургия. 2008; 8: 24-31.

5. Huddy J.R., Markar S.R., Ni M.Z. et al. Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A metaanalysis and European survey study. Surg Endosc. 2016; 30: 5209-5221. DOI: 10.1007/s00464-016-4900-3.

6. Черноусов А.Ф. Клиника и хирургическое лечение приобретенного короткого пищевода: Дис. ... канд.мед.наук. М., 1965.

7. Литвиненко И.В., Фисюк А.А., Литвиненко Н.В., Олиевская В.В. Хирургическое лечение грыж пищеводного отверстия диафрагмы. Современные научные исследования: Актуальные вопросы, достижения и инновации. Сборник статей XVI Международной научно-практической конференции. Пенза. 2021; 281-283.

8. Розенфельд И.И. Обзор современных методов оперативного лечения малых диафрагмальных грыж и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Сибирское медицинское обозрение. 2021; 5(131): 24-31.

References

1. Lutsevich O.E. Choice of Endosurgical Antireflux Interventions in Gastroesophageal Reflux Disease. O.E. Lutsevich, E.A. Galliamov, K.S. Presnov et al. A.V. Vishnevsky Institute of Surgery. 2012; 7(1): 117-118. [In Russ.]

2. Timerbulatov M.V., Senderovich E.I., Grishina E.E., Garifullin B.M., Gimaev E.F., Kazakov N.M., Ibragimov R.K. Long-term results of endosurgical treatment of paraesophageal hernias of the esophageal orifice of the diaphragm. Creative surgery and oncology. 2017; 7(4): 4-10. [In Russ.]

3. Timerbulatov M.V., Senderovich E.I., Grishina E.E., Sannikov E.N. Experience of laparoscopic surgical treatment of paraesophageal hernias of the esophageal foramen of the diaphragm. Perm Medical Journal. 2014; 33(5): 22-29. [In Russ.]

4. Chernousov A.F., Horobrykh T.V., Vetshev F.P. Reflux esophagitis in patients with a short esophagus. Surgery. 2008; 8: 24-31. [In Russ.]

5. Huddy J.R., Markar S.R., Ni M.Z. et al. Laparoscopic repair of hiatus hernia: Does mesh type influence outcome? A metaanalysis and European survey study. Surg Endosc. 2016; 30: 5209-5221. DOI: 10.1007/s00464-016-4900-3.

6. Chernousov A.F. Clinic and surgical treatment of acquired short esophagus: Ph. Candidate of medical sciences. M., 1965. [In Russ.]

7. Litvinenko I.V., Fisyuk A.A., Litvinenko N.V., Olievskaya V.V. Surgical treatment of hernias of the esophageal orifice of the diaphragm. Modern scientific researches: Actual questions, achievements and innovations. Collection of articles of the XVI International Scientific-Practical Conference. Penza. 2021; 281-283. [In Russ.]

8. Rosenfeld I.I. Review of modern methods of surgical treatment of small diaphragmatic hernia

and gastroesophageal reflux disease. Siberian Medical Review. 2021; 5(131): 24-31. [In Russ.]

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: 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>

Информация об авторах

Андреасян Армен Ромикович, к.м.н., доцент, доцент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Врач высшей категории, врач-хирург хирургического отделения, Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2, г. Барнаул.

E-mail: andreasyanarm@rambler.ru.

<https://orcid.org/0000-0003-3113-8734>

Ганков Виктор Анатольевич, д.м.н., доцент, профессор кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Врач высшей категории, врач-хирург хирургического отделения, Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2, г. Барнаул.

E-mail: viktorgankov@yandex.ru.

<https://orcid.org/0000-0001-9314-7180>

Масликова Светлана Анатольевна, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.

Врач-хирург хирургического отделения, Краевая клиническая больница скорой медицинской помощи №2, г. Барнаул.

E-mail: maslikova18@mail.ru.

<https://orcid.org/0000-0002-5542-9707>

Гасымов Азер Надир оглы, аспирант кафедры общей хирургии, оперативной хирургии и топографической анатомии Алтайского государственного медицинского университета,

г. Барнаул.
Врач-хирург хирургического отделения, Кра-
евая клиническая больница скорой медицин-
ской помощи №2, г. Барнаул.
Email: 2249@list.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0790-9068>

Волженин Денис Владимирович, клинический
ординатор кафедры общей хирургии,
оперативной хирургии и топографической
анатомии Алтайского государственного
медицинского университета, г. Барнаул.
Email: denis.volzhenin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8888-3447>.

Contact information

Corresponding author: Tseimakh Evgeny Alex-
androvich, 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, Lenina Ave.40

Surgeon of the Second Surgical Department, Re-
gional 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>.

Author information

Armen R. Andreasyan, Cand. Sci. (Med.), Associ-
ate Professor, Department of General Surgery, Op-
erative Surgery and Topographic Anatomy, Altai
State Medical University, Barnaul. Highest Cate-
gory Doctor, Surgeon of Surgical Department, Re-
gional Clinical Emergency Hospital No.2, Barnaul.
E-mail: andreasyanarm@rambler.ru.
<https://orcid.org/0000-0003-3113-8734>

Viktor A. Gankov, Dr. Sci. (Med.), Associate Pro-
fessor, Professor, Department of General Surgery,
Operative Surgery and Topographic Anatomy, Al-
tai State Medical University, Barnaul. Highest Cat-
egory Doctor, Surgeon of Surgical Department, Re-
gional Clinical Emergency Hospital No.2, Barnaul.

E-mail: viktorgankov@yandex.ru.
<https://orcid.org/0000-0001-9314-7180>

Svetlana A. Maslikova, Cand. Sci. (Med.), Associ-
ate Professor, Department of General Surgery, Op-
erative Surgery and Topographic Anatomy, Altai
State Medical University, Barnaul. Surgeon of the
Surgical Department, Regional Clinical Emergency
Hospital No.2, Barnaul.
E-mail: maslikova18@mail.ru.
<https://orcid.org/0000-0002-5542-9707>

Azer N. oglu Gasymov, PhD Student at the Depart-
ment of General Surgery, Operative Surgery and
Topographic Anatomy, Altai State Medical Univer-
sity, Barnaul. Doctor-surgeon of the Surgical De-
partment, Regional Clinical Emergency Hospital
No.2, Barnaul.
Email: 2249@list.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0790-9068>

Denis V. Volzhenin, Clinical Resident of the De-
partment of General Surgery, Operative Surgery
and Topographic Anatomy, Altai State Medical
University, Barnaul.
Email: denis.volzhenin@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8888-3447>.

Поступила в редакцию 09.01.2023
Принята к публикации 16.02.2023

Для цитирования: Цеймах Е.А.,
Андреасян А.Р., Ганков В.А., Масликова
С.А., Гасымов А.Н., Волженин Д.В.
Видеолaparоскопическое лечение аксиальной
кардиофундальной грыжи пищевода
отверстия диафрагмы при коротком пищеводе
с диафрагмохиатопластикой (клинический
случай). Бюллетень медицинской науки. 2023;
1(29): 128-135.

Citation: Tseymakh E.A., Andreasyan A.R.,
Gankov V.A., Maslikova S.A., Gasymov A.N.,
Volzhenin D.V. Videolaparoscopic treatment of
axial cardiofundal hernia with diaphragmochiato-
plasty and short esophagus: a clinical case. Bulletin
of Medical Science. 2023; 1(29): 128-135. (In Russ.)

COVID-19 - ТРИГГЕР КАРДИОМИОПАТИИ ТАКОЦУБО

¹Алтайский краевой кардиологический диспансер, г. Барнаул

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

²Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул (АГМУ)

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

Сукманова И.А.^{1,2}, Русакова А.А.²

Резюме

Частота встречаемости кардиомиопатии Такоцубо составляет 1-2% среди пациентов с первоначально диагностированным инфарктом миокарда. Более подвержены данной патологии женщины перименопаузального возраста ввиду гормональных перестроек и дефицита эстрогенов [1]. Кроме того, имеются данные о возникновении кардиомиопатии Такоцубо на фоне течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1,2]. Приводим результат собственного наблюдения. Пациентка А., 60 лет поступила в Алтайский краевой кардиологический диспансер с признаками острого инфаркта миокарда, осложненного кардиогенным шоком и клиникой ОРВИ. По лабораторным методам исследования выявлено повышение уровня маркеров некроза миокарда, по данным ЭХОКГ - нарушение глобальной сократимости сердца и зоны гипокинеза, по данным ЭКГ - признаки повреждения миокарда, по коронароангиографии - артерии без атеросклеротического поражения. При поступлении у больной диагностирована инфекция COVID-19, по МСКТ ОГК выявлены признаки двусторонней пневмонии. В дальнейшем, на фоне лечения COVID-19 наблюдалась положительная клиническая динамика, полное восстановление глобальной и локальной сократимости миокарда, нормализация фазы реполяризации желудочков по ЭКГ, что характерно для кардиомиопатии Такоцубо. Больная была выписана из стационара на 14-е сутки в удовлетворительном состоянии с полным регрессом клиники.

Заключение: Среди вариантов поражения сердечно-сосудистой системы на фоне новой коронавирусной инфекции следует обратить внимание на кардиомиопатию Такоцубо. Необходимо учитывать возможность ее возникновения с целью проведения первичной профилактики тяжелых форм COVID-19 у пациентов с факторами риска.

Ключевые слова: кардиомиопатия Такоцубо, COVID-19, сосудистая дисфункция

COVID-19 - A TRIGGER FOR THE DEVELOPMENT OF TAKOTSUBO CARDIOMYOPATHY

¹Altai Regional Cardiologic Dispensary, Barnaul

656055, RF, Altai Krai, Barnaul, Malakhova Str., 46

²Altai State Medical University, Barnaul (ASMU)

656038, RF, Altai Krai, Barnaul, Lenina Ave. 40

Sukmanova I.A.^{1,2}, Rusakova A.A.²

Abstract

The incidence of Takotsubo cardiomyopathy is around 1-2% among patients initially diagnosed with myocardial infarction. Women in perimenopausal age, particularly those with hormonal changes and estrogen deficiency, are more prone to this condition. Moreover, evidence suggests that Takotsubo cardiomyopathy can occur during a new coronavirus infection. In this report, we present our observations on Patient A, a 60-year-old who was admitted to the Altai Regional Cardiologic Dispensary with signs of acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock and an acute respiratory viral infection (ARVI). Laboratory tests showed an increase in markers of myocardial necrosis, while EchoCG revealed a violation of the global contractility of the heart and the zone of hypokinesis. Additionally, ECG indicated signs of myocardial damage, and coronary angiography of the artery showed no atherosclerotic lesions. Upon admission, COVID-19 infection was confirmed, and an MSCT of the OGK revealed signs of bilateral pneumonia. Positive dynamics were later observed during COVID-19 treatment, indicating Takotsubo cardiomyopathy, including a complete restoration of global and local myocardial contractility and normalization of the ventricular repolarization phase according to the ECG. The patient was discharged from the hospital in satisfactory condition on the 14th day with complete clinical regression.

Conclusion. Among the various forms of cardiovascular system damage due to COVID-19 infection, Takotsubo

cardiomyopathy should not be overlooked. It is necessary to consider the possibility of its occurrence during primary prevention of severe forms of COVID-19 in patients with risk factors.

Keywords: Takotsubo cardiomyopathy, COVID-19, vascular dysfunction

Введение

Кардиомиопатия Такоцубо (ТК) определяется как временная и обратимая систолическая дисфункция верхушечной области левого желудочка, напоминающей инфаркт миокарда при отсутствии ишемической болезни сердца.

Актуальность. Распространенность кардиомиопатии Такоцубо составляет 1–2% среди всех пациентов с острым коронарным синдромом [1, 2]. Данное заболевание более характерно для женщин старше 50 лет, хотя на долю пациентов до 50 лет приходится примерно 10% случаев [3]. Этот факт обусловлен дефицитом эстрогенов в период менопаузы, который выступает как триггерный фактор. Эстрогены могут усиливать транскрипцию кардиозащитных факторов, таких как белок теплового шока и предсердный натрийуретический пептид, защищая от кардиотоксических элементов, к которым относятся катехоламины, перегрузка кальцием и окислительный стресс [4]. Точная причина, патогенез и патофизиология ТК до сих пор не известны. Главной гипотезой развития ТК выступает чрезмерный выброс катехоламинов. В большинстве случаев при кардиомиопатии Такоцубо триггерными факторами развития заболевания являются физические (острое нарушение мозгового кровообращения, хирургические вмешательства, феохромоцитома, тиреотоксикоз, экзогенные катехоламины (ингалируемые β -агонисты, метилксантины, эпинефрин, амфетамины, кокаин) и психологические факторы (стресс) [5]. Катехоламины воздействуют на β (1) - адренорецепторы, запуская каскад активации системы ЦАМФ, протеинкиназы A, приводя к сокращению кардиомиоцита. Экстремальное производство катехоламинов инициирует «гиперсокращение» мышечного волокна, что в конечном итоге может привести к некрозу. Приспособительной реакцией миокарда является активация белков бета-арестинов, которые захватывают β (1) - адренорецепторы, поглощают их в цитозоль клетки. Миокард становится не восприимчив к катехоламинам, так называемый «станнирующий» или

оглушенный миокард [6]. Помимо данной гипотезы существует мнение об оксидативном стрессе, генерализованном микрососудистом спазме, приводящего к нарушению перфузии миокарда [7]. Выявлено, что новая коронавирусная инфекция имеет сердечно-сосудистые проявления в виде нарушений ритма и проводимости, миоперикардита, повреждения миокарда и инфаркта миокарда из-за повышенной микрососудистой и/или макрососудистой коагулопатии [8,9,10]. Имеются единичные литературные сообщения, показывающие связь между активной инфекцией COVID-19 и кардиомиопатией Такоцубо [11,12].

Так, повышение заболеваемости ТК в период пандемии COVID-19 было отмечено в крупном когортном исследовании, проведенном в клинике Кливленда, где проанализировано 1914 случаев острого коронарного синдрома. Исследование показало, что у 7,75% пациентов с острым коронарным синдромом была диагностирована стресс-индуцированная кардиомиопатия [13].

Данные собственного наблюдения

Пациентка А, 60 лет, с 2021 г. имела пароксизмальную форму фибрилляции предсердий, повышение артериального давления (АД) до 3 степени АГ, без постоянно принимаемой лекарственной терапии. В течение 7 дней отмечала повышение температуры тела до 37,7 градусов. На 8-й день появились давящие боли в грудной клетке, сопровождающиеся учащенным сердцебиением, без связи с физической нагрузкой, обратилась за медицинской помощью в поликлинику по месту жительства. На приеме у терапевта предсинкопальное состояние, снижение АД до 70/40 мм.рт.ст., по электрокардиографии (ЭКГ) - элевация сегмента ST в II, III, aVF, реципрокная депрессия сегмента ST в отведениях V1, V2 (рис. 1). Диагностирован ОКСпST, выполнен системный тромболизис метализе, вводились инотропные препараты, состояние стабилизировано, госпитализирована в Алтайский краевой кардиологический диспансер.

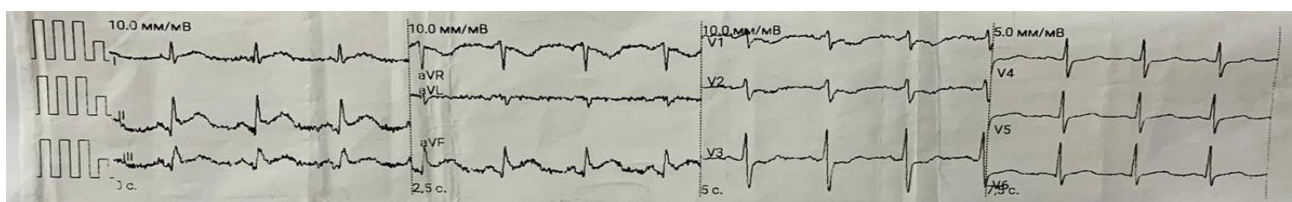


Рисунок 1. ЭКГ на догоспитальном этапе.

При поступлении состояние средней степени тяжести, гемодинамика стабильная: частота сердечных сокращений (ЧСС): 80 уд. в мин. АД = 110/70 мм. рт. ст.

По ЭКГ признаки нарушения реполяризации по передне-боковой стенке, области верхушки ЛЖ (рис. 2).

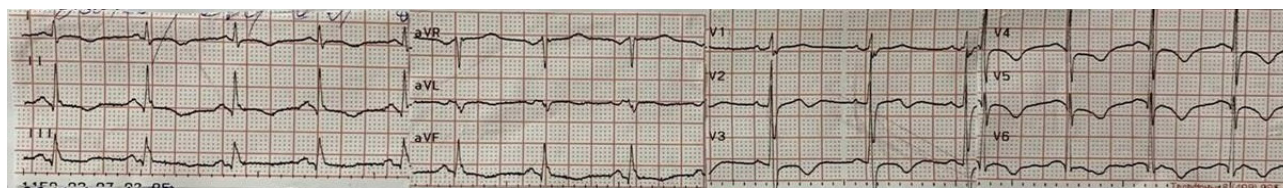


Рисунок 2. ЭКГ на 2-ой день госпитализации.

Маркеры некроза миокарда при поступлении и через 6 часов (Тропонин I - 1,24 нг/мл, в динамике - 1,13 нг/мл (норма до 0,02 нг/мл).

По коронарнoангиографии (КАГ) патологии коронарных артерий не выявлено.

По эхокардиографии (ЭХО-КГ) при поступлении выявлено умеренное снижение сократимости левого желудочка (ФВ по Тейхольцу - 42,4 %). Зоны гипокинеза межжелудочковой перегородки, передней стенки ЛЖ в базальных и средних сегментах, боковой стенки в среднем сегменте, верхушки ЛЖ.

По данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки выявлена полисегментарная двусторонняя пневмония (КТ паттерн типичной (определённой) вирусной этиологии, КТ-1, до 20%). Полимеразная цепная реакция обнаружения рибонуклеиновой кислоты (ПЦР РНК) COVID-19 - положительная.

Пациентка получала терапию по стандарту лечения ОКС с подъемом сегмента ST: двойную антиагрегантную терапию, статины, антагонисты минералкортикоидных рецепторов ввиду промежуточной ФВ, бета – адреноблокаторы. На фоне проводимой противовирусной, антибактериальной терапии наблюдалась положительная клиническая и инструментальная динамика. Через 10 дней по КТ - разрешение пневмонии (КТ-1, до 15%). Апикальный пневмофиброз легких. ПЦР РНК COVID-19 от 13.12.21 г.: не обнаружено.

При контрольной ЭХО-КГ через 5 дней нормализация размеров ЛЖ (КДР-50мм, КСР-32мм), полное восстановление сократимости левого желудочка, отсутствие зон гипокинезов. По ЭКГ в динамике через 10 дней восстановление фазы реполяризации ЛЖ, нормализация ЭКГ (рис. 3)



Рисунок 3. ЭКГ на 10-ый день заболевания.

Таким, образом, учитывая наличие триггерного фактора (COVID-19), признаки повреждения миокарда, отсутствие атеросклеротического поражения коронарных артерий, в динамике полное восстановление фазы реполяризации ЛЖ по ЭКГ и сократительной способности миокарда выставлен клинический диагноз: Кардиомиопатия Такоубо.

Осложнение: Кардиогенный шок от 02.12.21.

Сопутствующий: Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (ПЦР верифицированная от 04.12.21 г.) среднетяжелое течение. Внебольничная двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, нетяжелая. КТ 1 (20%). ОДН-0 ст (Сат-97%). Гипертоническая болезнь III стадия, 2 степень АГ. Дислипидемия. Риск 4. Пароксизмальная

форма фибрилляции предсердий. ХСН 1 ст (сохр.ФВ).

Больная выписана в удовлетворительном состоянии на 14-й день, с рекомендациями на амбулаторный этап: прием б-адреноблокаторов, антикоагулянтов в связи с ФП, ИАПФ с гипотензивной целью.

Обсуждение

Во время пандемии COVID-19 было задокументировано усиление психосоциальных и экономических проблем, уровня тревоги, паники и депрессии среди населения [14]. Неблагоприятное воздействие на психическое здоровье могло быть следствием социального дистанцирования, экономических опасений и страха заразиться вирусом [15].

Предполагаемые механизмы связи COVID-19 и кардиомиопатии Такоцубо включают в себя общее усиление психологического стресса, цитокиновый шторм, симпатические реакции у пациентов с COVID-19 и микрососудистую дисфункцию [16].

До сих пор неясно, является ли эндотелиальная дисфункция основной причиной состояния или вторичным явлением. У пациентов с COVID-19 данное явление может быть связано с системной воспалительной реакцией, а также с образованием микротромбов в состоянии гиперкоагуляции [17]. Следовательно, кардиомиопатию Такоцубо необходимо учитывать при дифференциальной диагностике возможных причин повреждения миокарда у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Clinical variants of myocardial involvement in COVID-19-positive patients, 2021 Maya Guglin, Kareem Ballut, Onyedika Ilonze, Mark Jones, Roopa Rao.
2. Takotsubo cardiomyopathy: a brief review. Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. J Med Life. 2020; 13: 3–7.
3. Cammann VL, Szawan KA, Stahli BE, Kato K, Budnik M, Wischnewsky M, Dreiding S, Levinson RA, Di Vece D, Gili S, et al. Age-related variations in takotsubo syndrome. J Am Coll Cardiol. 2020; 75: 1869–1877. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.057.
4. Cardioprotective Role of Estrogen in Takotsubo Cardiomyopathy, Alexander Muacevic and John R Adler, 2020.
5. Суспицына И.Н., Сукманова И.А. Синдром Такоцубо. Клинико-патогенетические аспекты. Основы диагностики и лечения. 2020; 60(2): 96-103.
6. Baron T., Hambræus K., Sundström J. et al. Heart. 2015; 101(2): 101–106. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306093.
7. Сайфутдинов Р.Г. Редкие и интересные клинические случаи в практике интерниста / под ред. Р. Г. Сайфутдинова. 2020; 432 с.
8. Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias. Heart Rhythm. 2020; 17: 1439-1444.
9. Besler MS, Arslan H. Acute myocarditis associated with COVID-19 infection. Am J Emerg Med. 2020; 3(11): 2489.
10. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. JAMA Cardiol. 2020; 5: 751.
11. Minhas AS, Scheel P, Garibaldi B, et al. Takotsubo syndrome in the setting of COVID-19 infection. JACC Case Rep. 2020; 2: 1321-1325.

12. Tsao CW, Strom JB, Chang JD, Manning WJ. COVID-19-associated stress (Takotsubo) cardiomyopathy. Circ Cardiovasc Imaging. 2020; 13(7): e011222.

13. Minhas A.S., Scheel P., Garibaldi B. Takotsubo syndrome in the setting of COVID-19 infection. JACC. Case reports. 2020; 2(9): 1321–1325.

14. Vindegaard N., Benros M. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. Psychology, Medicine Brain, Behavior, and Immunity. 2020.

15. Takotsubo Syndrome and COVID-19: Associations and Implications Rohan M. Shah, Morish Shah, Sareena Shah, Angela Li, and Sandeep Jauhar. 2020

16. Takotsubo Syndrome and COVID-19: Associations and Implications. Rohan M. Shah, Morish Shah, Sareena Shah, Angela Li, and Sandeep Jauhar, MD. PubMed. 2020 Dec 11.

17. Montone R.A., Iannaccone G., Meucci M.C. Myocardial and microvascular injury due to Coronavirus Disease 2019. European cardiology. 2020.

References

1. Clinical variants of myocardial involvement in COVID-19-positive patients, 2021 Maya Guglin, Kareem Ballut, Onyedika Ilonze, Mark Jones, Roopa Rao.
2. Takotsubo cardiomyopathy: a brief review. Amin HZ, Amin LZ, Pradipta A. J Med Life. 2020; 13: 3–7.
3. Cammann VL, Szawan KA, Stahli BE, Kato K, Budnik M, Wischnewsky M, Dreiding S, Levinson RA, Di Vece D, Gili S, et al. Age-related variations in takotsubo syndrome. J Am Coll Cardiol. 2020; 75: 1869–1877. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.057.
4. Cardioprotective Role of Estrogen in Takotsubo Cardiomyopathy, Alexander Muacevic and John R Adler, 2020.
5. Suspitsyna I.N., Sukmanova I.A. Takotsubo syndrome. Clinical and pathogenetic aspects. Fundamentals of diagnosis and treatment. 2020; 60(2): 96-103.
6. Baron T., Hambræus K., Sundström J. et al. Heart. 2015; 101(2): 101–106. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306093.
7. Sayfutdinov R.G. Rare and interesting clinical cases in internist practice / edited by R.G. Sayfutdinov. 2020; 432 p.

Список сокращений:

ТК – кардиомиопатия Такоцубо, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, АД – артериальное давление, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЭКГ – электрокардиография, КАГ – коронароангиография, ЭХОКГ – эхокардиография, ЛП – левое предсердие, ЛЖ – левый желудочек, КДР – конечно-диастолический размер, КСР – конечно-систолический размер

ФВ - фракция выброса по Тейхольцу, основание аорты (Ао) на уровне синусов Вальсальвы, ПЖ - правый желудочек, ПП - правое предсердие, МЖП - межжелудочковая перегородка, ЗСЛЖ - задняя стенка левого желудочка, ММЛЖ - масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ - индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС - относительная толщина стенки, МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография, ПЦР РНК - полимеразная цепная реакция обнаружения рибонуклеиновой кислоты, ФП - фибрилляция предсердий.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Сукманова Ирина Александровна, д.м.н., заведующая отделением для больных с острым коронарным синдромом, КГБУЗ Алтайский краевой кардиологический диспансер; профессор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Барнаул.
656055, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Малахова, д. 46.
E-mail: vdovinai@yandex.ru
Тел: 8(3852)508930
<https://orcid.org/0000-0002-3903-0552>.

Информация об авторах

Русакова Анна Андреевна, ординатор кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии с курсом ДПО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ.
E-mail: annarusakova22@mail.ru

Тел.: 8 (3852) 201-279

Contact information

Corresponding author: Irina A. Sukmanova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department for Acute Coronary Syndrome, Altai Regional Cardiology Dispensary; Professor, Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery with a Course of Advanced Training, Altai State Medical University, Barnaul.
656055, Altai Krai, Barnaul, Malakhova Str. 46.
E-mail: vdovinai@yandex.ru
Tel: 8(3852)508930
<https://orcid.org/0000-0002-3903-0552>.

Author information

Anna A. Rusakova, Resident of the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery with the Course of Advanced Training "Altai State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.
E-mail: annarusakova22@mail.ru
Tel.: 8 (3852) 201-279

Поступила в редакцию 03.11.2022

Принята к публикации 15.12.2022

Для цитирования: Сукманова И.А., Русакова А.А. COVID-19 - триггер кардиомиопатии Такоцубо. Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 136-140.

Citation: Sukmanova I.A., Rusakova A.A. COVID-19 - a trigger for the development of Takotsubo cardiomyopathy. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 136-140. (In Russ.)

УДК 616.155.392.8:615.277.3:616.1
DOI 10.31684/25418475-2023-1-141

ПРИМЕНЕНИЕ БОЗУТИНИБА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ МИЕЛОЛЕЙКОЗОМ И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ (ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР)

¹Самарский государственный медицинский университет, г. Самара
443099, РФ, г. Самара, ул. Чапаевская, 89

²НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ, г. Самара
443086, РФ, г. Самара, пр. Карла Маркса, 165Б

Черенова С.Г.¹, Наумова К.В.¹, Давыдкин И.Л.^{1,2}, Степанова Т.Ю.^{1,2}, Сабанова В.Д.¹

Резюме

Хронический миелолейкоз (ХМЛ) занимает пятое место среди всех гемобластозов. С появлением таргетной терапии резко изменился прогноз течения ХМЛ. Средняя продолжительность жизни у таких пациентов стала сравнима с таковой в общей популяции. Однако, несмотря на высокие показатели общей выживаемости и достижения молекулярного ответа при приеме препарата первого поколения – иматиниба, у больных развивается резистентность к терапии. Это послужило поводом для поиска новых молекул для лечения ХМЛ. Но и при использовании новых препаратов возникают проблемы, связанные с их сердечно-сосудистой токсичностью. Известно, что применение бозутиниба приводит к развитию небольшого числа сердечно-сосудистых осложнений (ССО), однако механизм их возникновения остается полностью не выясненным. Данный обзор литературы основан на достоверных литературных источниках о применении препарата бозутиниб и его влиянии на сердечно-сосудистую систему.

Ключевые слова: хронический миелолейкоз, сердечно-сосудистые осложнения, бозутиниб.

BOSUTINIB IN THE TREATMENT OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: A LITERATURE REVIEW OF ITS IMPACT ON THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

¹Samara State Medical University, Samara, Russia
443099, RF, Samara, Chapayevskaya Str. 89

²Research Institute of Hematology, Transfusiology and Intensive Care SamSMU, Samara, Russia
443086, RF, Samara, Karla Marksa Ave. 165B

Cherenova S.G.¹, Naumova K.V.¹, Davydkin I.L.^{1,2}, Stepanova T.Yu.^{1,2}, Sabanova V.D.¹

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is the fifth most common type of hemoblastosis. The prognosis for CML patients has improved dramatically with the advent of targeted therapy, and their life expectancy is now comparable to that of the general population. However, despite the high rates of overall survival and molecular response achieved with first-generation drug imatinib, patients often develop resistance to therapy. This has led to the search for new molecules for treating CML. However, the use of new drugs has been associated with cardiovascular toxicity, including complications with the use of bosutinib, whose mechanism of occurrence is not fully understood. This literature review is based on reliable sources and focuses on the use of bosutinib and its effect on the cardiovascular system.

Keywords: chronic myeloid leukemia, cardiovascular complications, bosutinib.

Введение

Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ) — злокачественное заболевание системы кроветворения, представляющее серьезную опасность для жизни больных. У пациентов с ХМЛ обнаруживается филадельфийская хромосома, которая содержит гибридный ген Bcr-Abl1, кодирующий онкопротеин BCR-ABL [22]. Общая заболеваемость хроническим миелоидным лейкозом (ХМЛ) увеличивается с возрастом и составляет около 10-12 на 100 000

человек во всем мире [20]. В качестве первого ингибитора тирозинкиназ (ИТК), одобренного FDA в 2001 году, был иматиниб, который произвел революцию в лечении больных ХМЛ, улучшив исходы и продлив общую выживаемость до уровня, аналогичного их возрасту у здоровых людей [1, 22]. Однако резистентность к иматинибу, развивающаяся в силу различных причин, прогрессия заболевания и нежелательные явления привели к разработке и появлению новых препаратов, относящихся к классу ИТК

[11]. ИТК нового поколения включают дазатиниб, нилотиниб, бозутиниб, понатиниб и радотиниб (не зарегистрирован на территории РФ), действующие на определенные типы мутаций, развившиеся во время терапии иматинибом [19, 21, 26].

ИТК второго и третьего поколения могут обеспечить более быстрый молекулярный ответ, но считаются менее безопасными, чем препараты первого поколения [24]. Применение ИТК для лечения ХМЛ повлияло не только на продолжительность жизни пациентов, но и на долгосрочный прогноз неблагоприятных событий, особенно связанных с сердечно-сосудистыми осложнениями [17, 25].

Целью исследования является обобщение и анализ данных исследовательской литературы о сердечно-сосудистых осложнениях у пациентов с хроническим миелолейкозом, находящихся в процессе терапии ИТК второго поколения бозутинибом.

Материалы и методы

Исследование проведено на основании изучения научно-исследовательской литературы на двух языках (русский, английский) в электронно-поисковых базах данных PubMed, Cochranlibrary, eLIBRARY за период 2013-2023гг. Ключевыми словами для поиска и обработки публикаций являлись: хронический миелолейкоз, сердечно-сосудистые осложнения, ингибиторы тирозинкиназ, эндотелиотоксичность, негематологическая токсичность, бозутиниб. Для работы были отобраны исследования с достаточным количеством достоверных медицинских литературных источников, а также высокой и средней цитируемостью. Прицельно были изучены исследования, содержащие систематический обзор и мета-анализ, в особенности с когортным контролем, случай-контролем или вложенным дизайн-случай-контролем.

С учетом перечисленных критериев выбора источников достоверной медицинской литературы были отобраны 29 работ, которые и включили в данный обзор.

Результаты и обсуждения

Бозутиниб является ИТК второго поколения со значительной активностью в отношении киназы BCR-ABL1 и большинства устойчивых к иматинибу мутаций BCR-ABL1, за исключением T315I и V299L. В контексте сосудистой безопасности бозутиниб, предположительно, приближен к иматинибу. Доля сердечно-сосудистых осложнений, связанных с бозутинибом, согласно анализу базы данных системы отчетности FDA из 3930 сердечно-сосудистых событий, составляет 1,0% против 4,4% у иматиниба [16].

В отличие от других ИТК бозутиниб демонстрирует минимальную ингибирующую активность в отношении мутации гена c-Kit и PDGFR (рецепторов тромбоцитарного фактора роста), что может объяснить более низкую частоту сердечно-сосудистых событий при приеме бозутиниба по сравнению с другими ИТК [12].

Белок KIT является рецептором тирозинкиназы и необходим для клеточного роста, пролиферации и миграции клеток. Мутация гена KIT(c-Kit) приводит к аномальной сигнализации и пролиферации клеток, несущих мутантный белок. KIT-мутации связаны с рядом злокачественных новообразований, в том числе и с хроническим миелолейкозом. PDGFR относятся к рецепторам с тирозинкиназной активностью и являются важными белками, регулирующими рост клеток и развитие онкологических заболеваний [12].

Но, несмотря на, казалось бы, благоприятный сердечно-сосудистый профиль токсичности, каждый пациент с ХМЛ должен быть обследован на предмет сердечно-сосудистых, метаболических и легочных факторов риска нежелательных явлений перед началом терапии ИТК. Выявление факторов риска вместе с пониманием профилей токсичности каждого ИТК будет способствовать выбору наиболее подходящего препарата [6, 10, 23].

Эффективность и безопасность бозутиниба в сравнении с иматинибом при впервые диагностированном ХМЛ в хронической фазе продемонстрировало исследование BELA [3]. О нежелательных явлениях, возникших во время лечения, сообщали 96% пациентов, получавших бозутиниб, по сравнению с 95% пациентов, получавших иматиниб. Прием бозутиниба, по сравнению с иматинибом, был связан с более высокой частотой диареи (68% против 21% соответственно), рвоты (32% против 13% соответственно) и болей в животе (11% против 5% соответственно). И наоборот, бозутиниб по сравнению с иматинибом ассоциировался с более низкой частотой отеков (11% и 38% соответственно) [13]. Совокупная частота нежелательных явлений (НЯ) 3-й или 4-й степени составила 64% в группе бозутиниба и 48% в группе иматиниба ($P<0,001$) со средней продолжительностью 13 и 15 дней соответственно. Отеки встречались реже (11%) и возникали позже (в среднем 113 дней) при приеме бозутиниба по сравнению с иматинибом (38%; в среднем 30 дней). Сердечно-сосудистые НЯ, связанные с приемом исследуемых препаратов, наблюдались у 10 пациентов (4%), получавших бозутиниб, и у восьми пациентов (3%), получавших иматиниб. Наиболее частым сердечно-сосудистым НЯ, связанным с приемом лекарств, было удлинение интервала QT (бозутиниб, $n=5$ [один пациент с 3-й степенью тяжести]; иматиниб, $n=$

6). Количество удлинений интервала QT более 500 миллисекунд при приеме бозутиниба по сравнению с иматинибом составило два (1%) по сравнению с отсутствием для QTcF и два (1%) по сравнению с одним (<1%) для QTcB соответственно. Также отмечались тахикардия (2% против 2%) и перикардиальный выпот (2% против 0%), артериальная гипертензия (6% против 4%). Ни в одной группе лечения не было зарегистрировано случаев инфаркта миокарда и ни одного случая окклюзионной болезни периферических артерий, тромбоза глубоких вен или легочной эмболии [4, 9, 27].

Исследование BFORE (бозутиниб в первой линии лечения хронического миелоидного лейкоза) было инициировано после проведения предыдущего. Использовали более низкую начальную дозу бозутиниба (400 мг в день) [5]. Случаи плеврального выпота были зарегистрированы у 1,9% пациентов, получающих терапию бозутинибом, и у 1,5% пациентов, принимающих иматиниб. Периферические сосудистые события возникали у 1,5% пациентов, которым был назначен бозутиниб, и у 1,1% пациентов, находящихся на терапии иматинибом. У одного пациента, принимающего ИТК I поколения иматиниб, произошло нарушение мозгового кровообращения с летальным исходом. Удлинение интервала QT было зарегистрировано у 1,5% пациентов, находящихся на терапии бозутинибом и у 3,0% пациентов, получающих лечение иматинибом. Сердечно-сосудистые НЯ 3-й степени или выше, которые исследователи считали связанными с приемом препарата, произошли у 0,7% пациентов, получавших бозутиниб (по одному эпизоду перикардиального выпота и суправентрикулярной тахикардии), и у одного (0,4%) пациента на терапии иматинибом (удлинение интервала QT на ЭКГ). Летальных исходов из-за сердечно-сосудистой токсичности среди пациентов, находящихся на лечении ИТК II поколения бозутинибом, зарегистрировано не было [2].

Таким образом, при использовании бозутиниба у пациентов с ХМЛ, несмотря на его благоприятный профиль кардиотоксичности, сердечно-сосудистые осложнения все же выявляются и нуждаются в коррекции [28]. В связи с этим мы предлагаем для рассмотрения раннюю диагностику сердечно-сосудистых осложнений, которая основана на изучении влияния препарата на функцию эндотелия.

Механизмы, лежащие в основе сосудистых НЯ, недостаточно изучены. Относительно короткий промежуток (часто <12 месяцев) между воздействием препарата и возникновением сосудистых НЯ привели к гипотезам о прямом воздействии на клетки сосудистого эндотелия [14, 29]. Опубликованные данные позволяют сделать

вывод о том, что эндотелиальные клетки также являются ключевой мишенью для развития сосудистых НЯ [15, 20]. Целостность эндотелия и ангиогенез очень важны для регуляции процессов, основанных на правильном балансе между пролиферацией и апоптозом [7]. Изменения функции эндотелиального слоя или дисбаланс в ангиогенезе играют роль в патогенезе многочисленных нарушений, включая сердечно-сосудистые события [23].

Молекулярные аспекты развития ССО при приеме бозутиниба. В настоящее время данных литературы, раскрывающих патогенез развития сердечно-сосудистых НЯ при применении бозутиниба все еще крайне мало. Имеются сведения о том, что молекулы семейства SFK (например, Src, Lyn, Fyn, Lck и Yes), ответственные за передачу сигналов и функцию тромбоцитов, ингибируются бозутинибом, но без нарушения агрегации и адгезии тромбоцитов. У пациентов с ХМЛ бозутиниб не влияет на показатели свертываемости крови, несмотря на то, что первые исследования *in vitro* продемонстрировали или незначительные изменения агрегации и активации функциональной активности тромбоцитов, или отсутствие их. Также мало сведений о влиянии бозутиниба на метаболизм глюкозы. Но во время клинических испытаний не сообщалось о резких изменениях профиля глюкозы. Кроме того, выявлено, что бозутиниб обладает противовоспалительной активностью и снижает выработку цитокинов и активацию T-клеток [8, 18].

Выводы

При использовании бозутиниба наблюдается развитие таких сердечно-сосудистых осложнений как удлинение интервала QT, тахикардия и перикардиальный выпот. Несмотря на низкую частоту их возникновения, данные осложнения требуют коррекции и тщательного наблюдения в дальнейшем. В рамках реальной клинической практики необходимо регулярно осуществлять контроль биохимических показателей (липидный профиль, уровень глюкозы) и выполнять инструментальные методы исследования (ЭКГ, ЭхоКГ, УЗДГ БЦС).

Учитывая вероятное влияние бозутиниба на сосудистый эндотелий, которое может проявляться увеличением концентрации таких маркеров повреждения эндотелия, как эндотелин-1, VEGF и гомоцистеин, важным представляется дальнейшее изучение функции эндотелия сосудов у больных хроническим миелолейкозом, принимающих бозутиниб. Раннее выявление эндотелиальной дисфункции позволит определить прогностически неблагоприятные факторы риска возникновения нежелательных явлений.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References:

1. Bower H., Björkholm M., Dickman P.W. et al. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *J Clin Oncol*. 2016 Aug 20; 34(24): 2851-7. doi: 10.1200/JCO.2015.66.2866.
2. Brümmendorf T.H., Cortes J.E., Milojkovic D. et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia: final results from the BFORE trial. *Leukemia*. 2022; 36: 1825–1833. <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01589-y>
3. Brümmendorf T.H., Cortes J.E., de Souza C.A. et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukaemia: results from the 24-month follow-up of the BELA trial. *Br J Haematol*. 2015 Jan; 168(1): 69-81. doi: 10.1111/bjh.13108.
4. Caocci G., Mulas O., Bonifacio M. et al. Recurrent arterial occlusive events in patients with chronic myeloid leukemia treated with second- and third-generation tyrosine kinase inhibitors and role of secondary prevention. *Int J Cardiol*. 2019 Aug 1; 288: 124-127. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.051.
5. Chen K.-K., Du T.-F. et al. First-line treatment strategies for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a network meta-analysis. *Cancer Management and Research*. 2018; Volume 10: 3891–3910. doi:10.2147/cmar.s177566
6. Chen M.T., Huang S.T., Lin C.W. et al. Tyrosine Kinase Inhibitors and Vascular Adverse Events in Patients with Chronic Myeloid Leukemia: A Population-Based, Propensity Score-Matched Cohort Study. *Oncologist*. 2021 Nov; 26(11): 974-982. doi: 10.1002/onco.13944.
7. Cortes J.E., Jean Khoury H., Kantarjian H. et al. Longterm evaluation of cardiac and vascular toxicity in patients with Philadelphia chromosome-positive leukemias treated with bosutinib. *Am J Hematol*. 2016; 91: 606–616.
8. Deb S., Boknäs N., Sjöström C. et al. (2019). Varying effects of tyrosine kinase inhibitors on platelet function—A need for individualized CML treatment to minimize the risk for hemostatic and thrombotic complications? *Cancer Medicine*. doi:10.1002/cam4.2687
9. Eskazan A.E., Ozmen D. Tyrosine kinase inhibitor (TKI) therapy for newly-diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: focusing on TKI discontinuation due to adverse events – is better always good? *Expert Review of Hematology*. 2017; 10(7): 583–586. doi:10.1080/17474086.2017.1339599
10. Fachi M.M., Tonin F.S., Leonart L.P. et al. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukaemia: A systematic review and network meta-analysis. *European Journal of Cancer*. 2018; 104: 9–20. doi:10.1016/j.ejca.2018.08.016

11. Fachi M.M., Tonin F.S., Leonart L.P. et al. Haematological adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: A network meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Oct; 85(10): 2280-2291. doi: 10.1111/bcp.13933.
12. Galanis A., Levis M. Inhibition of c-Kit by tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2015 Mar; 100(3): e77-9. doi: 10.3324/haematol.2014.117028.
13. Gambacorti-Passerini C., Cortes J.E., Lipton J.H. et al. Safety of bosutinib versus imatinib in the phase 3 BELA trial in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol*. 2014 Oct; 89(10): 947-53. doi: 10.1002/ajh.23788.
14. Gover-Proaktor A., Granot G., Pasmanik-Chor M. et al. Bosutinib, dasatinib, imatinib, nilotinib, and ponatinib differentially affect the vascular molecular pathways and functionality of human endothelial cells. *Leukemia & Lymphoma*. 2018; 1–11. doi:10.1080/10428194.2018.1466294
15. Gover-Proaktor A., Granot G., Shapira S. et al. Ponatinib reduces viability, migration, and functionality of human endothelial cells. *Leuk Lymphoma*. 2017; 58: 1455–1467.
16. Gustafson D., Fish J.E., Lipton J.H. et al. Mechanisms of Cardiovascular Toxicity of BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myelogenous Leukemia. *Curr Hematol Malig*. 2020; Rep 15: 20–30. <https://doi.org/10.1007/s11899-020-00560-x>
17. Haguet H., Bouvy C., Delvigne AS. et al. (2020). The Risk of Arterial Thrombosis in Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Second and Third Generation BCR-ABL Tyrosine Kinase Inhibitors May Be Explained by Their Impact on Endothelial Cells: An In-Vitro Study. *Frontiers in Pharmacology*, 11. doi:10.3389/fphar.2020.01007
18. Haguet H., Dauxfils J., Chatelain C. et al. Tyrosine Kinase Inhibitors: Which Mechanism(s) May Explain the Risk of Thrombosis? *TH Open*. 2018 Feb 14; 2(1): e68-e88. doi: 10.1055/s-0038-1624566.
19. Haguet H., Dauxfils J., Mullier F. et al. Risk of arterial and venous occlusive events in chronic myeloid leukemia patients treated with new generation BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2017 Jan; 16(1): 5-12. doi: 10.1080/14740338.2017.1261824.
20. KhaddajMallat R., Mathew John C., Kendrick D.J. et al. The vascular endothelium: A regulator of arterial tone and interface for the immune system. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. 2017; 54(7-8), 458–470. doi:10.1080/10408363.2017.1394267
21. Kirkizlar O., Eskazan A. Adverse events of tyrosine kinase inhibitors and their impact on quality of life in patients with chronic myeloid leukemia. *Expert Review of Quality of Life in Cancer Care*. 2016; 1(5): 353–359. doi:10.1080/23809000.2016.1214058

22. Ma Y., Liu X., Bi Y. et al. Alteration of N6-Methyladenosine mRNA Methylation in a Human Stem Cell-Derived Cardiomyocyte Model of Tyrosine Kinase Inhibitor-Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med.* 2022 Mar 23; 9: 849175. doi: 10.3389/fcvm.2022.849175.

23. Medeiros B.C., Possick J., Fradley M. Cardiovascular, pulmonary, and metabolic toxicities complicating tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: Strategies for monitoring, detecting, and managing. *Blood Rev.* 2018 Jul; 32(4): 289-299. doi: 10.1016/j.blre.2018.01.004.

24. Mulas O., Caocci G., Mola B. et al. Arterial Hypertension and Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2021 Sep 22; 12: 674748. doi: 10.3389/fphar.2021.674748.

25. Ota S., Matsukawa T., Yamamoto S. et al. Severe adverse events by tyrosine kinase inhibitors decrease survival rates in patients with newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Eur J Haematol.* 2018 Jul; 101(1): 95-105. doi: 10.1111/ejh.13081.

26. Pan P., Wang L., Wang Y. et al. Systematic Review and Meta-Analysis of New-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *Acta Haematologica.* 2019; 1-13. doi: 10.1159/000501537

27. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur. Heart J.* 2016; 37(29), 2315-2381. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106

28. Saydam G., Ali R., Demir A.M. et al. The effect of comorbidities on the choice of tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Int J HematolOncol.* 2022 May 24; 11(1): IJH38. doi: 10.2217/ijh-2021-0010.

29. Valent P., Hadzijušufovic E., Hoermann G. et al. Risk factors and mechanisms contributing to TKI-induced vascular events in patients with CML. *Leuk Res.* 2017; 59: 47-54.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Черенова Сабина Геннадьевна, очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ, г. Самара.

443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89.

Тел.: +79371801521

E-mail: chsg26@mail.ru

Информация об авторах

Наумова Ксения Викторовна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ, г. Самара.

Тел.: +79053031208

E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Давыдкин Игорь Леонидович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ; директор НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ, г. Самара.
Тел.: +79270145544 E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Степанова Татьяна Юрьевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ; заместитель директора НИИ гематологии, трансфузиологии и интенсивной терапии СамГМУ, г. Самара.
Тел.: +79272037039 E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Сабанова Виктория Давыдовна, очный аспирант кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО СамГМУ, г. Самара.
Тел.: +79278952737
E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Contact information

Corresponding author: Sabina G. Cherenova, Full-time Postgraduate student, Department of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Samara.

443099, Samara, Chapayevskaya Str. 89.

E-mail: chsg26@mail.ru

Tel.: +79371801521

Author information

Kseniya V. Naumova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Samara.

E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Tel.: +79053031208

Igor L. Davydkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Samara.

E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Tel.: +79270145544

Tatiana Yu. Stepanova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Samara.

E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Tel.: +79272037039

Victoria D. Sabanova, Full-time Postgraduate student, Department of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Samara.

E-mail: kaf_gter@samsmu.ru

Tel.: +79782952737

Поступила в редакцию 29.12.2022

Принята к публикации 16.02.2023

Для цитирования: Черенова С.Г., Наумова К.В., Давыдкин И.Л., Степанова Т.Ю., Сабанова В.Д. Применение бозутиниба для лечения пациентов с хроническим миелолейкозом и его влияние на сердечно-сосудистую систему (литературный обзор). Бюллетень медицинской науки. 2023; 1(29): 141-146.

Citation: Cherenova S.G., Naumova K.V., Davydkin I.L., Stepanova T.Yu., Sabanova V.D. Bosutinib in the treatment of chronic myeloid leukemia: a literature review of its impact on the cardiovascular system. Bulletin of Medical Science. 2023; 1(29): 141-146. (In Russ.)

ТРЕБОВАНИЯ К ПУБЛИКАЦИЯМ В НАУЧНОМ ЖУРНАЛЕ «БЮЛЛЕТЕНЬ МЕДИЦИНСКОЙ НАУКИ»

Научный журнал «Бюллетень медицинской науки» публикует оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, дискуссии. Тематика всех разделов отражает медицинскую направленность.

Редакция журнала «Бюллетень медицинской науки» при получении, оформлении и публикации статей руководствуется положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы». К печати принимаются материалы, оформленные в соответствии с этими требованиями.

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ:

1. Статья должна сопровождаться официальным направлением от учреждения, в котором выполнена работа, экспертным заключением (по требованию редакции) и визой научного руководителя.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа, весь текст - через двойной интервал, ширина полей 2,5-3 см. В редакцию необходимо присылать два экземпляра.

3. В начале 1-й страницы пишутся инициалы и фамилии всех авторов, название статьи, учреждение, где была выполнена работа. На последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество всех авторов статьи, а также полный адрес, телефоны и E-mail (при наличии) автора, с которым редакция будет вести диалог. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

4. Объем оригинальной статьи должен составлять от 12 до 18 тысяч знаков с пробелами. Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации, по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста и наоборот.

5. К статье необходимо приложить резюме на русском и английском языках, каждое - на отдельной странице, размером примерно 0,5 страницы машинописи, в начале которого полностью повторить фамилии и инициалы авторов и название материала. В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений.

6. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Изложение материала должно быть ясным, без длинных введений и повторений. В работе должна использоваться международная система единиц СИ. Если исследование выполнялось на приборах, дающих показатели в других единицах, необходимо последние перевести в систему СИ с указанием в разделе «Материал и методы»

коэффициента пересчета либо компьютерной программы, в которой этот пересчет производился.

7. Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например - хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

8. Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

9. Рисунки должны быть четкими, фотографии - контрастными. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, первые два слова из названия статьи, номер рисунка, обозначается верх и низ рисунка словами «верх» и «низ» в соответствующих местах. Подрисуночные подписи даются на отдельном листе с обозначением фамилии автора и названия статьи, с указанием номера рисунка, с объяснением значений всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. Особые требования автора по размещению рисунков учитываются при верстке при их обозначении в макете.

10. Таблицы должны быть наглядными, иметь название, порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть ссылка в статье. Оформляются таблицы аналогично рисункам.

11. Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1. «Введение», 2. «Цель исследования»; 3. «Материал и методы»; 4. «Результаты»; 5. «Обсуждение»;

6. «Выводы» или «Заключение». Возможно объединение 4-го и 5-го разделов в один, т. е. «Результаты и обсуждение». Во «Введении» приводится краткое изложение сути проблемы. «Цель (и) работы» содержит 2-3 предложения, ясно и четко ее формулирующие. Возможно использование дробления цели на задачи. В этом случае раздел обозначают как «Цели и задачи». «Материал и методы» включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, количество и характеристику пациентов с разбивкой их по полу и возрасту, с указанием средних величин. Обязательно указывается принцип разбиения на группы пациентов, а

также дизайн исследования. Если исследование было рандомизированным, указывается принцип рандомизации. Данный раздел должен содержать максимальную информацию, что необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ. В конце раздела «Материал и методы» выделяется подраздел «Обработка данных», в котором подробно указывается, какими методами обработки данных пользовался автор. Средние величины приводятся в виде $M \pm a$, где M - среднее арифметическое, a - среднее квадратичное 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 (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 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: bmnn@agmu.ru, matsuramv@agmu.ru
www.newbmnn.asmu.ru