No 3 (64) 2020

ρτψυιοπλκ

φηγ

- Обзорь
- Оригинальные исследования
- Современные методы диагностики и лечения
- Социальные проблемы здоровья
- В помощ исследователю
- Случай из практики
- Знаменательные даты



# **МЕДИЦИНСКИЙ** АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru















### **№** 3 (64) 2020

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС 77–49620 от 27 апреля 2012 г.

#### **УЧРЕДИТЕЛИ**



ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России



000 "Группа "Ремедиум"

#### РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Зав. редакцией — **Н.А. Яркова** Литературный редактор — **О.В. Хлющева** Корректор — **О.Д. Сивкова** Художественный редактор, дизайнер, администратор сайта — **О.А. Салмина** Переводчик — **Е.А. Захарова** 

#### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1 Приволжский исследовательский медицинский университет Телефон: +7 (831) 422-13-70 E-mail: medalmanac@pimunn.ru Website: www.medalmanac.ru

Все права защищены.

Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

#### ISSN печатной версии: 1997-7689 ISSN online-версии: 2499-9954

Подписной индекс – 33091 в Объединенном каталоге «Пресса России». Т. 1. «Газеты и журналы»

Отпечатано в типографии «Юникопи» Н. Новгород, ул. Нартова, дом 2В, офис 4008 Телефон: +7 (831) 283-12-34 www.unicopy.pro Выходит раз в три месяца Цена свободная



Заказ №1890 Дата выхода в свет 24.09.2020 Усл. печ. л. 13,95 Тираж 370 экз. Рецензируемый медицинский научно-практический журнал



#### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Карякин Николай Николаевич — д.м.н., ректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

#### РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

#### Зам. главного редактора

**Благонравова Анна Сергеевна** — д. м. н., проректор по научной работе, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минэдрава России

#### Члены редколлегии

**Антипенко Е.А.**, д. м. н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава

Баврина А.П., к. б. н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Боровкова Л.В.**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России **Гречканев Г.О.**, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Григорьева Н.Ю., д.м.н., зав. кафедрой факультетской и поликлинической терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России Ковалишена О.В., д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Кононова С.В.**, д. ф. н., зав. кафедрой управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Макарова Е.В.,** д. м. н., зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России **Паршиков В.В.,** д. м. н., профессор кафедры госпитальной хирургии им. Б.А. Королева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

**Стронгин Л.Г.**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минэдрава России

**Хрулев А.Е.,** к.м.н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

#### РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анисимов А.Ю., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, главный внештатный хирург и трансплантолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан, зав. кафедрой скорой медицинской помощи, медицины катастроф и мобилизационной подготовки здравоохранения КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань)

**Арутюнов Г.П.**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней и общей физиотерапии ФГБУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова (Москва)

**Беленков Ю.Н.**, д. м. н., профессор, академик РАН, член-корреспондент РАН, директор Клиники госпитальной терапии им. А. А. Остроумова, зав. кафедрой госпитальной терапии № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

**Брико Н.И.,** д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

**Денисов И.Н.**, д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой семейной медицины Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва)

Загайнов В. Е., д. м. н., зав. кафедрой факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Н. Новгород)

Иллариошкин С.Н., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ

«Научный центр неврологии» (Москва) **Ишмухаметов А.А.**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой организации и технологии производства

иммунобиологических препаратов Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва) **Клеменова И.А.**, д. м. н., первый проректор ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

**Котельников Г.П.**, д.м. н., академик РАН, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, президент СамГМУ, зав. кафедрой травматологии, ортопедии и экстремальной хирургии им. академика РАН А.Ф. Краснова СамГМУ (Самара)

**Курцер М.А.**, д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

Маджидова Ё.Н., д.м.н., профессор, член-корреспондент Евроазиатской академии медицинских наук, зав. кафедрой неврологии, детской неврологии и медицинской генетики Ташкентского педиатрического медицинского института (Ташкент)

**Найговзина Н.Б.**, д. м. н., зав. кафедрой общественного здоровья и здравоохранения МГМСУ им. А.И. Евдокимова (Москва)

**Оганов Р.Г.**, д. м. н., профессор, академик РАН, академик РАМН, ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России (Москва)

**Разумовский А.Ю.**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой детской хирургии педиатрического факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

**Розинов В.М.**, д. м. н., профессор, руководитель Университетской клиники хирургии детского возраста, директор Научно-исследовательского института хирургии детского возраста РНИМУ им. Н. И. Пирогова (Москва)

**Сергиенко В.И.**, д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель Научно-исследовательского института физико-химической медицины (Москва)

Солонинина А.В., д.ф.н., профессор, зав. кафедрой управления и экономики фармации ПГФА (Пермь)

**Трошина Е.А.**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зам. директора Центра по координации эндокринологической службы, руководитель Координационного совета НМИЦ эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии ЭНЦ МЗ РФ (Москва)

Фомин И.В., д. м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В.Г. Вогралика, директор Института терапии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

**Хлынова О.В.**, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой госпитальной терапии ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера (Пермь)

**Шахов Б.Е.**, д. м. н., профессор, зав. кафедрой рентгеноэндоваскулярной диагностики и лечения ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (Н. Новгород)

**Шкарин В.В.**, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минэдрава России (Н. Новгород)

### **№** 3 (64) 2020

The publication is registered by the Federal Service for Supervision of Communications and Mass Media Mass Media Registration Certificate PI No. FS 77-49620 dated April 27, 2012

#### **FOUNDERS**

Privolzhsky Research Medical University,
Ministry of Health of the Russian Federation



Limited company "The Remedium Group"

#### **EDITORIAL STAFF**

Head Editorial N.A. Yarkova Literary Editor O.V. Khlyusheva Corrector O.D. Sivkova Artistic editor, designer, website administrator O.A. Salmina Translator E.A. Zakharova

#### ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

Privolzhsky Research Medical University Minin and Pozharsky square, 10/1 Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation

Phone: +7 (831) 422-13-70 E-mail: medalmanac@pimunn.ru Website: www.medalmanac.ru

#### All rights reserved.

Any reproduction of published materials without the written consent of the publisher is not allowed. Reproducing any part of this material a reference to the Journal is obligatory

#### ISSN (print) 1997-7689 ISSN (online version) 2499-9954

Subscription index of the publication in the catalog "Press of Russia" 33091

Printed at Unicopi Printing House N. Novgorod, Nartova St., house 2B, office 4008 Phone +7 (831) 283-12-34 www.unicopy.pro Publication is once every 3 months No fixed price



Order No. 1890

Publication date for the journal is 24.09.2020 Conv. printer's sheets is 13,95 Printing is 370 copies.

#### Reviewed scientific-practical medical journal



#### **EDITOR-IN-CHIEF**

Karyakin Nikolay N., MD, DSc, Rector, Privolzhsky Research Medical University

#### **ADVISORY BOARD**

#### **Deputy Chief Editor**

**Blagonravova Anna S.,** MD, DSc, Vice-Rector for Scientific Work, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University

#### **Advisory Board**

Antipenko E.A., MD, DSc, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Privolzhsky Research Medical University

**Bavrina A.P.**, Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Medical Physics and Informatics, Head of the Center for Biomedical Statistics, Organization of Research and Digital Medicine, Privolzhsky Research Medical University.

**Borovkova L.V.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University

Grechkanev G.O., MD, DSc, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Privolzhsky Research Medical University Grigoryeva N.Yu., MD, DSc, Head of the Department of Faculty and Outpatient Therapy, Privolzhsky Research Medical University Kovalishena O.V., MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University

**Kononova S.V.**, Doctor of Philosophy, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Privolzhsky Research Medical University

Makarova E.V., MD, DSc, Head of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Privolzhsky Research Medical University Parshikov V.V., MD, DSc, Professor of the Department of Hospital Surgery, Privolzhsky Research Medical University Strongin L.G., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University.

Khrulev A.E., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases, Privolzhsky Research Medical University

#### **EDITORIAL BOARD**

**Anisimov A.Yu.,** MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Natural Sciences, Head of the Department of Emergency Medicine, Disaster Medicine and Mobilization Preparation of Health Care KSMA — Branch of FSBEI DPO RMANPO of the Ministry of Health of Russia (Kazan)

**Arutyunov G.P.**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Propaedeutics of Internal Diseases and General Physiotherapy Department, FSBI IN RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

**Belenkov Yu.N.,** MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Hospital Therapy Clinic named after A.A. Ostroumov, Head of the Department Hospital Therapy №1 of the First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

**Briko N.I.**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine First MGMU named after I.M. Sechenov (Moscow)

**Denisov I.N.,** MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Family Medicine of the First MGMU named I.M. Sechenov (Moscow)

Zagainov V.E., MD, DSc, Head of the Department of Faculty Surgery and Transplantology, Privolzhsky Research Medical University (N.Novgorod)

Illarioshkin S.N., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Brain Research, Scientific Center of Neurology, Moscow (Moscow)

Ishmukhametov A.A., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Organization and Production Technology of Immunobiological Preparations of the First MGMU named after I.M. Sechenov

Klemenova I.A., MD, DSc, First Vice-Rector, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

**Kotelnikov G.P.**, MD, DSc, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of RAMS, Honorary Worker of Science of the Russian Federation, President of Samara State Medical University, Head of the Department of Traumatology, Orthopedics and Extreme Surgery named after Academician of the Russian Academy of Sciences A.F. Krasnov, Samara State Medical University (Samara)

Kurtser M.A., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

**Madzhidova Y.N.,** MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Euro-Asian Academy of Medical Sciences, Head of the Department of Neurology, Pediatric Neurology and Medical Genetics, Tashkent Pediatric Medical Institute (Tashkent)

Naygovzina N.B., MD, DSc, Head of the Department of Public Health and Health, MGMSU named after A.I. Evdokimov (Moscow)

**Oganov R.G.**, MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences, Federal State Budgetary Institution "State Research Center for Preventive Medicine" of the Ministry of Health of Russia (Moscow)

Razumovsky A.Yu., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Surgery, Faculty of Pediatrics RNIMU named after N.I. Pirogov (Moscow)

**Rozinov V.M.**, MD, DSc, Professor, Head of the University Hospital of Pediatric Surgery, Director of the Research Institute of Pediatric Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov (Moscow)

Sergienko V.I., MD, DSc, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Scientific Director of the Research Institute of Physical and Chemical Medicine (Moscow)

**Soloninina A.V.**, Doctor of Philosophy, Professor, Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy of PSFA (Perm)

**Troshina E.A.**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Deputy Director of the Center for the Coordination of Endocrinology Service, Head of the Coordinating Council of the Scientific and Research Center for Endocrinology, Head of the Department of Therapeutic Endocrinology, ENC of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Fomin I.V., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and General Medical Practice, Director of the Institute of Therapy, Privolzhsky Research Medical University (N.Novgorod)

**Hlynova O.V.**, MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Hospital Therapy PSMU named after E.A. Wagner (Perm)

**Shakhov B.E.**, MD, DSc, Professor, Head of the Department Of X-Ray Endovascular Diagnostics And Treatment, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

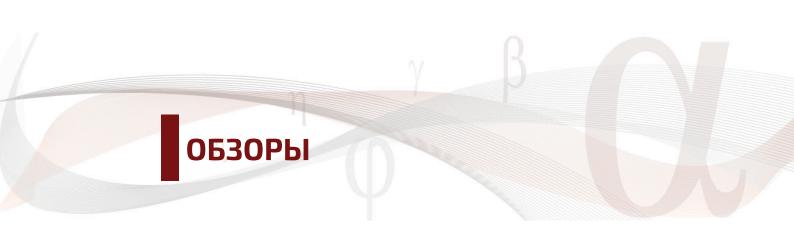
**Shkarin V.V.**, MD, DSc, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University (N. Novgorod)

Обзоры	Reviews		
Патогенез и патогенетическое лечение менопаузального генитоуринарного синдрома (обзор литературы)6	Pathogenesis and pathogenetic treatment of genitourinary menopausal syndrome (literature review)6		
Г.О. Гречканев, Т.М. Мотовилова, Х.М. Клементе, Н.Н. Никишов, Д.С. Крупинова, Ю.А. Гагаева, А.В. Ще <b>рина, Ж.И. Гулян</b>	G.O. Grechkanev, T.M. Motovilova, H.M. Clemente, N.N. Nikishov, D.S. Krupinova, Yu.A. Gagaeva, A.V. Shcherina, J.I. Gulyan		
Механизмы развития легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (обзор литературы)	Mechanisms of pulmonary injury development in patients with new coronavirus infection (literature review)		
Карпальный туннельный синдром: клиника, диагностика и современные подходы к лечению (краткий обзор)	Carpal tunnel syndrome: clinic, diagnosis and modern approaches to treatment (brief review)		
Гликопротеин Р: строение, регуляция, значение в фармакотерапии заболеваний (краткий обзор) 36 А.В. Байрашевская, А.В. Муленкова, Т.И. Шлапакова, П.П. Загоскин	Glycoprotein P: structure, regulation, value in the pharmacotherapy of diseases (short review) 36 A.V. Bayrashevskaya, A.V. Mulenkova, T.I. Shlapakova, P.P. Zagoskin		
Оригинальные исследования	Original research		
Оказание специализированной нейрохирургической помощи в условиях пандемии COVID-19	Providing specialized neurosurgical care in the context of the COVID-19 pandemic		
Нарушения реологических свойств эритроцитов у пациентов с COVID-19	Disorders of the erythrocytes rheological properties in patients with COVID-19		
Оценка чувствительности госпитальных штаммов микроорганизмов к противомикробным препаратам местного действия	Characteristics of the sensitivity of hospital strains of microorganisms to local antimicrobials		
Современные методы диагностики и лечения	Modern methods of diagnosis and treatment		
Уровень фолиевой кислоты в плазме крови пациентов, получающих длительную терапию методом программного гемодиализа, как вероятный предиктор нейроваскулярной патологии	Plasma folic acid levels in patients with long-term program hemodialysis therapy as a possible predictor of the neurovascular pathology		
Особенности полипов эндометрия в возрастном аспекте	Clinical features of the endometrial polyps in the age aspect		

Влияние гиперинсулинемии на морфофункциональное состояние миокарда у молодых пациентов с абдоминальным ожирением76  Н.В. Жданкина	Influence of hyperinsulinemia on the morphofunctional state of the myocardium in young patients with abdominal obesity
Особенности вариабельности сердечного ритма у студентов-спортсменов различного профиля81 А.К. Мартусевич, И.В. Бочарин, М.С. Гурьянов, С.Б. Мамонова	Particularities of heart rate variability in students-athletes of different sport specialty
Случай из практики	Case from practice
Особенности течения и лечения острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа	The peculiarity and treatment of acute coronary syndrome with St-segment elevation in patients presenting type 2 diabetes mellitus
Ошибки диагностики и сложности ведения пациентов с первичным гиперальдостеронизмом	Diagnostic errors and difficulties in managing patients with primary hyperaldosteronism91  E.V. Solovyova, N.A. Popova, T.V. Vlasova, M.L. Gorbunova, A.V. Shestakova
<b>Гестационный сахарный диабет в практике врача-терапевта</b>	Gestational diabetes mellitus in the practice of a general practitioner96 Yu.V. Khalturina, O.M. Moskovtseva, Yu.A. Paramonova
В помощь исследователю	To help the researcher
<b>Основные понятия статистики101</b> А.П. Баврина	Basic concepts of statistics101 A.P. Bavrina
Практические рекомендации по написанию научной статьи для публикации в международном журнале: абстракт и введение	Practical recommendations for writing a scientific article for publication in an international journal: abstract and introduction
Знаменательные даты	
Достоин памяти потомков. Т.М. Рожанский116	

И.А. Клеменова, Е.А. Чижова

**M**A № 3 (64) 2020 **5** 



### ПАТОГЕНЕЗ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ГЕНИТОУРИНАРНОГО СИНДРОМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

УДК: 618.173-085.849.19 14.01.01 — акушерство и гинекология Поступила 16.06.2020 г.

#### Г.О. Гречканев<sup>1</sup>, Т.М. Мотовилова<sup>1</sup>, Х.М. Клементе<sup>2</sup>, Н.Н. Никишов<sup>3</sup>, Д.С. Крупинова<sup>4</sup>, Ю.А. Гагаева<sup>1</sup>, А.В. Щерина<sup>1</sup>, Ж.И. Гулян<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва;

³Медицинский институт ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта», Калининград;

<sup>4</sup>ГБУЗ НО «Родильный дом № 4 Ленинского района г. Н. Новгорода им. А. Ф. Добротиной», Нижний Новгород

К числу средневременных проявлений климактерического синдрома, вызываемого дефицитом эстрогенов, относится генитоуринарный менопаузальный синдром. Данный симптомокомплекс складывается из проявлений атрофии наружных половых органов, влагалища и нижнего отдела мочевыделительного тракта. Такое состояние наблюдается у более чем половины женщин в постменопаузе, снижает качество жизни и имеет в отсутствие терапии неуклонно прогрессирующее течение. Традиционным направлением патогенетического лечения является восполнение дефицита эстрогенов путем использования их интравагинальных форм. Важную роль играют коррекция образа жизни с акцентом на усиление физической активности, использование специальных упражнений. Все шире практикуется лазерная терапия, она способна стимулировать неоангиогенез и неоколлагеногенез в стенке влагалища и тем самым увеличивать ее толщину, механическую прочность и функциональное состояние, в том числе за счет восстановления нормоценоза. Индивидуальный подбор схем терапии и раннее начало лечения позволяют остановить прогрессирование данного патологического состояния, улучшить его прогноз.

Ключевые слова: генитоуринарный синдром; эстрогены; андрогены; модулятор эстрогеновых рецепторов; лазерная терапия.

### PATHOGENESIS AND PATHOGENETIC TREATMENT OF GENITOURINARY MENOPAUSAL SYNDROME (LITERATURE REVIEW)

G.O. Grechkanev<sup>1</sup>, T.M. Motovilova<sup>1</sup>, H.M. Clemente<sup>2</sup>, N.N. Nikishov<sup>3</sup>, D.S. Krupinova<sup>4</sup>, Yu.A. Gagaeva<sup>1</sup>, A. V. Shcherina<sup>1</sup>, J.I. Gulyan<sup>1</sup>, J.I. Gulyan<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhskiy Research Medical University, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

<sup>3</sup>Medical Institute of Immanuil Kant Baltic Federal University, Kaliningrad;

<sup>4</sup>Maternity hospital № 4, Nizhny Novgorod

The perimenopausal syndrome manifestations caused by estrogen deficiency includes genitourinary menopausal syndrome. This symptom complex consists of manifestations of atrophy of the external genital organs, the vagina and the lower part of the urinary tract. This disorder is observed in more than half of postmenopausal women, it reduces the quality of life and has a steadily progressive course in the absence of therapy. The traditional variant of pathogenetic treatment is the replenishment of estrogen deficiency by using their intravaginal forms. The lifestyle correction with an emphasis on enhancing physical activity and the use of special exercises play an important role. Laser therapy has become increasingly more practiced; it is able to stimulate neoangiogenesis and neocollagenogenesis in the vaginal wall and thereby increases its thickness, mechanical strength and functional state and by means of restoration of normocenosis. Selection of individual therapy regimens and early start of treatment can stop the progress of this pathological condition and improve its prognosis.

**Keywords:** genitourinary syndrome; estrogens; androgens; estrogen receptor modulator; laser therapy.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Тенденция к увеличению среднего возраста населения нашей планеты сохраняется все последние десятилетия, при этом женщины живут дольше, чем мужчины, во всем мире [1, 2], вследствие чего продолжительность жизни после достижения возраста естественной менопаузы в развитых странах уже в ближайшие годы превысит 30 лет. Позитивным данное обстоятельство можно считать только при условии, что женское долголетие будет здоровым, а качество жизни не пострадает. Однако менопауза ускоряет биологическое старение [3, 4], способствуя интенсивному накоплению пула заболеваний как репродуктивной сферы, так и соматических [5–8]. Естественное для периода пери- и постменопаузы состояние дефицита половых гормонов становится ключевым триггером каскада патофизиологических событий, который может происходить с различной скоростью и интенсивностью [9, 10], что предопределяет очередность и выраженность клинических проявлений [10-12].

Наиболее ранними, практически сигнальными, считаются вазомоторные симптомы климактерического синдрома (приливы, холодные или ночные поты) [13, 14], они встречаются в среднем у 80% женщин. При всей значимости этих симптомов, как с точки зрения влияния на качество жизни, так и их роли как биомаркеров грядущих сердечно-сосудистых заболеваний и остеопороза [15], следует отметить, что обычно они не прогрессируют и купируются у большинства пациенток в 60-65 лет.

В отличие от вазомоторных симптомов, сухость влагалища, манифестирующая в широком возрастном диапазоне, иногда начиная с позднего репродуктивного периода, имеет прогрессирующее течение, сохраняясь и усугубляясь по мере старения [16, 17]. Установлено, что факторами, способствующими развитию атрофических процессов вульво-вагинальной области, являются отсутствие в анамнезе родов через естественные родовые пути, низкая физическая и сексуальная активность, употребление алкоголя и наркотических средств [18].

Сухость влагалища — кардинальный симптом вульвовагинальной атрофии (ВВА), хронического состояния, являющегося следствием в первую очередь эстрогенного дефицита [19-21]. Атрофические процессы затрагивают все без исключения структуры влагалища, как соединительнотканные и мышечные, так и мышцы тазового дна, уретру, мочевой пузырь, при этом слизистая влагалища наиболее чувствительна к дефициту эстрогенов в силу максимальной экспрессии эстрогеновых рецепторов [10, 16, 19, 22].

Согласно недавним исследованиям, ВВА поражает

большинство женщин в пери- и постменопаузе с распространенностью от 36 до почти 90%, встречаясь с частотой 19% уже в возрасте 40-45 лет [23-26]. Несмотря на столь высокую распространенность ВВА, пациентки парадоксальным образом не акцентируют на ее симптомах ни свое внимание, ни внимание врачей-гинекологов, что позволяет говорить о «молчаливой атрофии» или «безмолвной эпидемии ВВА» [27]. Восприятие симптомов ВВА как части естественного процесса старения, неловкость в обсуждении проблем сексуального характера, недостаточная активность и/или нехватка времени в выяснении жалоб специалистом на приеме имеют следствием позднюю диагностику заболевания, а следовательно, и позднее начало терапии [25, 28-32].

Между тем проблема ВВА давно и неизменно находится на острие внимания международных ассоциаций гинекологов [33], и даже терминологические ее аспекты активно дискутировались до 2013 г., когда было принято консенсусное соглашение о замене названия этого патологического состояния на «генитоуринарный менопаузальный синдром» (ГУМС) [34]. Этим был подчеркнут комплексный характер проблемы, включающей как гинекологические, так и урологические аспекты [35–37].

ГУМС определяется как «совокупность симптомов и признаков, связанных со снижением уровня эстрогена и других половых стероидов, связанных с изменениями больших половых губ, клитора, преддверия/интроитуса, влагалища, мочеиспускательного канала и мочевого пузыря». Определение синдрома используется для описания ряда клинических признаков и симптомов, которые не обязательно должны присутствовать в полном объеме, но проявляются в определенных обстоятельствах (менопауза).

#### КАРДИНАЛЬНЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ТРЕНДЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА

Свойственный пери- и постменопаузе дефицит эстрогенов, регулирующих митотическую активность базального и парабазального слоев эпителия влагалища, ограничивает пролиферацию влагалищного эпителия и его секреторную активность (ввиду параллельно или даже ранее развивающейся недостаточности прогестерона). Это имеет следствием резкое уменьшение, вплоть до полного исчезновения, гликогена — питательной среды для лактобактерий [38, 39]. Происходит смена влагалищного микробиома, представленного лактобациллами, на транзиторные микроорганизмы. В результате чего утрачивается один из важнейших протективных факторов — кислая среда вагинального секрета [40]. Сокращение количества лактобацилл вызывает уменьшение выработки перекиси водорода, повы-

шение рН секрета влагалища (как правило, от 5,0 до 7,5). Это создает предпосылки для возникновения инфекционно-воспалительных процессов или дисбиоза, в том числе в связи травматизацией истонченного вагинального эпителия в процессе сексуальных контактов. В результате имеет место рост условно-патогенных бактерий (стафилококки, стрептококки группы В и колиформы) [41]. Кроме того, истончение эпителия приводит к обнажению подлежащей соединительной ткани, менее устойчивой к травматизации и незащищенной от инфекции, что ведет к усугублению патологического процесса. Коллаген, входящий в состав соединительной ткани влагалищной стенки, вследствие дефицита эстрогенов испытывает структурную перестройку (уменьшается соотношение коллагена I/III типа), прогрессивно уменьшается и его количество, что приводит к снижению прочности ткани [5, 23].

Следует отметить, что патогенез ГУМС не исчерпывается дефицитом только эстрогенов и прогестерона. Существенное значение имеет также уровень мужских половых гормонов. Было показано, что более высокие уровни андрогенов в постменопаузе ассоциировались с менее тяжелыми проявлениями ГУМС, что объясняется значительной экспрессией в урогенитальном тракте рецепторов к андрогенам и возможностью частично компенсировать ситуацию за счет их анаболического эффекта [42-44].

При прогрессировании ГУМС происходит потеря эластичности влагалищной стенки, возникают петехиальные кровоизлияния, изъязвления, развивается фиброз и облитерация влагалища. Возникающая на этом фоне диспареуния, прогрессируя без лечения, в итоге делает половую жизнь невозможной [45]. Таким образом, складывается порочный круг, в котором диспареуния лимитирует сексуальные контакты, а их прекращение усугубляет атрофию, снижая интенсивность кровообращения в стенках влагалища [46]. Истончение и ослабление стенки влагалища становится дополнением к прочим факторам развития еще одного патологического состояния, ассоциированного с дефицитом эстрогенов — пролапса гениталий [47].

#### ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА

Диагностика этого состояния не представляет трудностей, и в ее основе, безусловно, лежит своевременное (т.е. максимально раннее) и доверительное общение пациентки и врача, позволяющее уже на основе жалоб на диспареунию заподозрить патологию [48]. Так, в исследовании AGATA, которое включало выборку итальянских женщин, явившихся на плановое гинекологическое обследование, клинический диагноз ГУМС был установлен 64,7-84,2% из них в зависимости от длительности постменопаузы (от 1 до 6 лет) [24]. Соответственно, чаще (в 59,7%) и с большей результативностью было назначено необходимое лечение, позволившее остановить прогрессирование заболевания [29, 49].

У больных ГУМС весьма информативен гинекологический осмотр. Влагалище становится более коротким и узким, уменьшается его складчатость, снижается объем транссудата. Слизистая влагалища, интроитуса и малых половых губ становится тонкой, бледной и менее увлажненной, возможны петехии. При присоединении инфекционно-воспалительного процесса появляются типичные признаки в виде гиперемии и различного рода патологических белей [41].

Показатель индекса здоровья влагалища служит клиническим инструментом, который, оценивая 5 параметров (эластичность влагалища, выделения из влагалища, рН, внешний вид слизистой оболочки, гидратацию влагалища), дает интегральную оценку, определяющую степень атрофии в мочеполовом тракте. Общий балл варьирует от 5 до 25, причем более низкие баллы соответствуют большей урогенитальной атрофии.

Микроскопическое исследование вагинального эпителия демонстрирует прогрессирующее преобладание парабазальных клеток с меньшим количеством промежуточных и поверхностных клеток, что является «гормональным зеркалом», отражающим дефицит половых стероидов. Индекс здоровья вульвы оценивает половые губы, уретру, клитор, интроитус, а также эластичность вульвы и боль во время полового акта; общий балл варьирует от 0 до 24, причем более высокие баллы соответствуют большей атрофии вульвы. Если показатель здоровья вульвы превышает суммарно 8 или балл 3 в любой категории, это соответствует диагнозу атрофии вульвы [50].

Необходимо заметить, что оба эти показателя (индекс вагинального здоровья и индекс здоровья вульвы) носят субъективный характер и определяются восприятием врача топической картины заболевания.

Для объективизации диагноза предпринимаются попытки использования трансабдоминальной сонографии для определения толщины влагалищной стенки [51]. Результаты являются предварительными, однако данный подход мог бы оказаться полезным в оценке как исходного состояния вагинального эпителия, так и динамики его в процессе лечебных мероприятий.

#### НАПРАВЛЕНИЯ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ГЕНИТОУРИНАРНОГО МЕНОПАУЗАЛЬНОГО СИНДРОМА

Терапия должна начинаться максимально рано при появлении первых симптомов атрофических изменений влагалища, базироваться на понимании хронической прогрессирующей природы заболевания и быть персонифицированной с учетом, в том числе, особенностей интимной жизни пациентки [52]. Особое внимание следует уделять пациенткам с ранней и преждевременной менопаузой, а также женщинам, перенесшим хирургическую, рентгеноили химиокастрацию в репродуктивном периоде, так как резкая гормональная депривация у них может иметь следствием быстрое развитие и тяжелое

течение ГУМС и других проявлений дефицита половых стероидов [53].

Патогенетическое лечение ГУМС основывается в первую очередь на компенсации дефицита эстрогенов. При этом дозировки, способ введения и продолжительность лечения должны обеспечивать клинический эффект и сводить к минимуму риски для здоровья пациентки [37, 49, 52]. Таким условиям отвечают локальные формы эстрогенов, рекомендованные к применению различными международными обществами по менопаузе [54, 55]. В зависимости от конкретной клинической ситуации локальные формы эстрогенов могут применяться самостоятельно (при изолированном ГУМС) или в сочетании с системной менопаузальной гормональной терапией (МГТ) при комбинации проявлений климактерического синдрома.

Как показали экспериментальные работы [56], эстрогены обеспечивают успешную сборку коллагеновых волокон в стенке влагалища у лабораторных овариэктомированных животных, способствуя нарастанию толщины как эпителия, так и мышечного слоя. В работах М. Florian-Rodriguez и соавт. [57] по изучению последствий травматизации стенки влагалища у крыс было установлено, что терапевтическое действие эстрогенов реализуется, в том числе, и через предотвращение потери белка фибулина-5 (FBLN5), ответственного за эластогенез. Еще более высокую эффективность продемонстрировал в эксперименте актинонин — ингибитор металлопротеиназ, улучшающий гистоморфологические и биомеханические свойства эластических волокон.

При использовании низких доз эстрогенов интравагинально системная абсорбция гормонов минимальна, а уровень эстрадиола в сыворотке не выходит за пределы референсных значений, характерных для физиологического течения постменопаузы. Это обстоятельство особенно важно для категории пациенток с высоким риском рака молочной железы или перенесших это заболевание [58]. Также это является мотивом отказа от параллельного использования прогестагенов, обязательных в случае назначения системной терапии эстрогенами у пациенток с интактной маткой [59]. Тем не менее, при назначении локальных эстрогенов в подобных случаях необходимо тщательно оценить соотношение «польза-риск» [60, 61].

В целях нормализации микробиома у больных ГУМС в составе комбинированных препаратов к эстриолу для местного применения могут быть добавлены лиофилизированные лактобактерии и /или прогестерон для усиления секреторной трансформации вагинального эпителия [62].

К числу новых направлений коррекции ГУМС средствами гормональной терапии относятся андрогены для местного применения. Прастерон является синтетическим эквивалентом эндогенного дегидроэпиандростерона, одобренного для лечения диспареунии средней и тяжелой степени [41]. Доклинические исследования прастерона выявили усиление коллагеновых и мышечных слоев влага-

лищной стенки, а также улучшение иннервации и кровоснабжения влагалища [63]. Прастерон не имеет ограничений по продолжительности использования [64]. Использование прастерона связано со значительным улучшением созревания эпителиальных клеток влагалища, снижением рН влагалищного секрета при неизменных сывороточных уровнях эстрадиола и тестостерона. В результате его применения снижается диспареуния и другие объективные и субъективные проявления ГУМС. Безопасность интравагинального прастерона для состояния эндометрия была показана в краткосрочных и долгосрочных исследованиях [65], однако эффективность андрогенов в целях лечения ГУМС нуждается в дополнительном подтверждении.

Вариантом лечения является селективный модулятор рецептора эстрогена третьего поколения оспемифен. Он имеет пероральную форму и одобрен для применения в европейских странах [66, 67]. В результате двух клинических испытаний III фазы, в которых оценивали эффективность и безопасность перорального приема 60 мг в день оспемифена у 1463 пациенток, было показано статистически значимое улучшение в трех основных конечных точках, а именно: изменение индекса созревания (уменьшение процента парабазальных вагинальных клеток и увеличение процента поверхностных вагинальных клеток), уменьшение вагинального рН, снижение степени тяжести симптомов по сравнению с плацебо [68]. Эти результаты были подтверждены в ряде других исследований [69, 70].

В случае противопоказаний к гормональному лечению или в дополнение к нему для уменьшения сухости влагалища и поддержания сексуальной активности целесообразно назначение вагинальных смазывающих веществ (на водной, силиконовой или масляной основе) и увлажнителей [71], причем последние могут дополнительно оказывать трофический эффект. Следует выбирать продукт, который оптимально сбалансирован с точки зрения как осмолярности (380–1200 мОсм/кг), так и рН (около 4,5) и наиболее похож на естественный секрет влагалища по внешнему виду.

Гиалуроновая кислота для вагинального применения представляет собой бесцветный гель, который содержит производное гиалуроновой кислоты, высвобождающее молекулы воды в ткани, тем самым уменьшая сухость влагалища и не раздражая слизистую [72, 73]. Нужно отметить, что количество исследований в этом направлении невелико и дизайн не вполне качествен.

В комплексном лечении ГУМС, особенно у женщин в постменопаузе с недержанием мочи, хорошо зарекомендовали себя тренировки мышц тазового дна, также позволяющие улучшить трофику тканей и служащие средством профилактики пролапса [74].

Патогенетически обоснованы физиотерапевтические методики на основе лазерной энергии, а именно микроабляционный фракционный  ${\rm CO_2}$ -лазер, неабляционный вагинальный Erbium YAG-лазер. Меха-

низм действия лазерного излучения основан на его специфическом воздействии на акцепторы — хромофоры, находящиеся в тканях организма, и зависит от длины волны лазера. Одним из главных хромофоров организма является вода, спектр поглощения которой находится в среднем и дальнем инфракрасном диапазоне волн. Тепловое воздействие СО2-лазера распространяется на глубину 50-125 мкм во влагалищной ткани, вызывая поверхностное испарение. Излучение Er: YAG-лазера достигает глубины всего 5-20 мкм без абляции [75-79].

Излучение эрбиевого лазера, распространяющееся в тканях методом термодиффузии, интенсивно поглощается водой, так как его длина волны составляет 2,90 мкм, находясь в пределах среднего инфракрасного диапазона. Абляционный порог для данной длины волны составляет 0,8 Дж/см<sup>2</sup>, поэтому такая плотность энергии обеспечивает субабляционный эффект взаимодействия лазерного луча и биологической ткани [80]. Результатом его взаимодействия с тканями является неглубокий прогрев до 60-62 °C, не сопровождающийся явлениями коагуляции и аблации, оптимальный для активации фибробластов с целью запуска процесса неоколлагеногенеза. Отсутствие повреждений тканей может быть также обеспечено дискретным воздействием пакетных импульсов в одну точку через паузу в 400 мс (технология Fotona SMOOTH). Это оказалось результативным при атрофических процессах влагалища и вульвы [81-85]. Было показано, что в результате лазерного воздействия укорачиваются межмолекулярные поперечные связи тройной спирали коллагена, что приводит к мгновенному сокращению волокон на 2/3 их длины по сравнению с состоянием до процедуры. Кроме этой моментальной реакции в тканях инициируется неоколлагеногенез, для реализации которого требуется 28 дней. В результате обработанная ткань обогащается новым молодым коллагеном, становится упругой и эластичной. Для закрепления эффекта, как правило, требуется повторение процедур (не ранее чем через 21 день), что зависит от индекса активации фибробластов (Collagen Remodeling Capacity, CRC), индивидуального для каждой пациентки.

А. Gaspar и соавт. [86] считают, что немедленная восстановительная реакция, которую тепло оказывает на слизистую ткани, объясняется изменениями в собственной пластинке слизистой оболочки, а последующее улучшение васкуляризации, сопровождающееся увеличением поступления кислорода и питательных веществ в обрабатываемую область, способствует пролонгированному восстановительному процессу. Сравнение данной методики с местным применением эстриола показало преимущества лазерной терапии у пациенток с ГУМС. Явления индукции неоангиогенеза под влиянием лазерного облучения отмечают и другие ученые [87].

Исторически СО<sub>2</sub>-лазеры начали использоваться в лечении ГУМС. Так, еще 9 лет назад A. Gaspar и соавт. [88] применяли вагинальный фракционный СО2-лазер в сочетании с местным воздействием обогащенной тромбоцитами плазмы при данном заболевании. Плазма служила средством устранения обезвоживания, возникающего при действии СО<sub>2</sub>-лазера, хромофором для которого является вода. СО<sub>2</sub>-лазеры излучают длину волны в 10600 нм (дальняя инфракрасная область спектра) и обладают очень высоким уровнем поглощения (абсорбции) воды. СО<sub>2</sub>-лазеры с непрерывной волной, применяемые в медицине, используют небольшую мощность, и вызываемые ими повреждения стимулируют экспрессию цитокинов, последовательная секреция которых приводит к ремоделированию и физиологическому восстановлению ткани [89]. В частности, показаны микроскопические, ультраструктурные и биохимические модификации постменопаузальной атрофической слизистой влагалища [90, 91], которые были весьма позитивными и заключались в увеличении толщины вагинального эпителия, повышении его васкуляризации. Все это сопровождалось явлениями неоколлагеногенеза и улучшением соотношения коллагенов I и III типов. В сравнительном двойном слепом контролируемом исследовании было показано преимущество СО2-лазерной терапии перед локальной терапией эстриолом [92]. Одним из дополнительных лечебных факторов СО<sub>2</sub>-лазера при ГУМС является улучшение видового состава микробиоты влагалища, а именно восстановление лактобациллярной флоры и нормализация рН вагинального секрета [93]. Очевидно, что это является мерой предупреждения инфицирования влагалища условно-патогенными микроорганизмами. Это чрезвычайно важно наряду с восстановлением толщины эпителия.

В целом оба вида лазерного излучения вызывают сходные изменения: улучшение трофики эпителия влагалища за счет стимуляции его васкуляризации, ретракция коллагена, неоколлагенез, эластогенез, повышение плотности соединительной ткани. Также очевидно, что необходимо продолжить сбор и анализ данных о механизмах лечебного действия лазеров при ГУМС [94], поскольку актуальность методик лишь возрастает. В особенности это справедливо для когорты женщин, имеющих в анамнезе эстрогензависимые онкологические процессы, и в частности, рак молочной железы и эндометрия, что является противопоказанием для терапии эстрогенами, в том числе локально [95-98].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Генитоуринарный менопаузальный синдром — это уникальный набор симптомов и признаков, с которыми сталкиваются более 50% женщин в постменопаузе. Симптомы его хорошо известны, как и их влияние на качество жизни, при этом по-прежнему проблемой остается своевременное обращение женщин за помощью, в первую очередь из-за психологических преград. ГУМС продолжает оставаться в зоне активного изучения и дискуссий о предпочтительности тех или иных способов лечения [99-101], новые методики требуют объективного анализа как эффективности, так и безопасности. По всей видимости, будущее за комбинированными способами лечения при учете индивидуальных особенностей пациентки с активным вовлечением ее в лечебный процесс.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** GBD2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1684–1735, https://doi.org/10.1016/S0140–6736(18)31891–9.
- **2.** Phillips N.A., Bachmann G.A. Genitourinary syndrome of menopause: common problem, effective treatments. *Cleve Clin J Med* 2018; 85: 390–398, https://doi.org/10.3949/ccjm.85a.15081.
- **3.** Levine M.E., Lu A.T., Chen B.H., Hernandez D.G., Singleton A.B., Ferrucci L., Bandinelli S., Salfati E., Manson J.E., Quach A., Kusters C.D., Kuh D., Wong A., Teschendorff A.E., Widschwendter M., Ritz B.R., Absher D., Assimes T.L., Horvath S. Menopause accelerates biological aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016; 113(33): 9327–9332, https://doi.org/10.1073/pnas.1604558113.
- **4.** Monteleone P., Mascagni G., Giannini A., Genazzani A.R., Simoncini T. Symptoms of menopause global prevalence, physiology and implications. *Nat Rev Endocrinol* 2018; 14: 199–215, https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180.
- **5.** Johnston S.L. Pelvic floor dysfunction in midlife women. *Climacteric* 2019; 11: 1–7, https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1568402.
- **6.** Davis S.R., Lambrinoudaki I., Lumsden M., Mishra G.D., Pal L., Rees M., Santoro N., Simoncini T. Menopause. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15004, https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.54.
- **7.** Nappi R.E., Martini E., Cucinella L., Martella S., Tiranini L., Inzoli A., Brambilla E., Bosoni D., Cassani C., Gardella B. Addressing vulvovaginal atrophy (VVA)/genitourinary syndrome of menopause (GSM) for healthy aging in women. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019; 10: 561, https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00561.
- **8.** Hunter M.M., Nakagawa S., Van Den Eeden S.K., Kuppermann M., Huang A. J. Predictors of impact of vaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2016; 23: 40–46, https://doi.org/10.1097/GME.00000000000000482.
- **9.** Lang K., Alexander I.M., Simon J., Sussman M., Lin I., Menzin J., Friedman M., Dutwin D., Bushmakin A., Thrift-Perry M., Altomare C., Hsu M. The impact of multimorbidity on quality of life among midlife women: findings from a U.S. nationally representative survey. *J Womens Health* 2015; 24: 374–383, https://doi.org/10.1089/jwh.2014.4907.
- **10.** Labrie F. Intracrinology and menopause: the science describing the cell-specific intracellular formation of estrogens and androgens from DHEA and their strictly local action and inactivation in peripheral tissues. *Menopause* 2019; 26: 220–224, https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001177.
- **11.** Shifren J.L., Zincavage R., Cho E.L., Magnavita A., Portman D.J., Krychman M.L., Simon J.A., Kingsberg S.A., Rosen R. Women's experience of vulvovaginal symptoms associated with menopause. *Menopause* 2019; 26: 341–349, https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001275.
- **12.** Erekson E.A., Li, F.Y., Martin, D.K., Fried T. R. Vulvovaginal symptoms prevalence in postmenopausal women and relationship to other

- menopausal symptoms and pelvic floor disorders. *Menopause* 2016; 23(4): 368–375, https://doi.org/10.1097/GME.000000000000549.
- **13.** Thurston R. C. Vasomotor symptoms: natural history, physiology, and links with cardiovascular health. *Climacteric* 2018;21: 96–100, https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1430131.
- **14.** Avis N.E., Crawford S.L., Green R. Vasomotor symptoms across the menopause transition: differences among women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 629–640, https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.005.
- **15.** Gartoulla P., Worsley R., Bell R.J., Davis S.R. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause* 2018; 25: 1331–1338, https://doi.org/10.1097/GME.000000000001237.
- **16.** Mitchell C.M., Waetjen L.E. Genitourinary changes with aging. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2018; 45: 737–750, https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.010.
- **17.** Palacios S., Nappi R.E., Bruyniks N., Particco M., Panay N.; EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric* 2018; 21: 286–291, https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1446930.
- **18.** Karakoç H., Uçtu A.K., Özerdoğan N. Genitourinary syndrome of menopause: effects on related factors, quality of life, and self-care power. *Prz Menopauzalny* 2019; 18(1): 15–22, https://doi.org/10.5114/pm.2019.84152.
- **19.** Faubion S.S., Sood R., Kapoor E. Genitourinary syndrome of menopause: management strategies for the clinician. *Mayo Clin Proc* 2017; 92: 1842–1849, https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.08.019.
- **20.** Nappi R.E., Murina F., Perrone G., Villa P., Biglia N. Clinical profile of women with vulvar and vaginal atrophy who are not candidates for local vaginal estrogen therapy. *Minerva Ginecol* 2017; 69: 370–380, https://doi.org/10.23736/S0026-4784.17.04064-3.
- **21.** Lewis F. M. Vulval symptoms after the menopause not all atrophy! *Post Reprod Health* 2015; 21: 146-150, https://doi.org/10.1177/2053369115608019.
- **22.** Shifren J. L. Genito-urinary syndrome of menopause. *Clin Obstet Gynecol* 2018; 61: 508–516, https://doi.org/10.1097/GRF.000000000000380.
- **23.** Gandhi J., Chen A., Dagur G., Suh Y., Smith N., Cali B., Khan S. A. Genitourinary syndrome of menopause: An overview of clinical manifestations, pathophysiology, etiology, evaluation, and management. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 704–711, https://doi.org/10.1016/j. ajog.2016.07.045.
- **24.** Palma F., Volpe A., Villa P., Cagnacci A. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: The AGATA study. *Maturitas* 2016; 83: 40–44, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.001.
- **25.** Nappi R.E., Seracchioli R., Salvatore S., Cagnacci A., Di Paolantonio T., Busacca M. Impact of vulvovaginal atrophy of menopause: prevalence and symptoms in Italian women according to the EVES study. *Gynecol Endocrinol* 2019; 35: 453–459, https://doi.org/10.1080/09513590.2018.1563883.
- **26.** Cagnacci A., Xholli A., Sclauzero M., Venier M., Palma F., Gambacciani M. Vaginal atrophy across the menopausal age: Results from the ANGEL study. *Climacteric* 2019; 22: 85–89, https://doi.org/10.1080/13697137.2018.1529748.
- **27.** Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M., Zacharakis D., Athanasiou S. The genitourinary syndrome of menopause: an overview of the recent data. *Cureus* 2020; 12(4): e7586, https://doi.org/10.7759/cureus.7586.

- **28.** Kingsberg S.A., Schaffir J., Faught B.M., Pinkerton J.V., Parish S.J., Iglesia C.B., Gudeman J., Krop J., Simon J.A. Female sexual health: barriers to optimal outcomes and a roadmap for improved patient-clinician communications. *J Womens Health* 2019; 28: 432–443, https://doi.org/10.1089/jwh.2018.7352.
- **29.** Kingsber S.A., Krychman M., Graham S., Bernick B., Mirkin S. The women's EMPOWER survey: identifying women's perceptions on vulvar and vaginal atrophy and its treatment. *J Sex Med* 2017; 14: 413–424, https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2017.01.010.
- **30.** Krychman M., Graham S., Bernick B., Mirkin S., Kingsberg S. A. The women's EMPOWER survey: women's knowledge and awareness of treatment options for vulvar and vaginal atrophy remains inadequate. *J Sex Med* 2017; 14: 425–433, https://doi.org/10.1016/j.isxm.2017.01.011.
- **31.** Nappi R.E., Palacios S., Particco M., Panay N. The REVIVE (REal Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) survey in Europe: country-specific comparisons of postmenopausal women's perceptions, experiences and needs. *Maturitas* 2016; 91: 81–90, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.06.010.
- **32.** Kingsberg S.A., Larkin L., Krychman M., Parish S.J., Bernick B., Mirkin S. WISDOM survey: attitudes and behaviors of physicians toward vulvar and vaginal atrophy (VVA) treatment in women including those with breast cancer history. *Menopause* 2019; 26: 124–131, https://doi.org/10.1097/GME.000000000001194.
- **33.** Parish S.J., Hahn S.R., Goldstein S.W., Giraldi A., Kingsberg S.A., Larkin L. The International Society for the Study of Women's Sexual Health process of care for the identification of sexual concerns and problems in women. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 842–856, https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.009.
- **34.** Portman D.J., Gass M.L. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: New terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Climacteric* 2014; 17: 557–563, https://doi.org/10.3109/13697137.2014.946279.
- **35.** Calleja-Agius J., Brincat M. P. The urogenital system and the menopause. *Climacteric* 2015; 18(1): 18–22, https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1078206.
- **36.** Weber M.A., Limpens J., Roovers J. P. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J* 2015; 26: 15–28, https://doi.org/10.1007/s00192–014–2464–0.
- **37.** Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Атрофический цистоуретрит как одна из граней генитоуринарного синдрома. Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология 2015; 4(36): 32–39. URL: https://umedp.ru/articles/atroficheskiy\_tsistouretrit\_kak\_odna\_iz\_graney\_genitourinarnogo\_sindroma.html. Gorbunova E.A., Apolikhina I.A. Atrophic cystouretitis as one of the faces genitourinary syndrome. Effective pharmacotherapy. Akusherstvo i ginekologia 2015; 4(36): 32–39. URL: https://umedp.ru/articles/atroficheskiy\_tsistouretrit\_kak\_odna\_iz\_graney\_genitourinarnogo\_sindroma.html.
- **38.** Miller E.A., Beasley D.E., Dunn R.R., Archie E.A. Lactobacilli dominance and vaginal pH: why is the human vaginal microbiome unique? *Front Microbiol* 2016; 7: 1936, https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.01936.
- **39.** Hummelen R., Macklaim J.M., Bisanz J.E., Hammond J.A., McMillan A., Vongsa R., Koenig D., Gloor G.B., Reid G. Vaginal microbiome and epithelial gene array in post-menopausal women with moderate to severe dryness. *PLoS One* **2011**; 6: e26602, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026602.
  - 40. Muhleisen A.L., Herbst-Kralovetz M. M. Menopause and

- the vaginal microbiome. *Maturitas* 2016; 91: 42–50, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.05.015.
- **41.** Brotman R.M., Shardell M.D., Gajer P., Fadrosh D., Chang K., Silver M.I., Viscidi R.P., Burke A.E., Ravel J., Gravitt P.E. Association between the vaginal microbiota, menopause status, and signs of vulvovaginal atrophy. *Menopause* 2018; 25: 1321–1330, https://doi.org/10.1097/GME.0b013e3182a4690b.
- **42.** Traish A.M., Vignozzi L., Simon J.A., Goldstein I., Kim N.N. Role of androgens in female genitourinary tissue structure and function: implications in the genitourinary syndrome of menopause. *Sex Med Rev* 2018; 6: 558–571, https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2018.03.005.
- **43.** Simon J.A., Goldstein I., Kim N.N., Davis S.R., Kellogg-Spadt S., Lowenstein L., Pinkerton J.V., Stuenkel C.A., Traish A.M., Archer D.F., Bachmann G., Goldstein A.T., Nappi R.E., Vignozzi L. The role of androgens in the treatment of genitourinary syndrome of menopause (GSM): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) expert consensus panel review. *Menopause* 2018; 25: 837–847, https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001138.
- **44.** Davis S.R., Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women–the clinical significance. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 980–992, https://doi.org/10.1016/S2213–8587(15)00284–3.
- **45.** Nappi R.E., Cucinella L., Martella S., Rossi M., Tiranini L., Martini E. Female sexual dysfunction (FSD): prevalence and impact on quality of life (QoL). *Maturitas* 2016; 94: 87–91, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.09.013.
- **46.** Jannini E.A., Nappi R.E. Couplepause: a new paradigm in treating sexual dysfunction during menopause and andropause. *Sex Med Rev* 2018; 6: 384–395, https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2017.11.002.
- **47.** Good M.M., Solomon E. R. Pelvic floor disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019; 46(3): 527–540, https://doi.org/10.1016/j.ogc.2019.04.010.
- **48.** Palma F., Xholli A., Cagnacci A., as the Writing Group of the AGATA Study. The most bothersome symptom of vaginal atrophy: evidence from the observational AGATA study. *Maturitas* 2018; 108: 18–23, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2017.11.007.
- **49.** Palma F., Volpe A., Villa P., Cagnacci A.; Writing Group of GATA Study. Vaginal atrophy of women in postmenopause. Results from a multicentric observational study: the AGATA study. *Maturitas* 2016; 83: 40–44, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.09.001.
- **50.** Panay N. Genitourinary syndrome of the menopause dawn of a new era? *Climacteric* 2015; 18(1): 13–17, https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1070564.
- **51.** Balica A., Schertz K., Wald-Spielman D., Egan S., Bachmann G. Transabdominal sonography to measure the total vaginal and mucosal thicknesses. *Clin Ultrasound* 2017;45: 461–464, https://doi.org/10.1002/jcu.22497.
- **52.** Nappi R.E., Biglia N., Cagnacci A., Di Carlo C., Luisi S., Paoletti A. M. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of the Italian VVA study group. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32: 602–606, https://doi.org/10.1080/09513590.2016.1183627.
- **53.** Nappi R.E., Cucinella L., Martini E., Rossi M., Tiranini L., Martella S. Sexuality in premature ovarian insufficiency. *Climacteric* 2019; 22: 289–295, https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1575356.
- **54.** Kingsberg S.A., Krychman M.L. Resistance and barriers to local estrogen therapy in women with atrophic vaginitis. *J Sex Med* 2013; 10: 1567–1574, https://doi.org/10.1111/jsm.12120.
- **55.** Lethaby A., Ayeleke R.O., Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 31: CD001500, https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3.

12

- **56.** Montoya T.I., Maldonado P.A., Acevedo J.F., Word R. A. Effect of vaginal or systemic estrogen on dynamics of collagen assembly in the rat vaginal wall. *Biol Reprod* 2015; 92(2): 43, https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.118638.
- **57.** Florian-Rodriguez M., Chin K., Hamner J., Acevedo J., Keller P., Word R.A. Effect of protease inhibitors in healing of the vaginal wall. *Sci Rep* 2019; 9: 12354, https://doi.org/10.1038/s41598-019-48527-0.
- **58.** Faubion S.S., Larkin L.C., Stuenkel C.A., Bachmann G.A., Chism L.A., Kagan R., Kaunitz A.M., Krychman M.L., Parish S.J., Partridge A.H., Pinkerton J.V., Rowen T.S., Shapiro M., Simon J.A., Goldfarb S.B., Kingsberg S.A. Management of genitourinary syndrome of menopause in women with or at high risk for breast cancer: consensus recommendations from The North American Menopause Society and The International Society for the Study of Women's Sexual Health. *Menopause* 2018; 25: 596–608, https://doi.org/10.1097/GME.00000000000001121.
- **59.** North American Menopause Society The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24(7): 728–753, https://doi.org/10.1097/gme.00000000000000921.
- **60.** Kingsberg S.A., Larkin L., Krychman M., Parish S.J., Bernick B., Mirkin S. WISDOM survey: attitudes and behaviors of physicians toward vulvar and vaginal atrophy (VVA) treatment in women including those with breast cancer history. *Menopause* 2019; 26(2): 124–131, https://doi.org/10.1097/GME.000000000001194.
- **61.** American College of Obstetrics and Gynecology ACOG Committee Opinion No. 659: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016; 127(3): e93-e96, https://doi.org/10.1097/aog.0000000000001351.
- **62.** Mueck A.O., Ruan X., Prasauskas V., Grob P., Ortmann O. Treatment of vaginal atrophy with estriol and lactobacilli combination: a clinical review. *Climacteric* 2018; 21(2): 140–147, https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1421923.
- **63.** Labrie F., Belanger A., Pelletier G., Martel C., Archer D.F., Utian W. H. Science of intracrinology in postmenopausal women. *Menopause*. 2017; 24(6):702–712. https://doi.org/10.1097/gme.00000000000000808.
- **64.** Archer D.F., Labrie F., Montesino M., Martel C. Comparison of intravaginal 6.5 mg (0.50%) prasterone, 0.3 mg conjugated estrogens and 10 μg estradiol on symptoms of vulvovaginal atrophy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2017; 174: 1–8, https://doi.org/10.1016/j. jsbmb.2017.03.014.
- **65.** Portman D.J., Goldstein S.R., Kagan R. Treatment of moderate to severe dyspareunia with intravaginal prasterone therapy: a review. *Climacteric* 2019; 22(1): 65–72, https://doi.org/10.1080/13697137. 2018.1535583.
- **66.** Nappi R.E., Panay N., Bruyniks N., Castelo-Branco C., de Villiers T.J., Simon J.A. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2015; 18: 233–240, https://doi.org/10.3109/13697137.2014.975199.
- **67.** Simon J.A., Altomare C., Cort S., Jiang W., Pinkerton J.V. Overall safety of ospemifene in postmenopausal women from placebocontrolled phase 2 and 3 trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2018; 27(1): 14–23, https://doi.org/10.1089/jwh.2017.6385.
- **68.** Bruyniks N., Nappi R.E., Castelo-Branco C., de Villiers T.J., Simon J. Effect of ospemifene on moderate or severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2016; 19: 60–65, https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1113517.
- **69.** Di Donato V., Schiavi M.C., Iacobelli V., D'Oria O., Kontopantelis E., Simoncini T., Muzii L., Benedetti Panici P. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: a meta-analysis of random-

- ized trials. Part I: evaluation of efficacy. *Maturitas* 2019; 121: 86–92, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.016.
- **70.** Di Donato V., Schiavi M.C., Iacobelli V., D'Oria O., Kontopantelis E., Simoncini T., Muzii L., Benedetti Panici P. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part II: Evaluation of tolerability and safety. *Maturitas* 2019; 121: 93–100, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2018.11.017.
- **71.** Edwards D., Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric* 2016; 19: 151–161, https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1124259.
- **72.** Chen J., Geng L., Song X., Li H., Giordan N., Liao Q. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med* 2013; 10(6): 1575–1584, https://doi.org/10.1111/jsm.12125.
- **73.** Jokar A., Davari T., Asadi N., Ahmadi F., Foruhari S. Comparison of the hyaluronic acid vaginal cream and conjugated estrogen used in treatment of vaginal atrophy of menopause women: a randomized controlled clinical trial. *Int J Community Based Nurs Midwifery* 2016; 4(1): 6–78.
- **74.** Mercier J., Morin M., Zaki D., Reichetzer B., Lemieux M.C., Khalifé S., Dumoulin C. Pelvic floor muscle training as a treatment for genitourinary syndrome of menopause: a single-arm feasibility study. *Maturitas* 2019; 125: 57–62, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.03.002.
- **75.** Tadir Y., Gaspar A., Lev-Sagie A., Alexiades M., Alinsod R., Bader A., Calligaro A., Elias J.A., Gambaciani M., Gaviria J.E., Iglesia C.B., Selih-Martinec K., Mwesigwa P.L., Ogrinc U.B., Salvatore S., Scollo P., Zerbinati N., Nelson J. S. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: consensus and controversies. *Lasers Surg Med* 2017; 49(2): 137–159, https://doi.org/10.1002/lsm.22637.
- **76.** Zerbinati N., Serati M., Origoni M., Candiani M., Iannitti T., Salvatore S., Marotta F., Calligaro A. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci* 2015; 30(1): 429–436, https://doi.org/10.1007/s10103-014-1677-2.
- **77.** Behnia-Willison F., Nguyen T.T., Mohamadi B., Vancaillie T.G., Lam A., Willison N.N., Zivkovic J., Woodman R.J., Skubisz M.M. Fractional CO<sub>2</sub> laser for treatment of stress urinary incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* 2019; 1: 100004, https://doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100004.
- **78.** Franić D., Fistonić I. Laser Therapy in the treatment of female urinary incontinence and genitourinary syndrome of menopause: an update. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 1576359, https://doi.org/10.1155/2019/1576359.
- **79.** Samuels J.B., Garcia M.A. Treatment to external labia and vaginal canal with CO2 laser for symptoms of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. Aesthet Surg J 2019; 39(1): 83–93, https://doi.org/10.1093/asj/sjy087.
- **80.** Куликов И.А., Спокойный Л.Б., Горбунова Е.А., Аполихина И.А. Метод фототермической реконструкции тканей в современной врачебной практике с использованием ER: YAG-лазера. Гинекология 2018; 1: 96–101. Kulikov I.A., Spokoyniy L.B., Gorbunova E.A., Apolikhina I.A. Method of photothermal tissue reconstruction in modern medical practice using ER: YAG laser. *Ginekologia* 2018; 1: 96–101.
- **81.** Gambacciani M., Levancini M., Cervigni M. Vaginal erbium laser: the second-generation thermotherapy for the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric* 2015; 18(5): 757–763, https://doi.org/10.1097/GME.00000000000000761.

- 82. Gambacciani M., Cervigni M. FDA's warns against use of energy-based devices: The VELA® safety communication. Biomed J Sci & Tech Res 2018; 12(2): 9102–9104, https://doi.org/10.26717/ BJSTR.2018.12.002224.
- 83. Gambacciani M., Placios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. Maturitas 2017; 99: 10-15, https://doi.org/10.1016/j. maturitas.2017.01.012.
- 84. Fistonić N., Fistonić I., Guštek Š.F., Turina I.S., Marton I., Vižintin Z., Kažič M., Hreljac I. Perhavec T., Lukač M. Minimally invasive, non-ablative Er: YAG laser treatment of stress urinary incontinence in women — a pilot study. Lasers Med Sci 2016; 31(4): 635-643, https://doi.org/10.1007/s10103-016-1884-0.
- 85. Lapii G.A., Yakovleva A.Y., Neimark A.I. Structural reorganization of the vaginal mucosa in stress urinary incontinence under conditions of Er: YAG laser treatment. Bull Exp Biol Med 2017; 162(4): 510-514, https://doi.org/10.1007/s10517-017-3650-0.
- 86. Gaspar A., Brandi H., Gomez V., Luque D. Efficacy of Erbium: YAG laser treatment compared to topical estriol treatment for symptoms of genitourinary syndrome of menopause. Lasers Surg Med 2017; 49(2): 160-168, https://doi.org/10.1002/lsm.22569.
- 87. Неймарк А.И., Яковлева А.Ю., Лапий Г.А. Результаты лечения стрессового недержания мочи у женщин при помощи ER: YAG-лазера. Урология 2018; 2: 20–25, Neimark A.I., Yakovleva A. Yu., Lapii G. A. Results of treatment of stress urinary incontinence in women using ER: YAG laser. Urologia 2018; 2: 20-25.
- 88. Gaspar A., Addamo G., Brandi H. Vaginal fractional CO2 laser: A minimally invasive option for vaginal rejuvenation. Am J Cosmetic Surg 2011; 28(3): 156-162, https://doi.org/10.5992/0748-8068-28.3.156.
- 89. Pitsouni E., Grigoriadis T., Tsiveleka A., Zacharakis D., Salvatore S., Athanasiou S. Microablative fractional CO2-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: an observational study. Maturitas 2016; 94: 131-136, https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.09.012.
- 90. Salvatore S., França K., Lotti T., Parma M., Palmieri S., Candiani M., D'Este E., Viglio S., Cornaglia A.I., Farina A., Riva F., Calligaro A., Lotti J., Wollina U., Tchernev G., Zerbinati N. Early regenerative modifications of human postmenopausal atrophic vaginal mucosa following fractional CO2 laser treatment. Open Access Maced J Med Sci 2018; 6(1): 6–14, https://doi.org/10.3889/oamjms.2018.058.
- 91. Siliquini G.P., Tuninetti V., Bounous V.E., Bert F., Biglia N. Fractional CO2 laser therapy: a new challenge for vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. Climacteric 2017; 20(4): 379–384, https://doi.org/10.1080/13697137.2017.1319815.
- 92. Cruz V.L., Steiner M.L., Pompei L.M., Strufaldi R., L Afonso Fonseca F., Santiago L., Wajsfeld T., Fernandes C. Randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. Menopause 2018; 25(1): 21-28, https://doi.org/10.1097/GME.000000000000955.
- 93. Zerbinati N., Serati M., Origoni M., Candiani M., Iannitti T., Salvatore S., Marotta F., Calligaro A. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. Lasers Med Sci 2015; 30(1): 429-436, https://doi.org/10.1007/s10103-014-1677-2.
- 94. Adabi K., Golshahi F., Niroomansh S., Razzaghi Z., Ghaemi M. Effect of the fractional CO2 laser on the quality of life, general health, and genitourinary symptoms in postmenopausal women with vaginal atrophy: a prospective cohort. J Lasers Med Sci 2020; 11(1): 65-69, https://doi.org/10.15171/jlms.2020.11.

- 95. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Венедиктова М.Г., Морозова К.В., Суворова В.А., Утина М.С., Залесская С.А. Применение эрбиевого лазера в лечении генитоуринарного синдрома у пациенток после радикального лечения рака тела матки. Акушерство и гинекология 2019; 6: 48–54. Dobrokhotova Yu.E., Il'ina I. Yu., Venediktova M.G., Morozova K.V., Suvorova V.A., Utina M.S., Zalesskaya S.A. The use of an erbium laser in the treatment of genitourinary syndrome in patients after radical treatment of uterine body cancer. Akusherstvo i ginekologia 2019; 6: 48-54.
- 96. Biglia N., Bounous V.E., Sgro L.G., D'Alonzo M., Pecchio S., Nappi R. E. Genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: are we facing new and safe hopes? Clin Breast Cancer 2015; 15(6): 413-420, https://doi.org/10.1016/j.clbc.2015.06.005.
- 97. Falk S.J., Bober S. Vaginal health during breast cancer treatment. Curr Oncol Rep 2016; 18(5): 32, https://doi.org/10.1007/s11912-016-0517-x.
- 98. Biglia N., Del Pup L., Masetti R, Villa P., Nappi R. E. Vulvovaginal atrophy (VVA) in breast cancer survivors (BCS) is still an unmet medical need: results of an Italian Delphi Panel. Support Care Cancer 2020; 28(6): 2507–2512, https://doi.org/10.1007/s00520-019-05272-4.
- 99. Palacios S., Combalia J., Emsellem C., Gaslain Y., Khorsandi D. Therapies for the management of genitourinary syndrome of menopause. Post Reprod Health 2020; 26(1): 32-42, https://doi. org/10.1177/2053369119866341.
- 100. Kagan R., Kellogg-Spadt S., Parish S. J. Practical treatment considerations in the management of genitourinary syndrome of menopause. Drugs Aging 2019; 36(10): 897-908, https://doi. org/10.1007/s40266-019-00700-w.
- 101. Nappi R.E., Di Carlo C., Becorpi A.M., Gambacciani M., De Seta F., Ribaldone R., Benedetto C., Paoletti A. M. The effect of vulvovaginal atrophy on women's quality of life from an Italian cohort of the EVES study. J Obstet Gynaecol 2020; 40(4): 512-519, https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1621824.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Г.О. Гречканев, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Т.М. Мотовилова, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Х.М. Клементе, д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ;
- **Н. Н. Никишов,** к. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института БФУ им. И. Канта;
- Д.С. Крупинова, врач гинекологического отделения ГБУЗ НО «Родильный дом № 4 Ленинского района г. Нижнего Новгорода им. А.Ф. Добротиной»;
- Ю.А. Гагаева, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- А.В. Щерина, студент VI курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Ж.И.Гулян, студент V курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Гречканев Геннадий Олегович, e-mail: ggrechkanev@mail.ru

## МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ЛЕГОЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

УДК 616-08-35 14.01.20 — анестезиология-реаниматология Поступила 08.06.2020 г.

#### О.В. Военнов<sup>1,2</sup>, В.И. Загреков<sup>1,2</sup>, Г.А. Бояринов<sup>1</sup>, В.А. Гераськин<sup>1</sup>, Л.В. Бояринова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>Университетская клиника ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минэдрава России, Нижний Новгород.

Предлагается систематизация патогенетических факторов и механизмов легочного повреждения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Исходя из этого, обосновывается классификация тяжести заболевания, нарушений в ткани легких и подходов к лечению. Обзор основан на анализе современных данных об этой проблеме.

**Ключевые слова:** легочное повреждение; новая коронавирусная инфекция; цитокиновый шторм; эндотелиальное повреждение; острый респираторный дистресс-синдром.

## MECHANISMS OF PULMONARY INJURY DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION (LITERATURE REVIEW)

#### O.V Voennov<sup>1,2</sup>, V. I. Zagrecov<sup>1,2</sup>, G. A. Boyarinov<sup>1</sup>, V. A. Geraskin<sup>1</sup>, L. V. Boyarinova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>University hospital of the Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The systematization of pathogenetic factors and mechanisms of pulmonary injury in patients with new coronavirus infection is proposed. The classification of the severity of the disease, disorders of the lung tissue and treatment approaches is substantiated. The review is based on an analysis of current data on this issue.

**Keywords:** pulmonary injury; new coronavirus infection, cytokine storm; endothelial injury; acute respiratory distress syndrome.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Новая коронавирусная инфекция (НКИ) — заболевание, вызванное вирусом SARS-CoV2, — получила название «COVID-19» и характеризуется различными клиническими вариантами течения: от легкого, в виде назофарингита, до крайне тяжелого поражения легких и системных расстройств в виде сепсиса, синдрома полиорганной недостаточности (СПОН) и шока [1]. Причины такого многообразия клинических проявлений не известны. Механизм повреждения легких, вызванного инфекцией СОVID-19, до сих пор остается дискутабельным [2].

Научная общественность активно обсуждает этот вопрос. По мере накопления данных прослеживается эволюция наших представлений о характере легочных повреждений у пациентов с НКИ.

## ОТОНРОТЯ ОТОНРИВЧЯТ ВИТИВЕАЧ І МЕХИНАХЭМ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Первые исследователи новой медицинской проблемы сразу обратили внимание на то, что тяжелые формы заболевания протекали в виде пневмоний без дыхательной недостаточности, пневмоний с дыхательной недостаточностью и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), как и в случае тяжелой острой респираторной инфекции SARS-CoV1 [3].

Поэтому первоначально была предложена модель заболевания по типу острой респираторной вирусной инфекции, состоящая из трех фаз: вирусной репликации, иммунной гиперактивности и легочной деструкции, по аналогии с изученными ранее атипичными пневмониями [4].

Было показано, что входными воротами инфекции являются слизистые оболочки дыхательных путей. Значительно реже в этом качестве выступают слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта и конъюнктива. Также установлено, что вирус взаимодействует с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента-2 альвеолоцитов, а инкубационный период составляет от 2 до 14 дней. На протяжении этого времени иммунокомпетентные клетки распознают вирус, и макрофаги индуцируют резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов, включая IL-2, IL-6,

IL-10, GCS-F, IP-10, MCP-1, MIP-1A и TNFa (цитокиновый шторм) [5].

Установлено, что вирус SARS-CoV-2 использует поверхностный гликопротеин (пепломер) под названием spike для доступа к клеткам хозяина и рецепторам ангиотензин-превращающего фермента-2 [6, 7].

Было высказано предположение, что поверхность человеческих клеток опосредует поступление SARS-CoV-2 с помощью, в том числе, трансмембранной сериновой протеазы-2, рецепторов сиаловой кислоты и внеклеточного матрикса металлопротеиназы индуктором CD147 [8, 9].

В результате, благодаря динамическому взаимодействию с эпителиальными клетками легких и моноцитарными клетками, возникают условия, благоприятные для миграции и накопления иммунных клеток, что в итоге приводит к повреждению легких. Биопсия легких и посмертные исследования показали различные типы морфологических изменений. У умерших в первые 10 дней развития заболевания выявлялись признаки острофазного диффузного альвеолярного повреждения: отек альвеол, бронхиолярный фибрин, повышенное количество интерстициальных макрофагов (с очаговым гемофагоцитозом) и альвеолярных макрофагов.

После 10 дней болезни повреждение легких зафиксировано в фазе организации с повышенным фиброзом, гиперплазией пневмоцитов ІІ типа, плоскоклеточной метаплазией, многоядерными гигантскими клетками и острой бронхопневмонией [10].

Выявлено, что плотность рецепторов АПФ-2 у индивидуумов различна. Чем выше плотность рецепторов в легочной ткани, тем интенсивнее легочное повреждение. Это обстоятельство может быть одним из объяснений различия степени клинических проявлений респираторных симптомов у разных людей [11].

Как известно, в норме регуляторные цитокины, продуцируемые регуляторными популяциями В-/Т-клеток (IL-35), миелоидными клетками (IL-27) или различными клеточными источниками (TGF-β и IL-10), являются эффективным средством тонкой настройки. Именно регулируемые иммунные реакции имеют решающее значение для защиты от инфекции при легочных повреждениях. Регулирующее влияние означает избегание избыточного повышения активности провоспалительных цитокинов, вызывающих супервоспаление, и, вместе с тем, обеспечение достаточно адекватной воспалительной реакции на внедрение инфекта [12].

Ранее было установлено, что IL-1 $\beta$  — ключевой цитокин, стимулирующий провоспалительную активность [13]. Другими крайне важными цитокинами, стимулирующими супервоспаление, являются IL-6, IL-8, белок хемоаттрактанта моноцитов (МСР)-1 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), индуцирование которых стимулируется секреторным IgA (sIgA) слизистой оболочки дыхательных путей [14].

Также установлена роль системы комплемента

в вирус-индуцированном иммунном ответе. Активация комплемента — часть иммунного ответа против патогена, при котором образуется мембранноатакующий комплекс, лизирующий микробы [15].

Вирус-индуцированная миграция нейтрофилов в альвеолоциты сопровождается выработкой ими нейтрофильной эластазы, которая необходима для эффективной стерилизации фагоцитированных патогенов. Однако, воздействуя на легочную ткань, она повышает альвеоло-капиллярную проницаемость и индуцирует выработку провоспалительных цитокинов при ОРДС [16].

В более ранних исследованиях показано, что тяжелая инфекция гриппа связана с повреждением легочного эпителия и эндотелиальной дисфункцией, приводящей к острому повреждению легких. Имеются данные, что агрессивный цитокиновый шторм и повреждение клеток в капиллярах легких, а также взаимодействия между эндотелием и тромбоцитами способствуют повышению проницаемости сосудов, тромбообразованию и инфильтрации иммунных эффекторных клеток [17].

В самых последних исследованиях была подтверждена гипотеза о роли цитокинов у пациентов с НКИ. У пациентов с тяжелой пневмонией, ассоциированной с COVID-19, могут наблюдаться признаки системного гипервоспаления, обозначаемого общим термином «синдром активации макрофагов (MAS), или шторм цитокинов», а также «вторичный гемофагоцитарный лимфогистоцитоз (sHLH)». Инфекция COVID-19 с MAS обычно встречается у субъектов с респираторным дистресссиндромом взрослых (ARDS), и неблагоприятный прогноз при ARDS был связан с устойчивым повышением IL-6 и IL-1 [18].

Накопленные к настоящему времени данные позволяют предположить, что реакция пациентов с атипичной пневмонией является в основном врожденной воспалительной реакцией и связана с предрасположенностью к разрегулированию активности провоспалительных и противовоспалительных факторов, а не со специфическим иммунным ответом против вирусной инфекции [19].

Для всех критических пациентов с COVID-19 характерно следующее:

- 1) внезапное ухудшение заболевания через одну-две недели после начала;
- 2) значительно более низкий уровень лимфоцитов, особенно натуральных киллеров (NK) в периферической крови;
- 3) чрезвычайно высокие воспалительные параметры, включая С-реактивный белок и провоспалительные цитокины (IL-6, TNFa, IL-8 и др.);
- 4) разрушение иммунной системы, атрофия селезенки и лимфатических узлов, наряду с уменьшением лимфоцитов в лимфоидных органах;
- 5) большинство инфильтрованных иммунных клеток при поражении легких моноциты и макрофаги, но инфильтрация лимфоцитов минимальная;
  - 6) ДВС-синдром и полиорганность повреждений [20].

Как установлено, все эти признаки ассоциированы с повышением уровня интерлейкина IL-6, маркера цитокинового шторма. Этот цитокиновый шторм способен привести к острому системному воспалительному синдрому, характеризующемуся лихорадкой и полиорганной дисфункцией. Результатом становится обширное повреждение ткани [21].

Таким образом, накопленные сведения позволяют утверждать, что клинически тяжелые случаи COVID-19 связаны с индивидуально обусловленными нарушениями регуляции врожденного иммунного ответа с чрезмерно обильным воспалением, характеризующимся синдромом цитокинового шторма, который ответственен за дыхательную недостаточность, полиорганную недостаточность и летальность [22, 23].

Более ранними исследованиями было установлено, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), ключевой клеточный рецептор хозяина SARS-CoV-2, идентифицировался во многих органах, в том числе в эндотелоцитах и сердце [24].

Данное открытие позволяет предполагать, что SARS может быть системным заболеванием с широко распространенной внелегочной диссеминацией [4].

### МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВТОРИЧНОГО ЛЕГОЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Кроме иммунных причин повреждения легких у пациентов с атипичными пневмониями, была обнаружена катастрофическая роль синдрома микрососудистого повреждения, опосредованного активацией путей комплемента и ассоциированным прокоагулянтным состоянием. Установлено, что именно повышение уровня D-димера и гиперфибриногенемия как проявление системного воспаления становятся не только самыми яркими маркероми неблагополучия гемостаза, но и предвестниками поражения органов-мишеней [25].

В частности, выявлено, что НКИ может предрасполагать пациентов к тромботической болезни, как в венозном, так и в артериальном кровообращении,— из-за чрезмерного воспаления, активации тромбоцитов, эндотелиальной дисфункции и циркуляторного стаза. При этом возникают — как следствие нарушений микроциркуляции — поражения различных органов: легких, сердца, мозга. Также показано, что среди умерших ДВС развивался почти в 70% случаев [26].

Как известно, одним из пусковых механизмов синдрома ДВС является тканевой тромбопластин (тканевой фактор). Значимость его при критических состояниях, и особенно при акушерских кровотечениях, хорошо изучена, так как он в большом количестве концентрируется в плаценте. Примечательно, что легкие по содержанию тканевого фактора находятся на втором месте после плаценты. Под влиянием тканевого фактора из протромбина образуется тромбин, развивается сосудистый тромбоз, и этот процесс связан с повреждением эндотелия [27].

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией роль тканевого фактора в развитие синдрома ДВС пока не изучена, вместе с тем, возможно, новые исследования раскроют механизмы взаимосвязи эндотелиального повреждения и активации гемостаз у этой категории пациентов.

Таким образом, наряду с концепцией первичного альвеолярного повреждения, вызванного вирусной агрессией и избыточным иммунным ответом, весьма перспективной является и концепция вторичного легочного повреждения, обусловленная нарушениями микроциркуляции и дисфункцией сосудистого эндотелия. Известно, что при критических состояниях и многих заболеваниях этот патологический процесс носит неспецифический характер, а наиболее значимыми стимулами, вызывающими эндотелиальную дисфункцию, являются гипоксия, свободные активные формы кислорода, воспалительные цитокины, ацидоз, иммунные комплексы, тромбин, замедление кровотока, турбулентные потоки крови, увеличение вязкости крови, адреналин и норадреналин, гистамин, эндотоксины и др. [28]. Все эти факторы, вызывающие неспецифическое повреждение сосудистого эндотелия, образуются и в организме пациентов с НКИ.

Под эндотелиальной дисфункцией понимают сниженную способность эндотелия вырабатывать релаксирующие факторы и сдвиг к преимущественной выработке медиаторов сокращения. Дисфункция эндотелия — значимое пусковое звено атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний. Традиционно эндотелиальная дисфункция ассоциируется с дефицитом эндотелиальной синтазы оксида азота. Кроме этого фактора, установлена важная роль других факторов в поддержании сосудистого гомеостаза [29].

Эндотелиальные клетки увеличивают проницаемость сосудов в ответ на воспаление. Ранее установлено, что важную роль в регуляции проницаемости сосудистой стенки играет сосудистый эндотелиальный (VE)-кадгерин. Он обеспечивает межклеточную адгезию через транс-взаимодействия, образованные его внеклеточным доменом, в то время как его цитоплазматический домен прикрепляется к актиновому цитоскелету через а- и β-катенины, что приводит к стабилизации VE-кадгерина в клеточных соединениях. Фосфорилирование VE-кадгерина и его ассоциированных катенинов ведет к диссоциации комплекса «VE-кадгерин — катенин» и интернализации VE-кадгерина, что вызывает повышение проницаемости сосудов [30].

Другим важным субстратом, обеспечивающим эндотелиальный гомеостаз, является гиалуронан; он в значительном количестве присутствует в эндотелиальном гликокаликсе, покрывающем апикальную поверхность эндотелиальных клеток. Эндотелиальный гликокаликс регулирует проницаемость кровеносных сосудов и гомеостаз, а гиалуронан играет центральную роль в многочисленных функциях поверхностного слоя эндотелия — защищая эндотелиальные клетки, регулируя проницаемость барьера и обеспечивая механосенсинг, который необходим для производства оксида азота и вазодилатации, вызванной потоком крови.

Во время острого повреждения, воспалительных процессов или многих других патологических состояний эндотелиальный гликокаликс повреждается. Его деградация сопровождается выделением одного или нескольких компонентов гликокаликса в кровь. Синдекан-1, гепарансульфат и гиалуронан являются основными компонентами целостности эндотелиального гликокаликса.

Взаимодействия гиалуронана и гиалуронидазы важны с точки зрения изменения проницаемости эндотелия для крупных молекул и клеток. Уровень этих веществ в плазме может быть биомаркером повреждения эндотелиального гликокаликса. Ранее нарушения баланса гиалуронана и гиалуроновой кислоты уже выявлялись у пациентов с ОРДС [31].

Также установлено, что массивный цитокиновый ответ при вирусных инфекциях способен вызвать повреждение эндотелия и нарушить регуляцию коагуляции и, как следствие, изменить проницаемость микрососудов, стать причиной отека тканей и шока [32].

Группа исследователей из медицинского университета г. Бари получила доказательства, что связывание S2- (spike — мембранный белок коронавируса) с рецептором АСЕ2 приводит к его подавлению и последующему повреждению легких. Пониженная регуляция АСЕ2 вызывает избыточную продукцию ангиотензина II связанным ферментом АСЕ со стимуляцией рецептора ангиотензина типа 1а (AT1R) и повышенной проницаемостью сосудов легких. Авторы приводят свидетельства увеличенного высвобождения провоспалительных цитокинов (IL-1 и IL-6) при остром респираторном синдроме у пациентов, инфицированных COVID-19, что усугубляет клиническое течение заболевания [33].

Состояние эндотелиоцитов также определяется степенью кальцификации сосудов: она играет важную роль в реализации локальных регулирующих микрососудистых реакций. Ранее показано, что так называемые стареющие эндотелиоциты выделяют микровезикулы, которые и вызывают кальцификацию сосудов. Известно, что микровезикулы эндотелия присутствуют не только у лиц с сердечнососудистыми заболеваниями, но и у пациентов с сахарным диабетом. Установлено, что внеклеточные везикулы играют роль в многочисленных физиологических (иммунный ответ, межклеточное сотрудничество, ангиогенез) и патологических (репарация, воспаление, тромбоз/коагуляция, атеросклероз, онкогенез, дисфункция эндотелия) процессах. Развитие же сердечной недостаточности тесно связано с дисфункцией эндотелия, микрососудистым воспалением, изменениями в восстановлении тканей и ремоделированием сердца и сосудов. Исследованиями также выявлена тесная взаимосвязь между VE-кадгерином и микровезикулами стареющего эндотелия, а увеличение их взаимодействий

зафиксировано при воспалении и сепсисе. Это может объяснить усиление проницаемости межклеточного пространства в эндотелии и нарушение регуляции тонуса микрососудов [33].

Одной из особенностей легочных сосудов является большое содержание гепарансульфата в эндотелиальном гликокаликсе, необходимого для обеспечения легочного гомеостаза и недыхательных функций легких. Деградация гепарансульфата вследствие повреждения эндотелия происходит в начале воспаления и приводит к повышению проницаемости и отеку легких, а также к нарушению реологических свойств крови в легочных капиллярах [34].

Другими особенностями сосудистых эндотелиоцитов являются:

их способность реагировать на постоянно изменяющиеся и зависящие от времени механические силы, вызванные кровотоком в макроциркуляторном русле и вращением клеток крови в микроциркуляторном русле;

циклическое растяжение, испытываемое артериальным руслом, вызванное движением сердца;

механическое растяжение легочного микрососудистого эндотелия в разной степени из-за спонтанного дыхания или искусственной вентиляции легких у критически больных пациентов.

Роль изменения подобной реактивности сосудистого эндотелия у пациентов с острым респираторным синдромом выявлена совсем недавно. А именно: повреждение эндотелия легочных сосудов активным образом участвует в патогенезе острых и хронических заболеваний легких, включая легочную гипертензию, ОРДС и связанные с ним состояния [35].

Важную роль в процессе воспаления и усилении проницаемости сосудистого эндотелия играет недостаток простагландина D. Его синтез также зависит от состояния эндотелия легочных капилляров. Установлено, что дефицит синтетазы D повышает гиперпроницаемость сосудов в воспаленном легком, что подавляется стимуляцией D-простаноидного рецептора [36].

Выявлено, что на поверхности эндотелиоцитов, как в альвеолоцитах, имеются рецепторы АПФ-2. А поскольку эндотелий распространен во всех органах человеческого тела, повреждение эндотелия может приводить ко множественным органным дисфункциям, и развитие легочного повреждения — это лишь одна из них [37, 38].

Вирус SARS-CoV-2, имеющий на своей поверхности спайк-протеин, взаимодействует с рецептором АПФ-2, прикрепляясь к клетке-мишени (слизистые дыхательных путей, альвеолоциты, эндотелиоциты), и оказывает повреждающее действие, передавая клеткам свою информацию [39].

Возникающие повреждения эндотелиоцитов приводят к развитию эндотелиальной дисфункции, а именно к нарушению баланса вазодилатирующих и вазоконстрикторных взаимодействий (дисрегуляции сосудистого тонуса) и наруше-

ниям гемостаза (гиперкоагуляции, гиперагрегации, угнетению спонтанного тромболизиса, повышенному слайджированию и тромбообразованию) [10].

Как хорошо известно, эндотелиальная дисфункция распространена у взрослых пациентов в связи с наличием у них таких состояний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и венозный тромбоэмболизм. Все эти состояния в той или иной мере связаны с дисбалансом ренин-ангиотензинальдостероновой системы, которая, вероятно, подвергается дисрегуляции под влиянием вирусного вторжения [40, 41].

В связи с указанными фактами становятся понятными обстоятельства, в силу которых пациенты в возрасте 65 лет и старше имели более высокую частоту начальных сопутствующих заболеваний, более тяжелые симптомы и были более склонны к развитию полиорганной недостаточности и гибели по сравнению с более молодыми пациентами. Также понятно, почему значительное число пациентов с НКИ имели сопутствующую патологию. Как указывают исследователи, диабет, хронические респираторные заболевания, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания, хронические заболевания почек и рак были наиболее распространенными сопутствующими заболеваниями [42].

Таким образом, формирующиеся под влиянием иммунных механизмов (система комплемента) мембранные атакующие комплексы могут вызывать множественные повреждения эндотелиальных клеток легочных сосудов и провоцировать эндотелиопатию, особенно у пациентов с уже скомпрометированным эндотелием. Эндотелиопатия становится причиной воспаления, усиления проницаемости сосудистой стенки, нарушения регуляции микрокровотока и микротромбоза сосудов легких, приводя к ОРДС.

Согласно «двухсторонней теории повреждения», эндотелиопатия активирует два независимых молекулярных пути: воспалительный и микротромботический. Первый вызывает высвобождение воспалительных цитокинов, а второй способствует экзоцитозу необычно большого количества мультимеров фактора Виллебранда и активации тромбоцитов. Воспалительный путь инициирует воспаление, но микротромботический путь более серьезно продуцирует «микротромбные нити», состоящие из комплексов тромбоцитов и фактора Виллебранда. Они закрепляются на поврежденных эндотелиальных клетках и вызывают диссеминированный внутрисосудистый микротромбоз. Это приводит к генерализованной эндотелиопатии, которая связана с потребительской тромбоцитопенией, микроангиопатической гемолитической анемией и СПОН [15].

Были выявлены взаимодействия между легочным эндотелием и тромбоцитами: установлено, что при вирусной инфекции происходит повреждение эритроцитов и активация адгезии тромбоцитов, что может быть ассоциировано с острым легочным повреждением [17].

Также у пациентов с внегоспитальными пневмониями имеется прямая связь выраженности повреждения эндотелия, тромбоцитоза и тяжести состояния. Это обусловлено влиянием провоспалительных агентов, в частности IL-6, который приводит, в том числе, и к повышенной проницаемости эндотелиоцитов и сосудистой стенки, что обусловливает экстравазацию жидкой части крови и развитие периваскулярного отека [43].

Кроме того, нарушение микроциркуляторной регуляции в легких становится причиной открытия артерио-венозных шунтов и развития надкапиллярного шунтирования в областях микрососудов с пораженным эндотелием [44].

При этом не только развиваются газообменные нарушения, но и страдает кровоснабжение самой легочной ткани, наступает ее ишемия. Функциональные последствия этого специфического ОРДС включают прогрессирующее усиление вентиляционно-перфузионного дисбаланса и утрату рефлекса гипоксической вазоконстрикции с выраженным компонентом микрососудистого тромбоза легких, что подтверждается повышением уровня лактатдегидрогеназы и D-димера [45].

Все указанные факты свидетельствуют о важнейшей роли повреждения эндотелия, запускающего каскад дальнейших патологических процессов, повреждающих легочную ткань прямо или опосредованно. Таким образом, следует признать, что именно повреждение эндотелия в большей степени связано с повреждением легких как органа. Эндотелиальная дисфункция вызывает тяжелую легочную ишемию (острая ишемия легких), острую дыхательную недостаточность как следствие повреждения легких и ассоциирована с тяжестью атипичной пневмонии.

По всей видимости, легкие не являются уникальным органом, в котором возникают тяжелые повреждения эндотелия. Существующие данные позволяют утверждать, что тяжелые нарушения в эндотелии и последующая эндотелиальная дисфункция — это системный процесс, протекающий во всем организме, во всех органах и тканях, где представлен эндотелий. Вероятно, легкие чаще являются органом-мишенью потому, что входными воротами для инфекции становится легочный эпителий, который имеет тесное взаимодействие с хорошо развитым эндотелием в легочных приносящих и выносящих сосудах.

Понимание первостепенной роли повреждения эндотелия в механизме органных нарушений позволяет пересмотреть многие подходы к развитию критических состояний в принципе.

В частности, некоторые исследователи переопределили термин «сепсис» как «синдром тяжелой эндотелиальной дисфункции» в ответ на внутрисосудистые и экстраваскулярные инфекции, вызывающие обратимое или необратимое повреждение микроциркуляции, которое приводит к полиорганной недостаточности. Вследствие микроциркуляторных нарушений развивается сепсис-ассоциированный острый респираторный дистресс-синдром, «септическое сердце» или «септическая кардиомиопатия», которые уско-

ряют переход сепсиса в потенциально смертельный септический шок [46].

Ранее, изучая повреждения эндотелия при сепсисе, выявили, что в септическом легком эта структура была серьезно нарушена; отмечалось шелушение матрикса гликокаликса и гиперкоагуляция. Кроме того, уровни синдекана-1 были значительно снижены, а на поверхности эндотелия наблюдались многочисленные сферические структуры, содержащие гликокаликс. Это открытие подтверждает мнение о том, что нарушение гликокаликса причинно связано с микрососудистой эндотелиальной дисфункцией, типичной для сепсиса, вызванного ОРДС, а характер нарушения сосудов можно определить как легочный васкулит [47].

Исходя из этой концепции логично предположить, что у пациентов с НКИ возможны варианты как первичного повреждения легких в связи с репликацией вируса и цитокиновым штормом, так и вторичные повреждения, обусловленные дисфункцией эндотелия, развитием септического состояния как синдрома вирус-индуцированной тяжелой эндотелиальной дисфункции. Последняя вызывает нарушения сосудистого тонуса, повышение проницаемости, усиленное тромбообразование в сосудах микроциркуляции (в том числе питающих легкие), следовательно, острую тяжелую легочную ишемию, сопровождающуюся клиникой острой дыхательной недостаточности, которую мы привыкли называть острым респираторным дистресс-синдромом.

Вклад разных компонентов у различных пациентов может быть разнообразным. Но, вероятно, вклад второго компонента является более существенным, нежели первичное альвеолярное повреждение. На это указывает и время развития тяжести состояния. Тяжелое состояние не возникает в первые сутки заболевания, а проявляет себя на 3–10-й день.

Подтверждает именно системный вторичный характер ОРДС то, что данный синдром проявляет себя не как локальное, а как диффузное повреждение легких. И развитие этого некардиогенного отека легких сопровождается диффузным паравазальным отеком легочных приносящих и выносящих сосудов. Степень распространенности «матового стекла», в отличие от «консолидации», свидетельствует скорее не о повреждении самой легочной ткани, а о степени и выраженности повреждения эндотелия, вызывающего отечность легочной ткани из-за повышенной капиллярной проницаемости.

К сожалению, никакой специфической фармакологической терапии этого состояния до сих пор не предложено. Мы ограничиваемся симптоматической респираторной поддержкой. При этом переводим пациентов на ИВЛ вместо того, чтобы устранить повышенную капиллярную утечку и гипергидратацию легких [48].

Пациенты с ОРДС вследствие НКИ, переведенные на ИВЛ, будут нуждаться в крайне постепенном прекращении вентиляции. В противном случае развивается декомпенсация левого желудочка, по-

вреждения легких и эндотелия, связанные с повышением давления в малом круге кровообращения. Это еще одно звено патогенеза, которое проявляет себя тогда, когда пациент, уже кажется, идет на поправку [49].

По всей видимости, следует сосредоточить усилия на разработке терапевтических технологий для предотвращения деградации и восстановления эндотелиального гликокаликса и связанных с ним ферментов (протеазы, гепараназы и гиалуронидазы) [50].

Следует учитывать и тот факт, что кроме повреждения в легких, обусловленного микротромбозом сосудов, питающих легкие, возникают различной тяжести нарушения газообмена в виде гипоксемии и гиперкапнии вследствие легочного тромбоэмболизма сосудов легочной артерии [51].

Столь важные моменты патогенеза COVID-19 побудили некоторых исследователей рассматривать НКИ не как атипичную пневмонию с первичным повреждением легочной ткани, а как прогрессирующий эндотелиальный тромбовоспалительный синдром [52].

С точки зрения этой гипотезы, предлагается использовать в качестве нового названия для тяжелой легочной коронавирусной болезни (COVID-19) термин «Micro CLOTS» (microvascular COVID-19 Lung vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome, микрососудистый COVID-19, сосудистый обструктивный тромбовоспалительный синдром легких) [52].

Данная концепция объединяет первичное и вторичное легочное повреждение следующим образом. Репликация вируса вызывает прямое клеточное повреждение и высвобождение провоспалительных факторов из гибнущих клеток. В дополнение к этому прямому эффекту вирусные частицы могут активировать врожденный иммунный ответ хозяина через различные механизмы, такие как активация альвеолярных макрофагов и каскад комплемента через лектиновый путь. Кроме того, локально сформированные иммунные комплексы играют роль в дальнейшей активации системы комплемента и в усилении воспалительного ответа. Активация каскада комплемента не только непосредственно вызывает повреждение эндотелия, но и дополнительно привлекает лейкоциты, которые ответственны за массивное локальное высвобождение провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, IL-8. В рамках этого массивного иммунного ответа хозяина лимфоциты, альвеолярные макрофаги, моноциты и нейтрофилы реализуют свои провоспалительные свойства. Это вызывает дополнительное повреждение тканей и массивное повреждение альвеолярных и эндотелиальных клеток сосудов. Развивается микрососудистый тромбоз. Возникают тяжелые вентиляционноперфузионные расстройства, что приводит к нарушениям газообмена и клинике острой дыхательной недостаточности. На поздних стадиях ОРДС прогрессирующее повреждение эндотелия может не только распространяться в легких. Оно перерастает в системную воспалительную реакцию, вовлекающую

микрососудистое русло почек, головного мозга и других жизненно важных органов, вызывая их локальное нарушение функции или синдром полиорганной недостаточности [52].

Как следует из вышеуказанного, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) может начинаться как со стороны альвеолярного эпителия, так и со стороны эндотелия капилляров. Вероятно, чаще всего первичное попадание коронавируса COVID-19 в организм является ингаляционным. В этом случае рано появляются симптомы ОРВИ и пневмонии, и альвеолярные инфильтраты обычно обнаруживаются при рентгенографии грудной клетки или компьютерной томографии. В последующем первичная пневмония может осложниться первичным ОРДС. Но вместе с тем, COVID-19 является системным заболеванием, которое в первую очередь повреждает эндотелий сосудов. И попадание вируса в альвеолы возможно вторично, через капиллярную альвеолярную сеть. Вероятно, при этом чаще возникает ОРДС вторичного типа. Такая своеобразность формирования ОРДС у пациентов с COVID-19 привела к появлению нового термина COVID19-ARDS (CARDS) [53].

На раннем этапе дыхательной недостаточности при COVID-19 у пациентов вначале наблюдается снижение оксигенации крови, несмотря на сохраняющийся относительно высокий комплайнс [54]. Податливость легких не нарушена, что позволяет пациенту до определенного момента компенсировать гипоксемию за счет форсированного дыхания. Однако из-за повышения транспульмонального давления происходит избыточное раздувание альвеол на вдохе и схлопывание на выдохе, что приводит к их механическому повреждению. По мере увеличения числа вдохов выдохи становятся незавершенными, нарастает перераздувание легких от выдоха к выдоху. Это также приводит к повреждению, воспалению и гипергидратации легких. Все описываемое предлагают называть P-SILI — patient-selfinduced lung injury, когда в условиях гипоксии и форсированного дыхания пациент, интенсивно вдыхая, повреждает свои легкие [55].

Форсированное дыхание сопровождается гипокапнией и даже может приводить к респираторному алкалозу. Гипоксемия также компенсируется тахикардией, что позволяет поддерживать транспорт кислорода, несмотря на десатурацию. Инфильтраты часто имеют ограниченную протяженность и вначале обычно представлены на КТ рисунком матового стекла, что указывает на интерстициальный, а не альвеолярный отек. У многих пациентов не возникает явного удушья. Эти пациенты могут быть отнесены к легкой форме ОРДС, к типу «L», характеризующемуся низкой жесткостью легких, т.е. у них высокий комплайнс (low lung elastance = high compliance). В этой фазе заболевания низкая реакция на РЕЕР [55].

У многих пациентов болезнь может протекать по типу «L» без ухудшения. Другие пациенты перехо-

дят к клинической картине, более характерной для типичного ОРДС.

Этих пациентов относят к типу «H». Для «H» характерны обширные зоны консолидаций на КТ, высокая жесткость легких, т.е. у них низкий комплайнс (high lung elastance = low compliance), имеет место хорошая реакция на РЕЕР. Между типами «L» и «H» имеются промежуточные стадии.

Отмечается еще одна особенность — активация системы свертывания крови в сторону гиперкоагуляции с большим количеством микро- и макротромбозов в легких и других органах. Часто выявляются очень высокие уровни D-димера в сыворотке крови, что коррелирует с неблагоприятными исходами [56].

Повышение сопротивления в системе легочных сосудов из-за микротромбозов, перераздувания альвеол приводит к перегрузке правого желудочка. При его несостоятельности кровоток в альвеолярной капиллярной сети еще более ухудшается и усугубляет артериальную гипоксемию. Ее прогрессированию способствует и вазоплегия, вызванная повреждением эндотелия. Нарушается гипоксический рефлекс Эйлера: в невентилируемых альвеолах кровоток может быть лучше, чем в вентилируемых [53].

## ОБОБЩАЮЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ О РАЗВИТИИ ЛЕГОЧНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКТИРЕЙ

Учитывая имеющиеся данные, следует отметить, что факторами легочных повреждений могут быть следующие:

- 1) вирусный агент (первичный фактор);
- 2) провоспалительные факторы и клеточные элементы (первичный фактор);
  - 3) легочная ишемия;
- 4) механическое повреждение альвеол при спонтанном или аппаратном дыхании (первичный фактор);
  - 5) тромботические комплексы;
  - 6) бактериальный агент (первичный фактор);
  - 7) токсические субстраты.

Под влиянием воздействующих на легочную ткань факторов возникают следующие виды легочных повреждений:

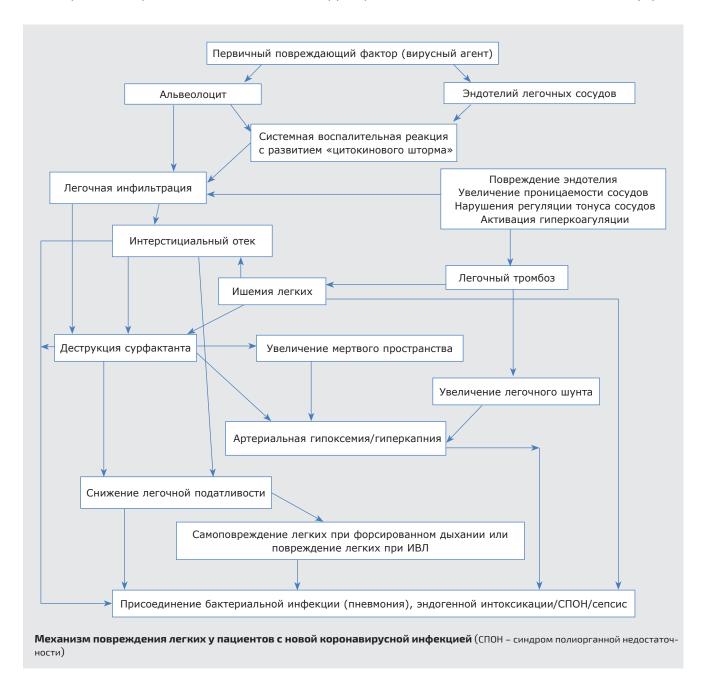
- 1. Первичное легочное вирус-индуцированное повреждение слизистой дыхательных путей и альвеолоцитов ингаляционным способом при рецепции и репликации вирусов (первичное ингаляционное легочное повреждение вирусным агентом).
- 2. Первичное вирус-индуцированное повреждение альвеолоцитов при проникновении вирусов через капиллярную альвеолярную сеть (первичное сосудистое легочное повреждение вирусным агентом).
- 3. Первичное повреждение альвеолоцитов провоспалительными факторами и клеточными элементами.
- 4. Вторичное повреждение легочной ткани в связи с ишемией легких, возникающей вследствие:
- а) вирус-индуцированного поражения эндотелия сосудов, питающих легочную ткань, вследствие чего наблюдаются дисрегуляция сосудистого тонуса, над-

каппилярное шунтирование артериальной крови и снижение доставки кислорода к легким, усиление проницаемости сосудистой стенки и развитие паравазального отека и деградации сурфактанта, затруднения в диффузии кислорода и развитие ателектазов в легких, микротромбозов в питающих сосудах;

- б) гипоперфузии из-за сердечной недостаточности;
- в) легочных тромбозов и тромбоэмболии.
- 5. Первичное механическое повреждение легочной ткани в связи с форсированным спонтанным дыханием.
- 6. Первичное механическое повреждение легочной ткани в связи с проведением аппаратной вентиляции легких (перераздувание альвеол на вдохе, схлопывание на выдохе, незавершенность выдоха).
  - 7. Вторичное повреждение легких в связи с нару-

шениями микроциркуляции, вызванной эндотелиальным повреждением и гипоперфузией альвеолярных капилляров, вследствие правожелудочковой недостаточности.

- 8. Вторичное повреждение легких в связи с острой левожелудочковой недостаточностью, легочной гипертензией и гипергидратацией.
- 9. Первичное повреждение легких в связи с бактериальной инвазией.
- 10. Вторичное повреждение легких токсическими субстратами при сепсисе.
- В результате повреждения легких развиваются (см. рисунок):
- 1. Коллабирование альвеол вследствие деградации сурфактанта и отека интерстиция, выключение из аэрации больших массивов легочной ткани и ухудше-



ние транспорта кислорода в артериальные капилляры (увеличение мертвого легочного пространства).

- 2. Гипоперфузия в газообменной зоне легких, вызванная микротромбозом в дыхательных капиллярах, экстравазацией жидкости, отеком и перерастяжением капилляров, артериовенозным шунтированием и нарушением механизмов гипоксической вазоконстрикции, правожелудочковой недостаточностью (увеличение фракции шунта).
- 3. Гипоперфузия в капиллярах, кровоснабжающих легкие (ишемия легочной ткани).
- 4. Нарушение механических свойств легких, прогрессирующие по мере гидратации легочной ткани и формирования легочного фиброза, что в свою очередь способствует ухудшению аэрации и легочной перфузии (снижение податливости легочной ткани).
- 5. Нарушение детоксицирующей и прокоагулянтной активности легких (эндогенная интоксикация и гиперкоагуляция).

В развитии легочного повреждения можно выделить следующие фазы:

- 1. Фаза очагового легочного повреждения без острой дыхательной недостаточности.
- 2. Фаза диффузного легочного повреждения без нарушения механических свойств легких. ОРДС L-типа альвеолярного и/или сосудистого генеза. Xaрактеризуется увеличением мертвого пространства и фракции шунта.
- 2.1. Без избыточного форсированного спонтанного дыхания (ЧД до 30 в минуту). Характеризуется умеренным увеличением мертвого пространства, фракции шунта, гипоксемией, гиперкоагуляцией (компенсированная ОДН).
- 2.2. С избыточным форсированным спонтанным дыханием (ЧД более 30 в минуту). Характеризуется значительным увеличением мертвого пространства, фракции шунта, тяжелой гипоксемией, умеренной гиперкапнией, гиперкоагуляцией (субкритическая ОДН).
- 3. Фаза диффузного легочного повреждения с нарушением механических свойств легких. ОРДС Н-типа альвеолярного и сосудистого генеза (ЧД более 35 в минуту, податливость менее 40 мл/ см вод.ст.) без проявлений полиорганной недостаточности. Характеризуется увеличением мертвого пространства, фракции шунта, ишемией легочной ткани, снижением податливости легочной ткани,

тяжелой гипоксемией, гиперкапнией, гиперкоагуляцией, правожелудочковой недостаточностью (декомпенсированная критическая ОДН).

4. Фаза тяжелого системного поражения респираторно-циркуляторной системы. Сочетается с диффузным легочным повреждением ОРДС Н-типа альвеолярного и сосудистого генеза с нарушением дыхательной и недыхательных функций легких (ЧД более 35 в минуту, податливость менее 40 мл/см вод.ст.) с циркуляторными дисфункциями и другими органными нарушениями как компонент развития сепсиса, СПОН. Характеризуется критическим увеличением мертвого пространства, фракции шунта, ишемией легочной ткани, снижением податливости легочной ткани, тяжелой гипоксемией, гиперкапнией, гиперкоагуляцией, сердечно-сосудистой недостаточностью, эндогенной интоксикацией (полиорганная недостаточность).

Стадии развития ОДН вследствие легочного повреждения и клинические симптомы могут быть представлены следующим образом (см. таблицу).

Многообразие клинических вариантов течения заболевания и выраженности острой дыхательной недостаточности обусловлено у каждого пациента различием выраженности повреждающих факторов и их комбинаций, фазы легочного повреждения, а также индивидуальными способностями организма к формированию цитокинового шторма, исходным преморбидным фоном и степенью компенсаторных возможностей респираторной, циркуляторной и выделительной систем.

В зависимости от факторов повреждения легких и степени выраженности ОДН можно выделить несколько перспективных методов лечения:

- 1) терапия, препятствующая рецепции и репликации вирусов;
- 2) терапия, уменьшающая степень агрессивности иммунного ответа и воспаления;
- 3) терапия, направленная на улучшение статуса эндотелия, легочной перфузии и микроциркуляции;
- 4) терапия, направленная на улучшение аэрации легких и оксигенации крови (методы коррекции нарушений вентиляции и газообмена).

В зависимости от фазы легочного повреждения и выраженности дыхательных нарушений следует дифференцированно применять методы их коррекции.

#### Стадии развития острой дыхательной недостаточности и соответствующие клинические симптомы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Стадия ОДН	Патофизиологическая характеристика	Клинические симптомы
Умеренная субкомпенсированная ОДН (1-я степень)	Умеренная артериальная гипоксемия	Умеренная десатурация Умеренное тахипноэ
Выраженная субкритическая ОДН (2-я степень)	Выраженная гипоксемия Умеренная гиперкапния Субкомпенсированный ацидоз	Выраженная десатурация Выраженное тахипноэ (более 30 в минуту) Форсированное дыхание
Декомпенсированная критическая ОДН (3-я степень)	Тяжелая гипоксемия Тяжелая гиперкапния Декомпенсированный ацидоз Снижение податливости легких	Критическая десатурация Выраженное тахипноэ (более 35 в минуту) Форсированное дыхание Нарушение сознания Синдром полиорганной недостаточности

- 1. При очаговом повреждении легочной ткани, как правило, для коррекции достаточно низкопоточной оксигенотерапии.
- 2. При диффузном легочном повреждении ОРДС L-типа необходима оксигенотерапия средним или высоким потоком, позиционирование и неинвазивная СРАР-терапия или неинвазивная вентиляция
- 3. При диффузном легочном повреждении ОРДС Н-типа требуется протективная ИВЛ и/или экстракорпоральная мембранная оксигенация, позиционирование.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Как представляется авторам, приведенные аргументы позволяют утверждать о многофакторном комбинированном легочном повреждении у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. Степень и характер нарушений в легочной ткани будет зависеть от индивидуальных особенностей плотности рецепторов АПФ-2 в слизистых дыхательных путей и эндотелии сосудов, особенностей иммунного ответа (цитокиновый шторм), степени повреждения эндотелия с нарушением регуляции сосудистого тонуса и развитием тромбозов в различных сосудистых регионах, а также легочной гипоперфузии, вызывающих ишемию легочной ткани, т.е. от комбинации многих факторов, приводящих к запуску основных механизмов нарушения дыхательной и недыхательной функций легких (нарушению аэрации легочной ткани, оксигенации артериальной крови, расстройству легочной перфузии и гиперкапнии, снижению податливости легких, нарастанию эндогенной интоксикации и гиперкоагуляции). При этом могут отмечаться разные фазы легочного повреждения и степени ОДН, которые требуют дифференцированного подхода к выбору методов респираторной терапии.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Lai C.C., Liu Y.H., Wang C.Y., Wang Y.H., Hsueh S.C., Yen M.Y., Ko W.C., Hsueh P. R. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. J Microbiol Immunol Infect 2020; pii: S1684-1182(20)30040-2, https://doi.org/10.1016/j. jmii.2020.02.012.
- 2. Tufan A., Avanoğlu Güler A., Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 2020; 50(SI-1): 620–632, https://doi. org/10.3906/sag-2004-168.
- 3. Singhal T. A review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). Indian J Pediatr 2020; 87(4): 281-286, https://doi.org/10.1007/ s12098-020-03263-6.
- 4. Weiss S.R., Navas-Martin S. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus. Microbiol Mol Biol Rev 2005; 69(4): 635-664, https://doi. org/10.1128/MMBR.69.4.635-664.2005.

- 5. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X., Liu L., Shan H., Lei C.L., Hui D.S.C., Du B., Li L.J., Zeng G., Yuen K.Y., Chen R.C., Tang C.L., Wang T., Chen P.Y., Xiang J., Li S.Y., Wang J.L., Liang Z.J., Peng Y.X., Wei L., Liu Y., Hu Y.H., Peng P., Wang J.M., Liu J.Y., Chen Z., Li G., Zheng Z.J., Qiu S.Q., Luo J., Ye C.J., Zhu S.Y., Zhong N.S.; China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N Engl J Med 2020; 382(18): 1708–1720, https://doi.org/10.1056/ NEJMoa2002032.
- 6. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol 2020; 5(4): 562-569, https://doi. org/10.1038/s41564-020-0688-y.
- 7. Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., Song C., Zhang Z., Lu G., Qiao C., Hu Y., Yuen K.Y., Wang Q., Zhou H., Yan J., Qi J. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. Cell 2020; 181(4): 894-904.e9, https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045.
- 8. Xu H., Zhong L., Deng J., Peng J., Dan H., Zeng X., Li T., Chen Q. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* 2020; 12(1): 8, https://doi. org/10.1038/s41368-020-0074-x.
- 9. Jia H.P., Look D.C., Shi L., Hickey M., Pewe L., Netland J., Farzan M., Wohlford-Lenane C., Perlman S., McCray P.B. Jr. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. J Virol 2005; 79(23): 14614-14621, https://doi.org/10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005.
- 10. Cao Y., Liu X., Xiong L., Cai K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: A systematic review and meta-analysis. J Med Virol 2020; https://doi.org/10.1002/ jmv.25822.
- 11. Kawase M., Shirato K., van der Hoek L., Taguchi F., Shutoku M. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. J Virol 2012; 86(12): 6537-6545. https://doi.org/10.1128/JVI.00094-12.
- 12. Branchett W.J., Lloyd C.M. Regulatory cytokine function in the respiratory tract. Mucosal Immunol 2019; 12(3): 589-600, https://doi.org/10.1038/s41385-019-0158-0.
- 13. Ren S., Chen X., Huang R., Zhou G.G., Zhuqing Yuan. SOCS4 expressed by recombinant HSV protects against cytokine storm in a mouse model. Oncol Rep 2019; 41(3): 1509-1520, https://doi. org/10.3892/or.2018.6935.
- 14. Arakawa S., Suzukawa M., Watanabe K., Kobayashi K., Matsui H., Nagai H., Nagase T., Ohta K. Secretory immunoglobulin A induces human lung fibroblasts to produce inflammatory cytokines and undergo activation. Clin Exp Immunol 2019; 195(3): 287–301, https://doi. org/10.1111/cei.13253.
- 15. Chang J. C. Acute respiratory distress syndrome as an organ phenotype of vascular microthrombotic disease: based on hemostatic theory and endothelial molecular pathogenesis. Clin Appl Thromb Hemost 2019; 25: 1076029619887437, https://doi. org/10.1177/1076029619887437.
- 16. Suzuki K, Okada H, Takemura G, Takada C., Kuroda A., Yano H., Zaikokuji R., Morishita K., Tomita H., Oda K., Matsuo S., Uchida A., Fukuta T., Sampei S., Miyazaki N., Kawaguchi T., Watanabe T., Yoshida T., Ushikoshi H., Yoshida S., Maekawa Y., Ogura S. Neutrophil elastase damages the pulmonary endothelial glycocalyx in lipopolysaccharideinduced experimental endotoxemia. Am J Pathol 2019; 189(8): 1526-1535, https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.05.002.
- 17. Rommel M.G.E., Milde C., Eberle R., Schulze H., Modlich U. Endothelial-platelet interactions in influenza-induced pneumonia:

A potential therapeutic target. Anat Histol Embryol 2019; https://doi. org/10.1111/ahe.12521.

- 18. McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including Interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and macrophage activation syndrome-like disease. Autoimmun Rev 2020; 19(6): 102537, https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102537.
- 19. Perricone C., Triggianese P., Bartoloni E., Cafaro G., Bonifacio A.F., Bursi R., Perricone R., Gerli R. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: lessons from COVID-19. J Autoimmun 2020; 111: 102468, https://doi. org/10.1016/j.jaut.2020.102468.
- 20. Zhang W., Zhao Y., Zhang F., Wang Q., Li T., Liu Z., Wang J., Qin Y., Zhang X., Yan X., Zeng X., Zhang S. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. Clin Immunol 2020; 214: 108393, https://doi.org/10.1016/j.clim.2020.108393.
- 21. Tezer H., Bedir Demirdağ T. Novel coronavirus disease (COVID-19) in children. Turk J Med Sci 2020; 50(SI-1): 592-603, https://doi.org/10.3906/ sag-2004-174.
- 22. Gómez-Rial J., Martinón-Torres F. A strategy targeting monocytemacrophage differentiation to avoid pulmonary complications in SARS-Cov2 infection. Clin Immunol 2020; 216: 108442, https://doi. org/10.1016/j.clim.2020.108442.
- 23. Nile S.H., Nile A., Qiu J., Li L., Jia X., Kai G. COVID-19: pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. Cytokine Growth Factor Rev 2020; 53: 66-70, https://doi.org/10.1016/j. cvtogfr.2020.05.002.
- 24. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Cardiovasc Res 2020; 116(6): 1097-1100, https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078.
- 25. Spiezia L., Boscolo A., Poletto F., Cerruti L., Tiberio I., Campello E., Navalesi P., Simioni P. COVID-19-related severe hypercoagulability in patients admitted to intensive care unit for acute respiratory failure. Thromb Haemost 2020; 120(6): 998–1000, https://doi. org/10.1055/s-0040-1710018.
- 26. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Nigoghossian C., Ageno W., Madjid M., Guo Y., Tang L.V., Hu Y., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E.P., Gibson C.M., Lippi G., Favaloro E.J., Fareed J., Caprini J.A., Tafur A.J., Burton J.R., Francese D.P., Wang E.Y., Falanga A., McLintock C., Hunt B.J., Spyropoulos A.C., Barnes G.D., Eikelboom J.W., Weinberg I., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J.A., Steg P.G., Stone G.W., Rosenkranz S., Goldhaber S.Z., Parikh S.A., Monreal M., Krumholz H.M., Konstantinides S.V., Weitz J.I., Lip G.Y.H.; Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. J Am Coll Cardiol 2020; 75(23): 2950-2973, https://doi. org/10.1016/j.jacc.2020.04.031.
- 27. Решетняк В.И., Журавель С.В., Кузнецова Н.К., Писарев В.М., Клычникова Е.В., Сюткин В.Е., Решетняк Т.М. Система гемостаза в норме и при трансплантации печени (обзор). Общая реаниматология 2018; 14(5): 58–84. Reshetnyak V.I., Zhuravel' S.V., Kuznecova N.K., Pisarev V.M., Klychnikova E.V., Syutkin V.E., Reshetnyak T.M. Hemostasis system in normal and liver transplantation (review). Obshchaa reanimatologia 2018; 14(5): 58-84.
- 28. Бояринов Г.А., Бояринова Л.В., Дерюгина А.В., Соловьева О.Д., Зайцев Р.Р., Военнов О.В., Мошнина Е.В., Шумилова А.В. Роль вторичных факторов повреждения мозга в активации сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при черепно-мозговой травме. Общая реаниматология 2016; 12(5): 42–51, https://doi.

- org/10.15360/1813-9779-2016-5-42-51. Boyarinov G.A., Boyarinova L.V., Deryugina A.V., Solov'eva O.D., Zajcev R.R., Voennov O.V., Moshnina E.V., Shumilova A.V. The role of secondary factors of brain damage in activation of vascular-platelet hemostasis in craniocerebral trauma. Obshchaa reanimatologia 2016; 12(5): 42-51, https://doi.org/10.15360/1813-9779-2016-5-42-51.
- 29. Бойцов С. А. Кардиоваскулярная профилактика-2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал 2018; 23(6): 69. URL: https://www.cardioprevent.ru/downloads/c2m6i1972/06\_rkj\_18\_recomendation.pdf. Bojtsov S.A. Cardiovascular prevention-2017. The Russian national recommendations. Rossijskij kardiologicheskij. zhurnal 2018; 23(6): 69. URL: https://www.cardioprevent.ru/downloads/c2m6i1972/06\_ rki\_18\_recomendation.pdf.
- 30. Ro S.S., Ando K., Fukuhara S.J. Dynamic regulation of vascular permeability using endothelial vascular endothelial cell-cell connections. Nippon Med Sch 2017; 84(4): 148–159, https://doi.org/10.1272/ inms.84.148.
- 31. Dogné S., Flamion B. endothelial glycocalyx impairment in disease: focus on hyaluronan shedding. Am J Pathol 2020; 190(4): 768-780, https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.11.016.
- 32. Cantan B., Luyt C.E., Martin-Loeches I. Influenza infections and emergent viral infections in intensive care unit. Semin Respir Crit Care Med 2019; 40(4): 488-497, https://doi.org/10.1055/s-0039-1693497.
- 33. Berezin A.E., Berezin A.A. Extracellular endothelial cell vesicles: a new role in heart and vascular remodeling in heart failure. Front Cardiovasc Med 2020; 7: 47, https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00047.
- 34. Oshima K., Han X., Ouyang Y., El Masri R., Yang Y., Haeger S.M., McMurtry S.A., Lane T.C., Davizon-Castillo P., Zhang F., Yue X., Vivès R.R., Linhardt R.J., Schmidt E.P. Loss of endothelial sulfatase-1 after experimental sepsis attenuates subsequent pulmonary inflammatory responses. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2019; 317(5): L667-L677, https://doi.org/10.1152/ajplung.00175.2019.
- 35. Fang Y., Wu D., Birukov K. G. Mechanosensing and mechanoregulation of endothelial cell functions. Compr Physiol 2019; 9(2): 873-904, https://doi.org/10.1002/cphy.c180020.
- 36. Horikami D., Toya N., Kobayashi K., Omori K., Nagata N., Murata T. L-PGDS-derived PGD<sub>2</sub> attenuates acute lung injury by enhancing endothelial barrier formation. J Pathol 2019; 248(3): 280–290, https://doi.org/10.1002/path.5253.
- 37. Lovren F., Pan Y., Quan A., Teoh H., Wang G., Shukla P.C., Levitt K.S., Oudit G.Y., Al-Omran M., Stewart D.J., Slutsky A.S., Peterson M.D., Backx P.H., Penninger J.M., Verma S. Angiotensin converting enzyme-2 confers endothelial protection and attenuates atherosclerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2008; 295(4): H1377-H1384, https://doi.org/10.1152/ajpheart.00331.2008.
- **38.** Cooke J. P. The endothelium: a new target for therapy. Vasc Med 2000; 5(1): 49-53, https://doi.org/10.1177/1358836X0000500108.
- 39. Letko M., Marzi A., Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. Nat Microbiol 2020; 5: 562-569, https://doi. org/10.1038/s41564-020-0688-y.
- **40.** Avogaro A., Albiero M., Menegazzo L., de Kreutzenberg S., Fadini G.P. Endothelial dysfunction in diabetes: the role of reparatory mechanisms. Diabetes Care 2011; 34 Suppl 2: S285-S290, https://doi. org/10.2337/dc11-s239.
- 41. Sommerstein R., Kochen M.M., Messerli F.H., Grani C. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): do angiotensin-converting enzyme inhibitors/ angiotensin receptor blockers have a biphasic effect? J Am Heart Assoc 2020; 9: e016509, https://doi.org/10.1161/JAHA.120.016509.

- **42.** Chen T., Dai Z., Mo P., Li X., Ma Z., Song S., Chen X., Luo M., Liang K., Gao S., Zhang Y., Deng L., Xiong Y. Clinical characteristics and outcomes of older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China (2019): a single-centered, retrospective study. *The Author(s)* 2020; glaa089, https://doi.org/10.1093/gerona/glaa089.
- **43.** Monteleone G., Sarzi-Puttini P.C., Ardizzone S. Preventing COVID-19-induced pneumonia with anticytokine therapy. *Lancet Rheumatol* 2020; 2(5): e255-e256, https://doi.org/10.1016/S26659913(20)30092-8.
- **44.** Thompson B.T., Chambers R.C., Liu K. D. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2017; 377(6): 562–572, https://doi.org/10.1056/NEJMra1608077.
- **45.** Gattinoni L., Coppola S., Cressoni M., Busana M., Rossi S., Chiumello D. COVID-19 does not lead to a "typical" acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201(10): 1299–1300, https://doi.org/10.1164/rccm.202003–0817LE.
- **46.** Hawiger J. Heartfelt sepsis: microvascular injury due to genomic storm. *Kardiol Pol* 2018; 76(8): 1203–1216, https://doi.org/10.5603/KP.a2018.0146.
- **47.** Inagawa R., Okada H., Takemura G., Suzuki K., Takada C., Yano H., Ando Y., Usui T., Hotta Y., Miyazaki N., Tsujimoto A., Zaikokuji R., Matsumoto A., Kawaguchi T., Doi T., Yoshida T., Yoshida S., Kumada K., Ushikoshi H., Toyoda I., Ogura S. Ultrastructural alteration of pulmonary capillary endothelial glycocalyx during endotoxemia. *Chest* 2018; 154(2): 317–325, https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.03.003.
- **48.** Matthay M.A., Zemans R.L., Zimmerman G.A., Arabi Y.M., Beitler J.R., Mercat A., Herridge M., Randolph A.G., Calfee C.S. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2019; 5(1): 18, https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0.
- **49.** Katira B.H., Engelberts D., Otulakowski G., Giesinger R.E., Yoshida T., Post M., Kuebler W.M., Connelly K.A., Kavanagh B.P. Abrupt deflation after sustained inflation causes lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198(9): 1165–1176, https://doi.org/10.1164/rccm.201801–01780C.
- **50.** Goligorsky M.S., Sun D. Glycocalyx in endotoxemia and sepsis. *Am J Pathol* 2020; 190(4): 791–798, https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2019.06.017.
- **51.** Chen J., Wang X., Zhang S., Liu B., Wu X., Wang Y., Wang X., Yang M., Sun J., Xie Y. Findings of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients. *Lancet* 2020.
- **52.** Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M., Colombo S., Landoni G., Ruggeri A., Peccatori J., D'Angelo A., De Cobelli F., Rovere-Querini P., Tresoldi M., Dagna L., Zangrillo A. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit Care Resusc* 2020; 22(2): 95–97.
- **53.** Marini J.J., Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA* 2020; https://doi.org/10.1001/jama.2020.6825.
- **54.** Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A., Cereda D., Coluccello A., Foti G., Fumagalli R., Iotti G., Latronico N., Lorini L., Merler S., Natalini G., Piatti A., Ranieri M.V., Scandroglio A.M., Storti E., Cecconi M., Pesenti A.; COVID-19 Lombardy ICU Network, Nailescu A., Corona A., Zangrillo A., Protti A., Albertin A., Forastieri Molinari A., Lombardo A., Pezzi A., Benini A., Scandroglio A.M.,

- Malara A., Castelli A., Coluccello A., Micucci A., Pesenti A., Sala A., Alborghetti A., Antonini B., Capra C., Troiano C., Roscitano C., Radrizzani D., Chiumello D., Coppini D., Guzzon D., Costantini E., Malpetti E., Zoia E., Catena E., Agosteo E., Barbara E., Beretta E., Boselli E., Storti E., Harizay F., Della Mura F., Lorini F.L., Donato Sigurtà F., Marino F., Mojoli F., Rasulo F., Grasselli G., Casella G., De Filippi G., Castelli G., Aldegheri G., Gallioli G., Lotti G., Albano G., Landoni G., Marino G., Vitale G., Battista Perego G., Evasi G., Citerio G., Foti G., Natalini G., Merli G., Sforzini I., Bianciardi L., Carnevale L., Grazioli L., Cabrini L., Guatteri L., Salvi L., Dei Poli M., Galletti M., Gemma M., Ranucci M., Riccio M., Borelli M., Zambon M., Subert M., Cecconi M., Mazzoni M.G., Raimondi M., Panigada M., Belliato M., Bronzini N., Latronico N., Petrucci N., Belgiorno N., Tagliabue P., Cortellazzi P., Gnesin P., Grosso P., Gritti P., Perazzo P., Severgnini P., Ruggeri P., Sebastiano P., Covello R.D., Fernandez-Olmos R., Fumagalli R., Keim R., Rona R., Valsecchi R., Cattaneo S., Colombo S., Cirri S., Bonazzi S., Greco S., Muttini S., Langer T., Alaimo V., Viola U. COVID-19 Lombardy ICU Network. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy. JAMA 2020; 323(16): 1574-1581, https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394.
- **55.** Gattinoni L., Chiumello D., Caironi P., Busana M., Romitti F., Brazzi L., Camporota L. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; 46(6): 1099–1102, https://doi.org/10.1007/s00134-020-06033-2.
- **56.** Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020; 395(10229): 1054–1062, https://doi.org/10.1016/S0140–6736(20)30566–3.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- О.В. Военнов, д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, старший научный сотрудник Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- В.И. Загреков, д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, зав. отделения анестезиологии и реаниматологии НИИТО Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Г.А. Бояринов,** д. м. н., зав. кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **В.А. Гераськин,** к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реанимации и неотложной медицинской помощи ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; **Л.В. Бояринова,** д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследова-

тельский медицинский университет» Минздрава России.

**Для контактов:** Военнов Олег Вячеславович, e-mail: ovoennov@yandex.ru

## КАРПАЛЬНЫЙ ТУННЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ (КРАТКИЙ ОБЗОР)

УДК 616–00 14.01.11 — нервные болезни, 14.01.18 — нейрохирургия Поступила 07.05.2020 г.

#### А.В. Яриков<sup>1, 2</sup>, А.В. Туткин<sup>2</sup>, А.А. Бояршинов<sup>3</sup>, А.П. Фраерман<sup>1, 3</sup>, О.А. Перльмуттер<sup>1, 3</sup>

<sup>1</sup>ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39», Нижний Новгород;

<sup>э</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Карпальный туннельный синдром в настоящее время является самой частой формой туннельной невропатии. Описаны этиопатогенез, клиническая картина карпального туннельного синдрома. Разобраны сложности диагностики этой патологии, представлены современные методы лечения.

**Ключевые слова:** туннельные невропатии; синдром запястного канала; карпальный туннельный синдром; срединный нерв; синдром карпального канала.

## CARPAL TUNNEL SYNDROME: CLINIC, DIAGNOSIS AND MODERN APPROACHES TO TREATMENT (BRIEF REVIEW)

#### Yarikov A.V.<sup>1,2</sup>, Tutkin A.V.<sup>2</sup>, Boyarshinov A. A.<sup>3</sup>, Fraerman A. P. <sup>1,3</sup>, Perlmutter O. A.<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>"Volga Regional Medical Center" FMBA of Russia, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup> City Clinical Hospital № 39, Nizhny Novgorod;

<sup>3</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Carpal tunnel syndrome is currently the most common form of tunnel neuropathy. The article details the history of studying and surgical treatment of carpal tunnel syndrome. The difficulties of diagnosing this pathology are analyzed, the modern treatment methods are presented.

**Key words:** tunnel neuropathy; carpal tunnel syndrome; median nerve syndrome.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

В настоящее время известно более 30 форм туннельных невропатий, и они составляют 23–40% всех заболеваний периферической нервной системы [1–3]. Туннельный синдром является мононевропатией, обусловленной сдавливанием периферического нерва в местах прохождения его через замкнутое пространство (анатомический туннель) [4–6]. Стенки туннеля — естественные анатомические структуры, и в норме через туннель свободно проходят периферические нервы и сосуды [7]. Карпальный туннельный синдром (КТС) — это мононевропатия срединного нерва (СН) в результате его сдавливания под поперечной связкой запястья [8, 9].

Посттравматический КТС описан впервые J. Paget в 1854 г. [10–12]. В 1913 г. неврологи во Франции Р. Магіе и С. Foix предположили возможность возникновения КТС и предприняли первые попытки его успешного лечения [4, 13]. В 1933 г. J.R. Lermonth произвел первое рассечение запястной связки с целью декомпрессии СН и описал регресс неврологической симптоматики после операции [11]. В 1938 г. F.P. Moersch изучил случаи КТС нетравматического характера [7].

Нередко заболевание протекает билатерально с преимущественным поражением доминантной руки [14].

По данным Фалена, 58% пациентов страдают КТС в возрасте 30–60 лет [11, 15–17]. Распространенность КТС составляет 150–276 на 100 тыс. населения, а заболеваемость среди женщин в 3–6 раз выше [1, 7, 18, 19]. Так, КТС в США встречается у 5–6% общей популяции, в Великобритании — у 7–19% [10]. Эта компрессионно-ишемическая невропатия имеет широкое распространение и составляет около 50–90% всех туннельных невропатий [5, 8, 11, 20].

#### этиология

Срединный нерв относится к смешанным нервам, в состав которых входят двигательные, чувствительные и вегетативные волокна [4, 21].

Факторами риска возникновения КТС в зависимости от этиологии представляются следующие:

1. Травма [10, 11, 19, 22]: острая (сопровождаемая местным отеком, переломом костей, растяжением сухожилия или гематомой) и хроническая (длительное положение в сгибании или разгибании в кистевом суставе, воздействие вибрации, длительное напряжение мышц-сгибателей).

Карпальный туннельный синдром № 3 (64) 2020 27

- 2. Заболевания и состояния, сопровождающиеся отеками верхних конечностей (почечная недостаточность, беременность и ожирение) [2, 7, 10].
- 3. Заболевания, сопровождающиеся изменениями в суставах, костной ткани, мышцах и сухожилиях (ревматоидный артрит, ревматизм, подагра, ожирение, гипотиреоз, системная склеродермия); описаны случаи развития КТС при тендовагинитах abductor pollicis longus и extensor pollicis brevis болезнь де Кервена [23, 24].
- 4. Метаболические нарушения. При сахарном диабете из-за накопления сорбитола в аксонах повышается осмотическое давление с постепенным развитием отека СН. Из-за присоединения к патологическому процессу отека сухожилий карпального канала (КК) развивается синдром двойного сдавливания (double crush syndrome). Данный механизм объясняет повышение частоты КТС при сахарном диабете (31%). КТС часто верифицируется у лиц с эндокринными и метаболическими заболеваниями (сахарный диабет, акромегалия, гипотиреоз, ожирение, прием препаратов на основе эстрогенов) [10, 14, 16].
- 5. Объемные образования, в основном опухоли самого СН (нейрофиброма и шваннома), хотя не исключаются и иные образования вне СН (гемангиома, липома), которые также могут способствовать формированию КТС [24, 25].

По мнению некоторых исследователей, немалую роль в развитии КТС играет наследственность. В литературе представлены случаи поражения отдельных нервов конечностей и черепных нервов в 5 поколениях одной семьи, подтвержденные данными электронейромиографии (ЭНМГ) [7, 20]. Возможно, эти наблюдения обусловлены генетическим нарушением соотношения между диаметрами срединного нерва и самого карпального канала [9, 17]. Наличия лишь наследственного предрасполагающего фактора недостаточно для развития КТС.

Медицинские факторы риска развития КТС можно подразделить на 4 категории [22]:

внешние, которые увеличивают объем КК по обе стороны от СН. Включают в себя обстоятельства, вызывающие отек мягких тканей в КК (беременность, менопауза, ожирение, почечная недостаточность, гипотиреоз, использование оральных контрацептивов и застойная сердечная недостаточность);

внутренние, которые увеличивают объем внутри КК (опухоли СН, мягких тканей, сухожилий);

внешние, изменяющие контур КК (травмы, развитие посттравматических артрозов и деформаций);

невропатические (сахарный диабет, алкоголизм, авитаминоз и воздействие токсических препаратов).

#### ПАТОГЕНЕЗ

Нормальное давление в КК регистрируется в диапазоне 2-10 мм рт.ст. В карпальном канале изменение положения кисти может привести к резкому колебанию давления жидкости. Таким образом, раз-

гибание увеличивает давление более чем в 10 раз по сравнению с исходным уровнем, в то время как сгибание кисти дает восьмикратный подъем давления [22]. Было обнаружено, что кровоснабжение в СН нарушается, когда давление в КК превышает 20–30 мм рт.ст. Как сказано выше, основной причиной туннельного синдрома является нарушение соотношения между диаметрами СН и КК, из-за чего развиваются следующие патогенетические механизмы [26–28]:

отек CH из-за его прямого сдавливания содержимым КК и уплотненной поперечной связкой;

развитие венозного застоя в результате сдавливания сопровождающей вены нерва; такой застой — важный фактор, приводящий в конечном счете к отеку CH;

ишемия СН из-за сдавливания сопровождающих артерий самого нерва.

Дистрофические изменения СН в местах его компрессии начинаются с демиелинизации нервных проводников [29]. Из-за повреждения миелиновых оболочек снижается скорость проведения импульсов по СН на уровне КК и постепенно развивается неврологическая симптоматика. Изменение в аксонах (аксонопатия) имеет вторичный характер и формируется на фоне отека и гипоксии СН, приводящих к нарушению антеградного и ретроградного транспорта белков по СН [2, 7].

#### КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Согласно классификации R. Szabo выделяют 3 стадии КТС [30, 31]:

1-я стадия. Кратковременные эпизоды ишемии CH вызывают периодические боли и парестезии в зоне его иннервации.

2-я стадия. Наблюдаются постоянные парестезии и чувство «покалывания», соответствующие нарушенной микроциркуляции СН, сопряженные с интрафасцикулярным отеком. ЭНМГ обычно выявляет нарушенную нервную проводимость.

3-я стадия. Чувствительная и двигательная функции постоянно нарушены, наблюдается гипотрофия и атрофия мышц тенара. По ЭНМГ процессы демиелинизации и аксональной дегенерации вторичны по отношению к продолжающемуся эндоневральному отеку.

КТС представлен следующими группами клинических симптомов [1, 7, 12, 18]:

- 1) чувствительными расстройствами в виде онемения и парестезий в зоне иннервации СН на кисти, особенно усиливающихся в ночное время или после пробуждения, невропатические боли;
- 2) двигательными расстройствами в виде парезов I-III пальцев кисти;
  - 3) атрофией мышц возвышения І пальца;
- 4) вегетативными нарушениями в виде отека пальцев и кистей, трофических изменений кожи, ногтей, изменения цвета кожи.

Вначале симптомы имеют преходящий характер и развиваются кратковременно при выполнении

некоторых действий, сопровождающихся повышением внутрикарпального давления (вождение автомобиля, удержание предмета, рисование, работа за компьютером) [32, 33]. При прекращении этих действий ощущение онемения проходит или ослабевает [11, 34]. Со временем такие явления учащаются, постепенно приобретают постоянный характер. В 73% случаев ночные боли в пальцах нарушают сон пациентов, а в 17% вынуждают сменить род деятельности из-за прогрессирования симптоматики [15, 35].

#### **ДИАГНОСТИКА**

В диагностике КТС и определении тяжести заболевания в настоящее время помогают шкалы и опросники. Наиболее информативными являются Бостонский опросник (Boston Carpal Tunnel Questionnaire, BTCQ), Опросник исходов и неспособности руки и кисти (Disability of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure, DASH), Опросник Лондонской больницы Мидлсекс (Middlesex Hospital Questionnaire, MHQ) и шкала функциональных нарушений кисти (Functional Severity Scale, FSS) [1, 36]. Использование перечисленных шкал направлено на оценку степени тяжести клинических проявлений и функциональных расстройств у пациента с КТС [37, 38]. Опросники заполняются пациентом самостоятельно и достаточно удобны для интерпретации лечащим врачом. Наиболее применяемый из них — BCTQ.

Причиной диагностических ошибок и несвоевременной постановки диагноза КТС является недостаточная осведомленность врачей первичного звена по данному вопросу [24]. Для диагностики КТС применяются простые провокационные клинические тесты:

Тест Тинеля: перкуссия неврологическим молоточком над местом прохождения СН вызывает ощущение покалывания, парестезии и боли в зоне иннервации СН. Чувствительность данного теста составляет 20–73%, специфичность 30–94% [7, 20, 39].

Тест Фалена: сжатие кисти в кулак на 30–60 с. приводит к воспроизведению боли и покалывания. Чувствительность теста составляет 67–83%, специфичность 40–98% [39–41].

Тест Гиллета–Уилсона: раздувание манжетки при измерении АД на предплечье на 30–60 с приводит к воспроизведению симптомов КТС [28].

Тест Дюркана: пальцевая компрессия области КК. Данный тест обладает специфичностью 87–91% и чувствительностью 87–95% в диагностике КТС [29].

Оппозиционная проба: при выраженной слабости тенара пациент не может соединить I и V пальцы [21, 42].

Тест Голобородько: пациент напротив врача, рука пациента держится ладонью кверху, І палец руки врача кладется на возвышение мышц тенара, ІІ палец врача упирается во ІІ пястную кость пациента, І палец другой руки врача упирается в возвышение

мышц гипотенара, II палец руки врача упирается в IV пястную кость пациента; делается одновременно «разваливающее» движение, натягивающее поперечную связку запястья и кратковременно увеличивающее площадь поперечного сечения КК, при этом на несколько минут наблюдается снижение интенсивности проявлений симптомов КТС [30].

Элевационная проба (или тест поднятых рук): верхние конечности приподнимаются вверх и при удерживании их в данном положении в течение 60 с при появлении чувствительных расстройств проба считается положительной.

Симптом «встряхивания». Пациенты сообщают, что, проснувшись ночью от боли и чувства онемения в руке, он непроизвольно разминает и встряхивает кисть до облегчения симптомов. Специфичность данного симптома составляет 93,2%, а чувствительность — 95,9% [43].

Некоторые авторы высказывают сомнения в диагностической ценности этих тестов, так как результат тестирования по Тинелю является положительным у 6–45% здоровых людей, а по Фалену — у 25% [42]. Надо помнить, что показатели чувствительности и специфичности вышеуказанных тестов существенно повышаются с учетом длительного анамнеза и тяжести КТС [17]. Вышеописанные провокационные тесты достаточно просты и не требуют дополнительных затрат. Самыми применяемыми в клинической практике являются тесты Тинеля, Фалена и Дюркана, которые наиболее чувствительны и специфичны.

Еще одним диагностическим критерием считается инъекция глюкокортикостероида в область КК с последующей положительной динамикой субъективной симптоматики [23, 32].

Золотым стандартом инструментальной диагностики служит ЭНМГ, позволяющая не только объективно исследовать нервы, но и оценить прогноз заболевания и степень тяжести КТС [9, 13, 18, 40]. Наиболее информативными с клинической точки зрения являются показатели амплитуды М-ответа и скорости проведения импульса по СН [44, 45].

Кроме того, в дифференциальной диагностике КТС активно применяется МРТ как объективный метод определения степени морфологических изменений в КК [23]. Однако с помощью МРТ оценить тяжесть клинического течения КТС или состояние СН в динамике весьма сложно [7].

Морфологические изменения (дифференцировка пучковой структуры, изменение эхоструктуры и деформацию нерва) срединного нерва в КК можно оценить с помощью не только МРТ, но и УЗИ. Показатели УЗИ, коррелирующие с высоким риском развития КТС: увеличение площади поперечного сечения СН на уровне гороховидной кости (дистальная складка запястья) >9,8 мм², уплощение нерва на уровне входа в КК и изменение его эхоструктуры [25, 36, 46]. Чувствительность УЗИ как метода диагностики КТС составляет 70–88%, специфичность 57–97%. ЭНМГ обладает большей чув-

ствительностью в сравнении с УЗИ при диагностике КТС, так как позволяет оценить функциональное состояние срединного нерва [44].

Опрос, проведенный среди членов Американской ассоциации кистевых хирургов (American Society for Surgery of the Hand), показал, что 72% врачей считают достаточным для верификации КТС и планирования лечения классический набор жалоб и положительный эффект от инъекции кортизона в карпальном канале [32, 47].

Дифференциальную диагностику КТС проводят с шейной радикулопатией, миелопатией, сирингомиелией, стенозирующим лигаментитом пальцев кисти (или болезнью Нотта), синдромом выходного отверстия грудной клетки, синдромом де Кервена, синдромом круглого пронатора, синдромом кубитального канала, рефлекторной симпатической дистрофией, теносиновитом любой из связок сгибателей, диабетической полинейропатией, рассеянным склерозом, артритами лучезапястного и локтевого суставов [1, 7, 48].

#### **ЛЕЧЕНИЕ**

Первая научная публикация об успешном применении консервативных методов в лечении КТС появилась в 1951 г. Они оказались эффективным в 75% случаев. Их назначение считают обязательным до принятия решения о нейрохирургическом лечении [7, 32]. Консервативная терапия рекомендуется пациентам с легкой степенью заболевания (І ст. по R. Szabo), преимущественно в первые 6 мес от дебюта симптомов [17, 43].

Терапия КТС должна быть в первую очередь направлена на снятие патогенетического фактора и терапию заболевания, способствующего его развитию [3, 49]. Показано применение противовоспалительных препаратов, витаминов (группы В и Е), препаратов, улучшающих нервную проводимость (ипидакрин, прозерин), метаболической (тиоктовая кислота) и сосудистой (этилметилгидроксипиридина сукцинат, пентоксифиллин) терапии [7, 24, 37]. Пероральный прием преднизона 20 мг в сутки улучшает симптомы и функции пациента по сравнению с плацебо, причем его эффект длится в среднем 8 недель [22, 50].

Также используют физиотерапевтические процедуры, электростимуляцию, периневральные инъекции кортикостероидов в КК, ограничение нагрузки на область лучезапястного сустава, кинезиотейпирование, йогу и применение иммобилизирующих средств (ортезы, бандажи) [17, 41, 42]. Обычно рекомендуется фиксировать кисть в период ночного сна на протяжении 6 нед, однако имеются исследования, которые показывают большую продуктивность при ношении ортеза и в дневное время [51]. Применение мягкого ортеза при КТС уступает по эффективности полужесткому и может быть рассмотрено как альтернатива ему [50]. По данным одного рандомизированного клинического исследования (2013 г.) отмечается достоверное снижение боле-

вого синдрома и улучшение функциональных показателей кисти при ношении ортеза по сравнению с плацебо (уровень доказательности A) [52].

По данным обзора Cochrane, применение других пероральных средств (нестероидные противовоспалительные препараты, диуретики, витамины группы В, габапентиноиды), физиолечения, мануальной терапии, акупунктуры, магнитотерапии не отличалось от плацебо [51]. Эффективность консервативных методов терапии у пациентов с КТС по данным современных систематических обзоров [53, 54]:

- 1. Высокий или средний уровни доказательности: блокады с кортистероидами, пероральный прием глюкокортистероидов, использование ортезов.
- 2. Низкий уровень доказательности или противоречивые данные: нестероидные противовоспалительные препараты, габапентиноиды, ультразвук, лазер, йога.
- 3. Неэффективны: диуретики, витамин В6, магнитотерапия, ЛФК, хиропрактика, массаж.

Кортикостероидные инъекции демонстрируют хороший эффект в раннем периоде, а отдаленные результаты вариабельны [32]. Р. Blazar (2015) отметили хороший клинический эффект от одной инъекции 10 мг триамцинолона или 4 мг дексаметазона у 79% пациентов в течение 6 нед, у 53 и 31% — через 6 и 12 мес соответственно [55]. М. Berger (2013) описывают хороший эффект от одной инъекции у 30 лиц из 120; 11 человек потребовали второй инъекции, 5 больных — третьей. При этом 52% лиц отмечали хороший клинический результат в течение 12 мес наблюдения [56]. Предикторами неэффективности стероидной инъекции представляются сахарный диабет, возраст более 50 лет и выраженность клинической симптоматики [32].

Назвать точное число необходимых инъекций и сроки их проведения довольно сложно, так как все зависит от длительности эффекта процедуры у каждого конкретного пациента. В связи с риском развития спаечного процесса в КК многие клиницисты проводят не более 3 блокад с интервалом 2-3 мес. Инъекции кортикостероидов уменьшают воспаление и отек сухожилий в КК, однако они имеют негативное влияние как на теноциты (уменьшение синтеза коллагена и протеогликана, что в свою очередь ведет к дегенерации сухожилия), так и на сам срединный нерв (вызывает аксональную дегенерацию) [55]. После консервативного лечения существует 80% вероятность того, что симптомы повторятся у этих пациентов в течение 12 мес [22].

Открытая декомпрессия при КТС описана в 1924 г. Н. Galloway, и с 1950 г. стала широко применяться благодаря Фалену. Хирургическое вмешательство состоит в рассечении поперечной связки и освобождении СН от спаечного процесса (см. рисунок).

Эффективность хирургического вмешательства составляет 70–90% [17, 48]. Рецидив КТС после оперативного рассечения поперечной связки может

быть обусловлен прорастанием периневрального фиброза, прогрессированием тендосиновита или рецидивом фиброзного прорастания самой поперечной связки.

Выделяют 3 варианта декомпрессии СН при КТС: открытая, из мини-доступа и эндоскопическая [32, 33]. Сегодня в лечении КТС успешно применяются эндоскопические методы [7]. В мета-анализе, проведенном Е.Т. Sayegh и R.J. Strauch в 2015 г., описываются идентичные результаты открытой и эндоскопической декомпрессии в отдаленном периоде, однако эндоскопическая технология позволяет больным раньше возвращаться к труду. Следует отметить, что исследователи описывают низкие риски образования болезненного послеоперационного рубца и высокий риск повреждения СН при выполнении эндоскопической операции [57].

А.В. Байтингер с соавт. в 2018 г. представили результаты лечения 60 пациентов с КТС, имеющих II стадию заболевания по R. Szabo и признаки компрессии СН в карпальном канале по данным ЭНМГ. В зависимости от способа выполнения декомпрессии (открытая или эндоскопическая) лица были распределены на две группы по 30 человек. Открытая и эндоскопическая декомпрессии СН в КК в раннем послеоперационном периоде одинаково эффективны в плане снижения уровня невропатической боли и восстановления функции кисти. Однако эндоскопическая декомпрессия ввиду малой травматичности легче переносится больными, требует приема меньшего количества обезболивающих лекарственных средств и позволяет пациентам раньше вернуться к трудовой деятельности [38].

В послеоперационном периоде пациентам целесообразно носить полужесткий лучезапястный ортез до полного заживления раны [37].

В настоящее время выявлены предикторы менее эффективных результатов лечения КТС: пожилой возраст пациентов (более 60 лет), наличие постоянного онемения в кисти, атрофия мышц тенара, наличие у пациента сахарного диабета, длительное течение заболевания (более 12 мес), развитие КТС из-за профессиональной деятельности, высокий показатель по шкале FSS до нейрохирургического вмешательства [8, 17, 40].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Карпальный туннельный синдром — одна из самых распространенных туннельных невропатий верхних конечностей. Сбор жалоб и анамнеза, применение клинических провокационных тестов, анкетирование, неврологический осмотр дают возможность верифицировать КТС. Для подтверждения диагноза применяют инструментальные методы обследования (УЗИ, электронейромиография, МРТ). Первоначальное лечение всегда консервативное: коррекция факторов риска, модификация образа жизни, медикаментозная терапия, ортезирование и проведение блокад. Методики лечения карпального туннельного синдрома должны быть основаны на принципе дока-



Открытая декомпрессия срединного нерва: стрелкой указан срединный нерв, скальпелем рассекается поперечная связка запястья

зательной медицины. При неэффективности консервативных методов больному должно быть предложено хирургическое лечение. Способ хирургической декомпрессии срединного нерва (открытый, из мини-доступа и эндоскопический) достоверно не влияет на результаты лечения в отдаленном периоде.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликт интересов отсутствует.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Вершинин А.В., Гуща А.О., Арестов С.О., Низаметдинова Д.М. Метод хирургического лечения карпального туннельного синдрома с применением эндоскопического контроля и электрофизиологического мониторинга. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2017; 11(3): 41–46. Vershinin A.V., Guscha A.O., Arestov S.O., Nizametdinova D. M. Surgical treatment of the carpal tunnel syndrome using endoscopic and electrophysiological monitoring. Annaly klinicheskoj i jeksperimental'noj nevrologii 2017; 11(3): 41–46.
- 2. Никитин С.С., Маслак А.А., Куренков А.Л., Савицкая Н.Г., Приписнова С.Г. Особенности диагностики синдрома карпального канала с помощью электромиографии и ультразвукового исследования. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2013; 7(4): 20–26. Nikitin S.S., Maslak A.A., Kurenkov A.L., Savitskaya N.G., Pripisnova S.G. Electromyography and ultrasound studies in the diagnostics of carpal tunnel syndrome. Annaly klinicheskoj i jeksperimental'noj nevrologii 2013; 7(4): 20–26.
- **3.** Аль-Замиль М. Kh. Карпальный синдром. *Клиническая неврология* 2008; 1: 41–45. Al'-Zamil' M. H. Carpal syndrome. *Klinicheskaja nevrologija* 2008; 1: 41–45.
- 4. Байтингер А.В. Опыт применения эндоскопической декомпрессии срединного нерва в карпальном канале. В сборнике: Современные технологии лечения пациентов с травмой опорно-двигательного аппарата и центральной нервной системы. Сборник статей научно-практической конференции. Отв. ред. Т.Г. Рукша. КрасГМУ; 2019; 34–38. Baytinger A.V. Opyt primenenija jendoskopicheskoj dekompressii sredinnogo nerva v

karpal'nom kanale. V sbornike: Sovremennye tehnologii lechenija pacientov s travmoj oporno-dvigatel'nogo apparata i central'noj nervnoj sistemy. Sbornik statej nauchno-prakticheskoj konferencii [Experience of using endoscopic decompression of the median nerve in the carpal canal. In: Modern technologies for the treatment of patients with trauma of the musculoskeletal system and the central nervous system. Collection of articles of the scientific and practical conference]. Edited by T. G. Ruksha. KrasGMU; 2019; 34–38.

- **5.** Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Белова Н.В., Чечеткин А.О., Гуща А.О., Гатина Г.А., Полехина Н.В., Бундхун П., Ашрафов В. М. Валидация Бостонского опросника по оценке карпального туннельного синдрома (BOSTON CARPAL TUNNEL QUESTIONNAIRE) в России. *Нервно-мышечные болезни* 2018;8(1): 38–45. Yusupova D.G., Suponeva N.A., Zimin A.A., Zaytsev A.B., Belova N.V., Chechetkin A.O., Gushcha A.O., Gatina G.A., Polekhina N.V., Bundkhun P., Ashrafov V.M. Validation of the Boston carpal tunnel syndrome questionnaire (BOSTON CARPAL TUNNEL QUESTIONNAIRE) in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni* 2018; 8(1): 38–45.
- 6. Строков И.А., Головачева В.А., Вуйцик Н.Б., Мершина Е.А., Фарафонтов А.В., Филиппова И.Б., Синицын В.Е., Кунцевич Г.И., Евзиков Г.Ю., Суслина З.А., Яхно Н.Н. Синдром запястного канала в послеродовом периоде. Неврологический журнал 2013; 18(3): 43–50. Strokov I.A., Golovacheva V.A., Vuytsik N.B., Mershina E.A., Farafontov A.V., Filippova I.B., Sinitsyn V.E., Kuntsevich G.I., Evzikov G. Yu., Suslina Z.A., Yakhno N.N. Carpal tunnel syndrome in the postpartum period. Nevrologicheskij zhurnal 2013; 18(3): 43–50.
- 7. Байтингер А.В., Черданцев Д.В. Синдром карпального канала: современное состояние вопроса. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии 2018; 65(2): 12–18. Baytinger A.V., Cherdantsev D.V. Carpal tunnel syndrome: state of the art. Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoj hirurgii 2018; 65(2): 12–18.
- **8.** Ренц Н.А., Булгаков О.П., Шпилевой В.В., Шпилевая Н.А., Булгаков И.О. Наш опыт хирургического лечения компрессионных нейропатий. *Гений ортопедии* 2010; 1: 68–70. Rents N.A., Bulgakov O.P., Shpilevoy V.V., Shpilevaya N.A., Bulgakov I.O. Our experience of surgical treatment of compression nuropathies. *Genij ortopedii* 2010; 1: 68–70.
- **9.** Гильвег А.С., Парфенов В.А., Евзиков Г.Ю. Ближайшие и отдаленные результаты декомпрессии срединного нерва при синдроме запястного канала. *Неврология*, *нейропсихиатрия*, *психосоматика* 2018; 10(3): 79–85. Gilveg A.S., Parfenov V.A., Evzikov G. Yu. Median nerve decompression in carpal tunnel syndrome: short- and long-term results. *Nevrologija*, *nejropsihiatrija*, *psihosomatika* 2018; 10(3): 79–85.
- **10.** Савицкая Н.Г., Павлов Э.В., Щербакова Н.И., Янкевич Д.С. Электронейромиография в диагностике запястного туннельного синдрома. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2011; 5(2): 40–45. Savitskaya N.G., Pavlov E.V., Scherbakova N.I., Yankevich D.S. Electroneuromyography in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. Annaly klinicheskoj i jeksperimental'noj nevrologii 2011; 5(2): 40–45.
- **11.** Гильвег А.С., Парфенов В.А. Синдром запястного канала в пожилом возрасте. *Доктор.Ру* 2017; 130(1): 30–34. Gilveg A.S., Parfenov V.A. Carpal tunnel syndrome in the elderly. *Doktor.Ru* 2017; 130(1): 30–34.
- **12.** Newington L., Harris E.C., Walker-Bone K. Carpal tunnel syndrome and work. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015; 29(3): 440–453, https://doi.org/10.1016/j.berh.2015.04.026.
- **13.** Демин Ю.В., Скрябин В.В., Суслов С.А., Третьяков Д.А. Предварительные результаты наблюдения за больными с компрессионно-ишемическими невропатиями. *Уральский медицинский журнал* 2007; 1: 59–66. Demin Yu.V., Skryabin V.V., Suslov S.A., Tret'yakov D.A. Pre-

liminary results of observation of patients with compression-ischemic neuropathies. *Ural'skij medicinskij zhurnal* 2007; 1: 59–66.

- **14.** Юсупова Д.Г., Супонева Н.А., Зимин А.А., Зайцев А.Б., Веплеtt М., Белова Н.В., Чечеткин А.О., Гуща А.О., Гатина Г.А., Полехина Н.В., Бундхун П., Ашрафов В.М., Пирадов М.А. Валидация Лидской шкалы оценки нейропатической боли (LANSS) в России. *Нервномышечные болезни* 2018;8(3): 43–50. Yusupova D.G., Suponeva N.A., Zimin A.A., Zaytsev A.B., Bennett M., Belova N.V., Chechetkin A.O., Gushcha A.O., Gatina G.A., Polekhina N.V., Bundkhun P., Ashrafov V.M., Piradov M.A. Validation of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs pain scale (LANSS) in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni* 2018;8(3): 43–50.
- **15.** Гильвег А.С., Парфенов В.А., Евзиков Г.Ю. Компрессионная невропатия срединного нерва у пациентов пожилого и старческого возраста: диагноз и ошибки диагностики. *Клиническая геронтология* 2017; 23(7–8): 3–10. Gilveg A.S., Parfenov V.A., Evzikov G. Yu. Compression neuropathy of the median nerve in elderly and senile patients: diagnosis and diagnostic errors. *Klinicheskaja gerontologija* 2017; 23(7–8): 3–10.
- **16.** Гильвег А.С., Парфенов В.А. Оценка динамики болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде у пациентов с хирургическим лечением синдрома запястного канала. *Российский журнал боли* 2017; 52(1): 62. Gil'veg A.S., Parfenov V.A. Assessment of the dynamics of pain syndrome in the early postoperative period in patients with surgical treatment of carpal tunnel syndrome. *Rossijskij zhurnal boli* 2017; 52(1): 62.
- **17.** Szabo R.M., Madison M. Carpal tunnel syndrome. *Orthop Clin North Am* 1992; 23(1): 103–109.
- **18.** Вуйцик Н. Б., Арестов С.О. Новые аспекты ультразвуковой диагностики, пред-, интра-и послеоперационного навигационного контроля запястного туннельного синдрома. Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии Минздрава России 2013; 2(13): 1. Vuytsik N.B., Arestov S. O. New aspects of ultrasonic diagnostics, before intra and after the operational navigating control of a carpal tunnel syndrome. Vestnik Rossijskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii Minzdrava Rossii 2013; 2(13): 1.
- **19.** Прилепская О.А., Кичерова О.А., Рейхерт Л.И. Синдром запястного канала у пациентов терминальной почечной недостаточностью, проходящие лечение программным гемодиализом: узость проблемы и широта решений. *Тюменский медицинский журнал* 2016; 18(2): 35–38. Prilepskaya O.A., Kicherova O.A., Reykhert L.I. Carpal tunnel syndrome in patients with end-stage renal disease undergoing programmed hemodialysis treatment: the narrowness of the problem and the breadth of solutions. *Tjumenskij medicinskij zhurnal* 2016; 18(2): 35–38.
- **20.** O'Connor D., Marshall S., Massy-Westropp N. Non-surgical treatment (other than steroid injection) for carpal tunnel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD003219.
- **21.** Blazar P.E., Floyd W.E. 4th, Han C.H. Rozental T.D., Earp B.E. Prognostic indicators for recurrent symptoms after a single corticosteroid injection for carpal tunnel syndrome. J Bone Joint Surg Am 2015; 97(19): 1563–1570, https://doi.org/10.2106/JBJS.N.01162..
- 22. Легздайн М.А., Храпов Ю.В., Мартынов Б.В., Гайворонский А.И., Свистов Д.В. Эндоскопическая однопортальная декомпрессия срединного нерва при синдроме запястного канала: хирургическая техника и профилактика интраоперационных осложнений. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова 2015; 7(1): 30–33. Legzdain M.A., Khrapov Yu.V., Martynov B.V., Gaivoronovsky A.I., Svistov D.V. Endoscopic single portal carpal tonnel release: operative technique and complication of complications.

Rossijskij nejrohirurgicheskij zhurnal im. professora A.L. Polenova 2015; 7(1): 30–33.

- **23.** Михайлюк И.Г., Спирин Н.Н., Сальников Е.В. Эффективность кинезиотейпирования у пациентов с начальной стадией синдрома карпального канала. *Нервно-мышечные болезни* 2016; 6(3): 28–35, https://doi.org/10.17650/2222–8721–2016–6–3–28–35. Mikhaylyuk I.G., Spirin N.N., Sal'nikov E.V. Efficacy of kinesiotaping in patients with the initial signs of carpal tunnel syndrome. *Nervno-myshechnye bolezni* 2016; 6(3): 28–35, https://doi.org/10.17650/2222–8721–2016–6–3–28–35.
- **24.** Manente G., Melchionda D., Staniscia T., D'Archivio C., Mazzone V., Macarini L. Changes in the carpal tunnel while wearing the Manu® soft hand brace: a sonographic study. *J Hand Surg Eur* 2013; 38(1): 57–60, https://doi.org/10.1177/1753193412446112.
- **25.** Genova A., Dix O., Saefan A., Thakur M., Hassan A. Carpal tunnel syndrome: a review of literature. *Cureus* 2020;12(3): 7333, https://doi.org/10.7759/cureus.7333.
- **26.** Кириллова Э. Р. Возможности ультразвукового исследования в диагностике синдрома карпального канала. *Практическая медицина* 2017; 109(8): 76–77. Kirillova E. R. Possibilities of ultrasound examination in the diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Prakticheskaja medicina* 2017; 109(8): 76–77.
- **27.** Богов А.А. мл., Масгутов Р.Ф., Ханнанова И.Г., Галлямов А.Р., Муллин Р.И., Топыркин В.Г., Ахтямов И.Ф., Богов А.А. Синдром запястного (карпального) канала. *Практическая медицина* 2014; 80(4–2): 35–40. Bogov A.A. Jr., Masgutov R.F., Khannanova I.G., Gallyamov A.R., Mullin R.I., Topyrkin V.G., Akhtyamov I.F., Bogov A.A. Carpal canal syndrome. *Prakticheskaja medicina* 2014; 80(4–2): 35–40.
- **28.** Салтыкова Г., Шток А.В. Возможности высокоразрешающего ультразвукового сканирования в диагностике состояния структур карпального канала при развитии туннельного синдрома. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2009; 4: 47–59. Saltykova G., Shtok A.V. The possibility of high-resolution ultrasound scanning in the diagnosis of carpal tunnel state structures in the development of tunnel syndrome. Ultrazvukovaja i funkcionaltraja diagnostika 2009; 4: 47–59.
- **29.** Berger M., Vermeulen M., Koelman J.H. van Schaik I.N., Roos Y.B. The long-term follow-up of treatment with corticosteroid injections in patients with carpal tunnel syndrome. When are multiple injections indicated? *J Hand Surg Eur* 2013; 38(6): 634–639, https://doi.org/10.1177/1753193412469580.
- **30.** Гильвег А.С., Парфенов В.А., Евзиков Г.Ю. Проблемы диагностики и лечения компрессионной нейропатии срединного нерва: анализ типичной врачебной практики. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2018; 118(11): 30–34. Gil'veg A.S., Parfenov V.A., Evzikov G. Yu. Problems of diagnosis and treatment of median nerve compression neuropathy: analysis of typical medical practice. Zhurnal nevrologii i psihiatrii im. S. S. Korsakova 2018; 118(11): 30–34.
- **31.** Гильвег А.С., Парфенов В.А., Евзиков Г. Ю. Вопросы диагностики и лечения синдрома запястного канала. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2019; 11(S1): 46–51, https://doi.org/10.14412/2074–2711–2019–25-46–51. Gilveg A.S., Parfenov V.A., Evzikov G. Yu. Carpal tunnel syndrome: issues of diagnosis and treatment. *Nevrologija, nejropsihiatrija, psihosomatika* 2019; 11(2S): 46–51, https://doi.org/10.14412/2074–2711–2019–25-46–51.
- **32.** Sayegh E.T., Strauch R.J. Open versus endoscopic carpal tunnel release: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Orthop Relat Res* 2015; 473(3): 1120–1132, https://doi.org/10.1007/s11999–014–3835-z.

- **33.** Байтингер А.В., Черданцев Д.В., Перельмутер В.М., Ибраев М. М. Клиническая анатомия карпального канала при первичной компрессии срединного нерва (карпальный синдром). Вопросы реконструктивной и пластической хирургии 2018; 21(67): 5–12. Baytinger A.V., Cherdantsev D.V., Perel'muter V.M., Ibraev M.M. Clinical anatomy of carpal tunnel at primary compression of median nerve (carpal tunnel syndrome). Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoj hirurgii 2018; 21(67): 5–12.
- **34.** Супонева Н.А., Пирадов М.А., Гнедовская Е.В., Белова Н.В., Юсупова Д.Г., Вуйцик Н.Б., Лагода Д.Ю. Карпальный туннельный синдром: основные вопросы диагностики, лечения и реабилитации. Ульяновский медико-биологический журнал 2016; 2: 91–97. Suponeva N.A., Piradov M.A., Gnedovskaya E.V., Belova N.V., Yusupova D.G., Vuytsik N.B., Lagoda D. Yu. Carpal tunnel syndrome: the main issues of diagnosis, treatment and rehabilitation. *Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal* 2016; 2: 91–97.
- **35.** Заболотских Н.В., Брилева Е.С., Курзанов А.Н., Костина Ю.В., Ниненко Е.Н., Базоян В. К. Современные методы диагностики синдрома запястного канала. *Кубанский научный медицинский вестинк* 2015; 154(5): 132–136, https://doi.org/10.25207/1608–6228–2015–5–132–136. Zabolotskih N.V., Brilyova E.S., Kurzanov A.N., Kostina Yu.V., Ninenko E.N., Bazoyan V. K. Modern methods of diagnosis of carpal tunnel syndrome. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* 2015; (5): 132–136, https://doi.org/10.25207/1608–6228–2015–5–132–136.
- **36.** Шифман Е.М., Куликов А.В., Лубнин А.Ю. Синдром запястного канала. клинические рекомендации (проект). Тольяттинский медицинский консилиум 2014; 1–2: 21. Shifman E.M., Kulikov A.V., Lubnin A. Yu. Carpal tunnel syndrome, clinical guidelines (draft). *Tol'jattinskij medicinskij konsilium* 2014; 1–2: 21.
- **37.** Орлов А.Ю., Комков Д.Ю., Джигания Р., Бутовская Д.А. К вопросу о состоянии кровотока по микрососудистому руслу периферических нервов конечностей при туннельных невропатиях. *Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова* 2018; 10(3–4): 55–60. Orlov A. Yu., Komkov D. Yu., Dzhiganiya R., Butovskaya D. A. On the question of the state of blood flow along the microvascular bed of peripheral nerves of the extremities in tunnel neuropathies. *Rossijskij nejrohirurgicheskij zhurnal im. professora A. L. Polenova* 2018; 10(3–4): 55–60.
- **38.** Байтингер А.В., Черданцев Д.В., Рыбаков В.Е. Сравнительный анализ эффективности открытой и эндоскопической декомпрессии срединного нерва при первичном синдроме карпального канала. Вопросы реконструктивной и пластической хирургии 2019; 2: 71–78. Baytinger A.V., Cherdantsev D.V., Rybakov V.E. Clinical anatomy of the carpal tunnel in primary compression of median nerve (carpal syndrome). Voprosy rekonstruktivnoj i plasticheskoj hirurgii 2019; 2: 71–78.
- **39.** Богов А.А., Васильев М.В., Филимонычев Д.А. Туннельные поражения нервных стволов верхней конечности. *Казанский медицинский журнал* 2009; 90(4): 593–596. Bogov A.A., Vasil'ev M.V., Filimonychev D. A. Tunnel lesions of the nerve trunks of the upper limb. *Kazanskij medicinskij zhurnal* 2009; 90(4): 593–596.
- 40. Шток А.В., Коновалов Н.А., Оноприенко Р.А., Салтыкова В.Г., Погосян А.Л., Тимонин С.Ю., Капровой С.В., Бринюк Е.С. Результаты хирургического лечения пациентов с синдромом карпального канала методом декомпрессии с применением эндоскопической ассистенции. Российский нейрохирургический журнал им. профессора А.Л. Поленова 2017; 9(4): 54–63. Shtok A.V., Konovalov N.A., Onoprienko R.A., Saltykova V.G., Pogosyan A.L., Timonin S. Yu., Kaprovoy S.V., Brinyuk E.S. The results of surgical treatment of patients with carpal tunnel syndrome by the method of decompression with the

use of endoscopic assistance. Rossijskij nejrohirurgicheskij zhurnal im. professora A. L. Polenova 2017; 9(4): 54-63.

- 41. Юсупова Д.Г., Зимин А.А., Гришина Д.А., Белова Н.В., Вершинин А.В., Арестов С.О., Козлова А.В., Друина Л.Д., Чечеткин А.О., Гуща А.О., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Карпальный туннельный синдром: оценка необходимости реабилитационно-восстановительного лечения после эндоскопической декомпрессии срединного нерва в позднем и отдаленном послеоперационных периодах. Нервномышечные болезни 2019; 9(4): 34-43. Yusupova D.G., Zimin A.A., Grishina D.A., Belova N.V., Vershinin A.V., Arestov S.O., Kozlova A.V., Druina L.D., Chechetkin A.O., Gushcha A.O., Suponeva N.A., Piradov M.A. Carpal tunnel syndrome: assessment of the need for rehabilitation and recovery treatment after endoscopic decompression of the median nerve in the late and long-term postoperative periods. Nervno-myshechnye bolezni 2019; 9(4): 34-43.
- 42. Фоминых А.А., Котов Н.Б., Лисенкова А.Д., Бессарабова А.О. Современные аспекты диагностики компрессионной нейропатии срединного нерва в карпальном канале. Вестник Балтийского федерального университета им. И. Канта. Серия: Естественные и медицинские науки 2019; 3: 82–95. Fominykh A.A., Kotov N.B., Lisenkova A.D., Bessarabova A.O. Modern aspects of the diagnosis of compression neuropathy of the median nerve in the carpal canal. Vestnik Baltijskogo federal'nogo universiteta im. I. Kanta. Serija: Estestvennye i medicinskie nauki 2019; 3: 82-95.
- 43. Зайцева Н.И., Белова Н.В., Лагода Д.Ю., Юсупова Д.Г., Корепина О.С., Супонева Н.А., Гнедовская Е.В., Пирадов М.А. Возможности применения методики вызванных симпатических потенциалов при карпальном туннельном синдроме. Сибирское медицинское обозрение 2017; 106(4): 58-65. Zaytseva N.I., Belova N.V., Lagoda D. Yu., Yusupova D.G., Korepina O.S., Suponeva N.A., Gnedovskaya E.V., Piradov M.A. The applications of sympathetic skin response in carpal tunnel syndrome. Sibirskoe medicinskoe obozrenie 2017; 106(4): 58-65.
- 44. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Рашидов Н.А., Нажмудинов Р.З., Воробьева М.Н., Кравчук А.Ю. Синдром карпального канала: от оптимизации дифференциальной диагностики к рациональной терапии. Вестник Российской военно-медицинской академии 2019; 3: 7–12. Zhivolupov S.A., Samartsev I.N., Rashidov N.A., Nazhmudinov R.Z., Vorob'yova M.N., Kravchuk A. Yu. Carpal tunnel syndrome: from optimization of differential diagnosis to rational therapy. Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii 2019; 3: 7-12.
- 45. Гильвег А.С., Парфенов В.А., Евзиков Г.Ю. Оценка эффективности хирургической декомпрессии срединного нерва при синдроме запястного канала у пациентов с различными стадиями заболевания. Медицинский алфавит 2018; 1(1): 61. Gil'veg A.S., Parfenov V.A., Evzikov G. Yu. Evaluation of the effectiveness of surgical decompression of the median nerve in carpal tunnel syndrome in patients with various stages of the disease. Medicinskij alfavit 2018; 1(1): 61.
- 46. Бахтерева Е.В., Широков В.А., Вараксин А.Н., Панов В.Г. Оценка риска развития синдрома запястного канала от воздействия неблагоприятных производственных факторов. Уральский медицинский журнал 2015; 133(10): 9-13. Bakhtereva E.V., Shirokov V.A., Varaksin A.N., Panov V.G. Assessment of the risk of developing carpal tunnel syndrome from exposure to adverse industrial factors. Ural'skij medicinskij zhurnal 2015; 133(10): 9-13.
- 47. Киселев В.Н., Александров Н.Ю., Короткевич М.М. Использование локального введения кортикостероидов при лечении синдрома запястного канала. Нервно-мышечные болезни 2018; 8(1): 10–19, https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-1-10-19. Kiselev V.N., Aleksandrov N.Y., Korotkevich M.M. Local administration

- of corticosteroids in treatment of carpal tunnel syndrome. Nervnomyshechnye bolezni 2018; 8(1): 10-19, https://doi.org/10.17650/2222-8721-2018-8-1-10-19.
- 48. Белова Н.В., Юсупова Д.Г., Лагода Д.Ю., Вершинин А.В., Вуйцик Н.Б., Супонева Н.А., Арестов С.О., Гуща А.О. Современные представления о диагностике и лечении карпального туннельного синдрома. РМЖ 2015; 23(24): 1429-1432. Belova N.V., Yusupova D.G., Lagoda D. Yu., Vershinin A.V., Vuytsik N.B., Suponeva N.A., Arestov S.O., Guscha A.O. Modern concepts of diagnosis and treatment of carpal tunnel syndrome. RMZh 2015; 23(24): 1429-1432.
- 49. Табачников В.А. Локальная инъекционная терапия в лечении синдрома карпального канала в амбулаторных условиях. В сборнике: Медико-биологические и педагогические основы адаптации, спортивной деятельности и здорового образа жизни. Сборник научных статей VII Всероссийской заочной научно-практической конференции с международным участием; 2018; 82–86. Tabachnikov V. A. Lokal'naya in"ektsionnaya terapiya v lechenii sindroma karpal'nogo kanala v ambulatornykh usloviyakh. V sbornike: Mediko-biologicheskie i pedagogicheskie osnovy adaptatsii, sportivnoy deyatel'nosti i zdorovogo obraza zhizni [Local injection therapy in the treatment of carpal tunnel syndrome on an outpatient basis. In: Medical, biological and pedagogical foundations of adaptation, sports activities and a healthy lifestyle]. Collection of scientific articles of the VII All-Russian correspondence scientific and practical conference with international participation; 2018; 82-86.
- 50. Емец А.Н., Сахарюк А.П., Оразлиев Д.А., Грохольский В.Н., Лабзин В.И., Саютин А.В., Тарасюк Е.С. Топографо-анатомическое обоснование клинической диагностики и локальной инъекционной терапии компрессионных поражений нервов и сухожилий кисти. Амурский медицинский журнал 2014; 8(4): 9-13. Emets A.N., Sakharyuk A.P., Orazliev D.A., Grokhol'skiy V.N., Labzin V.I., Sayutin A.V., Tarasyuk E.S. Topographic and anatomical substantiation of clinical diagnosis and local injection therapy of compression lesions of nerves and tendons of the hand. Amurskij medicinskij zhurnal 2014; 8(4): 9-13.
- 51. Hall B., Hoe C.L., Fitzgerald H., Byrne B., Barton A., Lee A.H. Investigating the effectiveness of full-time wrist splinting and education in the treatment of carpal tunnel syndrome: a randomized controlled trial. Am J Occup Ther 2013; 67(4): 448-459, https://doi. org/10.5014/ajot.2013.006031.
- 52. Цымбалюк Ю.В. Хирургическое лечение больных с карпальным туннельным синдромом. Український нейрохірургічний журнал 2004; 3: 110-112. Tsymbalyuk Yu. V. Surgical treatment of patients with carpal tunnel syndrome. Ukrains'kij nejrohirurgichnij zhurnal 2004; 3: 110-112.
- 53. American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS). Clinical practice guideline on management of carpal tunnel syndrome. Rosemont (IL): American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS); 2016. 983 p.
- **54.** Ashworth N.L. Carpal tunnel syndrome treatment & management. 2017.
- 55. Нечипуренко Н.И., Танин А.Л., Пашковская И.Д., Ходулев В.И., Забродец Г.В. Динамика нейропатической боли у пациентов с синдромом запястного канала при комплексном лечении. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа 2013; 19(3): 35–48. Nechipurenko N.I., Tanin A.L., Pashkovskaya I.D., Hodulev V.I., Zabrodets G. V. Dynamics of neuropathic pain in patients with carpal tunnel syndrome during complex treatment. Nevrologija i nejrohirurgija. Vostochnaja Evropa 2013; 19(3): 35–48.
  - 56. Сехвейл Салах М.М., Гончарова З.А. Алгоритм лечения

нейропатии срединного нерва. *Российский журнал боли* 2019; 17(S1): 88–89. Sekhveyl Salakh M.M., Goncharova Z.A. Algorithm for treating neuropathy of the median nerve. *Rossijskij zhurnal boli* 2019; 17(S1): 88–89.

**57.** Lane L.B., Starecki M., Olson A., Kohn N. Carpal tunnel syndrome diagnosis and treatment: a survey of members of the American Society for Surgery of the Hand. *J Hand Surg Am* 2014; 39(11): 2181–2187. e4, https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2014.07.019.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**А.В. Яриков,** к.м.н., врач-нейрохирург и травматолог-ортопед ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39»;

- **А.В. Туткин,** врач-нейрохирург ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39»;
- **А. А. Бояршинов,** студент лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **А.П. Фраерман,** д.м.н., профессор, врач-нейрохирург, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39»;
- **О.А. Перльмуттер,** д.м.н., профессор кафедры травматологииортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

**Для контактов:** Яриков Антон Викторович, e-mail: anton-yarikov@mail.ru

Карпальный туннельный синдром № 3 (64) 2020 35

#### ГЛИКОПРОТЕИН Р: СТРОЕНИЕ, РЕГУЛЯЦИЯ, ЗНАЧЕНИЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ (КРАТКИЙ ОБЗОР)

УДК 615.036 03.01.04 — Биохимия; 14.03.06 — Фармакология; 14.04.03 — Организация фармацевтического дела Поступила 18.05.2020 г.

#### А.В. Байрашевская<sup>1</sup>, А.В. Муленкова<sup>1</sup>, Т.И. Шлапакова<sup>1</sup>, П.П. Загоскин<sup>2</sup>

¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва;

<sup>2</sup>ФГБУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Собраны данные о различных лекарственных препаратах, классифицированных их принадлежности к фармакологической группе и по влиянию на гликопротеи Р, один из самых важных белков-транспортеров в организме человека. Описаны различные исследования, направленные на изучение влияния гликопротеина Р в зависимости от терапии фармакологическими препаратами при различных заболеваниях. Показано влияние активности данного транспортера на течение и эффективность лечения некоторых болезней у детей.

**Ключевые слова:** гликопротеин P; Pgp, белок-транспортер; резистентность; лекарственная терапия; ингибиторы, активаторы.

## GLYCOPROTEIN P: STRUCTURE, REGULATION, VALUE IN THE PHARMACOTHERAPY OF DISEASES (BRIEF REVIEW)

#### A. V. Bairashevskaia<sup>1</sup>, A. V. Mulenkova<sup>1</sup>, T. I. Shlapakova<sup>1</sup>, P. P. Zagoskin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow;

<sup>2</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

This review assesses the data on a number of drugs classified by their pharmacological group and in particular their effect on glycoprotein P. Various studies aimed at studying the effect of glycoprotein P are described according to the therapy using pharmacological drugs for various diseases. The effect of this transporter on the course and effectiveness of treatment of certain diseases in children has been shown.

Keywords: glycoprotein P; Pgp, protein transporter; resistance; drug therapy; inhibitors; activators.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Правильно подобрать консервативное лечение особенно важно у пациентов с заболеваниями, при которых можно избежать радикальных способов и хирургического вмешательства. Знания о гликопротене Р и его активности в присутствии того или иного лекарственного препарата могут помочь в решении этой задачи.

Гликопротеин Р (от англ. Permeability — «проницаемый») относится к суперсемейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров (ATP-binding cassette, ABC-транспортеры), кодируется геном MDR1 (от англ. Multiple Drug Resistance) или ABCB1, обнаружен у прокариот и эукариот, растений и животных, участвует в транспорте веществ из клетки. Является одним из наиболее важных в клиническом понимании белков-транспортеров и позволяет про-

вести оценку биохимических данных о связывании и транспорте лекарственных препаратов.

Гликопротеин Р (Pgp) обнаружен во многих тканях человека: на апикальной поверхности клеток эпителия кишечника, желчных канальцев, клеток почечных канальцев, протоков поджелудочной железы, на поверхности эндотелиоцитов капилляров головного мозга, входящих в состав гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), а также на эндотелиоцитах других гематогистологических барьеров: гематоовариальном, гематотестикулярном, гематоплацентарном.

Рдр посредством конформационных изменений и с помощью АТФ обеспечивает трансмембранный перенос таких веществ, как ионы, углеводы, аминокислоты, фосфолипиды, пептиды, токсины и антибиотики. Данный АВС-транспортер примечателен

тем, что способен использовать в качестве субстратов обширную группу соединений, различных по своей химической природе и строению, в том числе липофильные противораковые препараты [1].

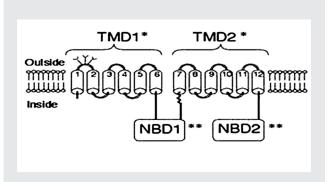
Гликопротеин Р впервые был идентифицирован Джулиано и Лингом (Juliano, Ling) в 1976 г. [2]. Они культивировали опухолевые клетки млекопитающих, которые подвергались воздействию цитотоксинов. Позже клетки развили устойчивость не только к исходно применяемому препарату, но и к ряду различных лекарств, т.е. множественную лекарственную устойчивость. В результате исследования мембран данных клеток был выявлен белок массой 170 кДа, присутствующий только у резистентных клеток. Он осуществлял эффлюкс (отток) из клетки ряда лекарственных препаратов, ограничивая тем самым доступ токсическим агентам к внутриклеточным сайтам-мишеням.

Наличие Pgp в цитоплазматических мембранах опухолевых и других клеток влияет на фармакокинетику многих терапевтических препаратов. Множественная лекарственная устойчивость — одно из основных препятствий для эффективной химиотерапии рака, паразитарных заболеваний, СПИДа и др. Эффлюкс веществ, обусловленный работой Pgp, также снижает пероральную биодоступность лекарственных препаратов.

#### СТРОЕНИЕ И ФИЗИОЛОГИЯ

Строение и функции гликопротеина Р хорошо изучены. Рар является трансмембранным белком, содержащим 1280 аминокислотных остатков, массой 170 кДа. Энергия гидролиза АТФ необходима для поддержания конформации белка. Он представлен (см. рисунок) двумя трансмембранными гидрофобными доменами (TMD) и двумя цитоплазматическими нуклеотидсвязывающими доменами (NBD). На каждом из них имеются активные сайты АТФазы, структурно асимметричные, однако близкие по строению. Эти сайты содержат консервативные глутаматные остатки, действующие как катализаторы для гидролиза АТФ. Расположение одного из глутаминов в Q-петле является наиболее изученным; его замена приводит к нарушению сайта АТФазы и дестабилизации димера NBD [4]. Приближение двух TMD за счет гибкого сшивающего линкера восстанавливает гидролитическую активность, компенсируя эффект дестабилизации нуклеотидсвязывающих доменов. TMD-сегменты обладают большой гибкостью, что позволяет быстро закрывать обращенную наружу полость и препятствовать повторной транслокации субстрата.

Между собой части белка-транспортера связаны подвижным полипептидом, удаление центрального ядра которого приводит к нарушению функции гликопротеина, а именно: он встраивается в мембрану клетки, но не транспортирует ксенобиотики из-за потери АТФазной активности. Половины Рдр формируют две полости, наружную и внутреннюю, связывающие лекарственные препараты [5].



#### Молекулярная структура Pgp [3].

TMD1, TMD2 — transmembrane domain 1,2 (трансмембранные домены 1,2); NBD1, NBD2 — nucleotide binding domain 1,2 (нуклеотидсвязывающие домены 1,2)

Динамическая природа Pgp обуславливает функции данного белка-транспортера. Лекарственный препарат связывается с двумя разделенными, обращенными внутрь димерами NBD, затем переходит во внешнюю полость, что обуславливается гибкостью трансмембранных доменов. Белок обращается наружу, а сайт связывания ксенобиотиков перестраивается таким образом, что его сродство к последним снижается. Такая конформация гликопротеина Р поддерживается двумя молекулами АТФ.

#### ВЛИЯНИЕ PGP НА ФАРМАКОТЕРАПИЮ РАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Так как гликопротеин Р играет важную роль в лечении тех или иных заболеваний, ученые проводят дальнейшие исследования, чтобы установить, когда эффективность действия лекарственных препаратов будет максимальной. Как правило, предметом изучения становятся заболевания, требующие длительной или постоянной фармакотерапии.

Одним из первых, кто заинтересовался данным вопросом, стал J. Chen, который провел исследование среди пациентов с ревматоидным артритом. J. Chen хотел понять, существует ли связь между геном множественной лекарственной устойчивости (MDR1) и пациентами, страдающими ревматоидным артритом, но невосприимчивыми к традиционной терапии (применение стероидных гормонов и иммуносупрессивных веществ). В исследовании приняли участие 223 пациента с данным заболеванием; их разделили на 2 группы в зависимости от реакции организма на антиревматическую терапию (DMARDs). С помощью полимеразной цепной реакции были выделены генотипы полиморфизма СЗ435Т, что позволило сделать вывод о существовании взаимосвязи между C3435T MDR1-генным полиморфизмом и пациентами, невосприимчивыми к традиционной терапии ревматоидного артрита [6].

Гипотеза о том, что Т-аллель приводит к меньшей экспрессии MDR1-гена и, следовательно, к снижению функции гликопротеина Р и защиты клеток, подтвердилась в исследовании М. Cizmarikova и ее коллег [7]. Они изучали полиморфизм C3435T у лю-

дей с раком молочной железы (221 пациент) и сравнивали полученные данные с данными у здоровых людей.

Эти исследования заставили ученых задуматься об эффективности действия лекарственных средств при комплексном применении препаратов. Стали проводиться исследования, направленные на поиски оптимального метода лечения того или иного заболевания.

Например, как известно, для купирования обострения влечения при алкогольной зависимости используют галоперидол (нейролептик). Интересно, что у пациентов с генотипом ТТ эффективность такой терапии выше, чем у людей с генотипом СТ или СС. Это связывают с низкой активностью Рдр, а следовательно, с низкой скоростью выведения лекарственного средства из организма и более высокой его концентрацией в крови [8]. Однако при этом часто наблюдаются нежелательные реакции на лекарство, вызывающие побочные эффекты (тошнота, головная боль, головокружение и т.д.), возникновение которых также связывают с уровнем содержания гликопротеина Р [9].

В 2019 г. в НИИ канцерогенеза ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» провели исследование, направленное на изучение роли АВС-транспортеров в формировании лекарственной устойчивости к бортезомибу при множественной миеломе. Множественная миелома считается неизлечимым заболеванием и требует длительной терапии, которая может существенно продлить жизнь таким пациентам. Бортезомиб — это противоопухолевый препарат, который ингибирует активность протеасом и на данный момент является препаратом первой линии химиотерапии множественной миеломы. Однако со временем к данному препарату развивается лекарственная устойчивость, причина которой пока неизвестна. Предполагали, что это связано с уровнем гликопротеина Р. Однако проводимое исследование было показано полное отсутствие гликопротеина Р на мембранах клеток как при длительном, так и при кратковременном действии бортезомиба. Поэтому исследователи сделали вывод об отсутствии связи между гликопротеином Р и лекарственной устойчивостью к бортезомибу [10].

Если рассматривать уровень Рдр при сахарном диабете второго типа (СД 2-го типа), то можно увидеть его уменьшение в тканях тощей кишки и печени. Однако в ГЭБ его содержание остается неизменным. То есть при аллоксан-индуцированном СД 2-го типа наблюдалось снижение функций АВСВ1-белка вследствие ингибирования как его функциональной активности, так и экспрессии. Это сопровождалось уменьшением уровня постпрандиального (появляющегося после приема пищи) инсулина и, соответственно, увеличением уровня постпрандиальной глюкозы в крови. Также при моделировании СД 2-го типа наблюдалось повышение экспрессии гена РдР в капиллярах полосатого тела. Однако при моделировании стрептозоцининдуцированного СД 1-го типа происходило умень-

шение активности гликопротеина Р в тканях тощей кишки, печени, почек и головного мозга. Исследователи предполагают, что снижение активности протеинкиназы-А в этих тканях при высоком содержании глюкозы в крови играет ключевую роль в регуляции функционирования ABCB1-белка и, следовательно, экспрессии гликопротеина Р. В отличие от глюкозы, инсулин увеличивает экспрессию гена гликопротеина Р с помощью активации транскрипционного фактора NF-kB через Raf-1 киназу в клетках печени и эндотелия сосудов микроциркуляторного русла. Таким образом, ингибирование ABCB1-белка в рассмотренных тканях при аллоксан-индуцированном СД 2-го типа может быть связано с увеличением уровня глюкозы и уменьшением уровня инсулина [11].

В 2019 г. исследователи обратили внимание на содержание и активность гликопротеина Р при болезни Паркинсона. С помощью его маркера было установлено снижение активности Рдр в ГЭБ при введении ротенона, который является пестицидом, вызывающим развитие данного синдрома. Также при фотонно-эмиссионной томографии наблюдалось увеличение меченого углеродного атома верапамила, субстрата Рдр, в головном мозге человека, страдающего болезнью Паркинсона. Поэтому ингибирование Pgp в ГЭБ может привести к аккумуляции нейротоксинов в тканях головного мозга, а следовательно, инициировать развитие нейродегенеративных процессов [12]. Гипотеза о целесообразности индукции Рдр для профилактики болезни Паркинсона, безусловно, требует провести дополнительные исследования.

Антикоагулянт ривароксабан метаболизируется ферментами печени (СҮРЗА4, СҮРЗА5, СҮР2Ј2), а также СҮР-независимыми путями. Поэтому при его одновременном применении с кетоконазолом или ритонавиром будет наблюдаться повышение риска кровотечений [13]. Это можно объяснить, во-первых, тем, что ривароксабан является субстратом Рдр, а во-вторых, тем, что кетоконазол и ритонавир относятся к ингибиторам изоферментов цитохрома Р450 и Рдр. По этим же причинам не рекомендуется применять ривароксабан совместно с азоловыми противогрибковыми средствами или ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека. Безусловно, чем сильнее ингибитор, тем выше риск кровотечения.

На основе изученных материалов мы составили общую таблицу активаторов и ингибиторов Рдр, для удобства указав фармакологическую группу препаратов (см. таблицу).

Гликопротеин P — белок с широкой субстратной специфичностью. Полагают, что он имеет множественные сайты связывания ксенобиотиков.

Субстратами Рдр являются антиаритмические средства, гипотензивные препараты, антиагреганты и антикоагулянты, сердечные гликозиды, статины, антибактериальные средства и т.д. В частности амитриптилин, фенобарбитал, дигоксин, левофлоксацин, лозартан, лоперамид, ондансетрон, морфин, парок-

Фармацевтические препараты — индукторы и ингибиторы гликопротеина Р [14–19]

Препараты	Фармакологическая группа	Действие на гликопротеин P
Верапамил, дронедарон, амиодарон, пропафенон, хинидин, дилтиазем, метопролол сукцинат, бисопролол — бета-адреноблокатор	Антиаритмические препараты	Ингибитор
Дилтиазем, каптоприл, карведилол, лозартан, нифедипин, пропранопол, резерпин, тапинопол, телмисартан, фелодипин	Гипотензивные препараты	Ингибитор
Кетоконазол, интраконазол, флуконазол	Противогрибковые препараты	Ингибитор
Нелфинавир, ритонавир, саквинавир		Ингибитор
Эфавиренз, невирапин, делавирдин, зидовудин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, диданозин	Антиретровирусные препараты	Индуктор
Циклоспорин	Иммунодепрессанты	Ингибитор
Тикагрелол, дипиридамол, аторвастин, ранолазин	Антиагреганты	Ингибитор
Варфарин, эндоксабан, ривароксабан, дабигатрана этексилат	Антикоагулянты	Ингибитор
Такролимус, кларитромицин, эритромицин	Иммуносупрессивный / макролид, антибиотик / макролид	Ингибитор
Нимодипин	Блокаторы медленных кальциевых каналов	Ингибитор
Цилнидипин	Блокаторы кальциевых каналов	ингиоитор
Флуоресцеин натрия	Офтальмологические средства	Ингибитор
Тамоксифен, интерлейкин- $\gamma$ , фактор некроза опухоли- $\alpha$	Противоопухолевые	Ингибитор
Доксорубицин, паклитаксел		Индуктор
Гликвидон	Гипогликемические	Ингибитор
Интерлейкин-2, интерлейкин-ү	Иммуномодулирующие	Ингибитор
Прогестерон	Прогестагенные	Ингибитор; с повышением дозы растет индуцирующее свойство
Метопролол сукцинат, бисопролол бета-адренобло- катор, нифедипин	Антиангинальные и гипотензивные	Ингибитор
Карбамезепин	Противоэпилептические	Ингибитор
Ловастатин	Гипохолестеринемические	Ингибитор
Бутират натрия	Снотворные, антигипоксические, седативные	Индуктор
Ретиноевая кислота	Противовоспалительные	Индуктор
Рифампицин	Бактерицидные, противотуберкулезные, антибактериальные широкого спектра	Индуктор
Элакридар	Противоопухолевые	Ингибитор
Ранолазин	Антиангиальные	Ингибитор
Ивакафтор	Лечение муковисцидоза	Ингибитор
Спиронолактон	Диуретики	Ингибитор
Пробенецид	Противоподагрические	Ингибитор

сетин, фексофенадин, квинидин, талинопол, винбластин, Phlp, ГМГ-КоА-редуктазы, блокаторы H1-рецепторов, цитостатики, паклитаксел в плаценте.

Ингибиторы — это вещества, увеличивающие AUC фексофенадина (маркерный субстрат гликопротеина Р) более чем на 25%. По химической природе они являются липофильными веществами, содержащими атом азота (чаще третичный) и ароматические карбоили гетероциклические структуры, способные формировать внутримолекулярные водородные связи и служить донором высокоэлектроотрицательных атомов для формирования водородных связей с молекулой транспортера. Большинство приведенных в таблице препаратов оказались ингибиторами Рдр, которые снижают его активность и уменьшают развитие множественной лекарственной устойчивости, что имеет значение прежде всего в химиотерапии опухолей [20].

Кроме фармпрепаратов, ингибиторами гликопротеина Р являются некоторые вещества, содержащиеся в продуктах, а именно: зеленый чай (флавоноиды, ингибируют АТФазную активность Рдр), экстракт розмарина (фавоноиды), апельсиновый сок (флавоноиды), черный перец (пиперин), экстракты апельсина, цветки пижмы обыкновенной (гидролизат полисахаридного комплекса).

Индукторы повышают активность Рдр и способствуют снижению эффективности лекарственной терапии, увеличивая эффлюкс веществ из клетки. Для индукторов характерны следующие особенности:

высокие температуры (42°C — оптимум); промотор гена MDR1 содержит элемент теплового шока, поэтому в результате гипертермии увеличивается экспрессия гена;

гипоксия (отвечают транскрипционные факторы Hypoxia-inducible factor 1).

Также следует отметить, что соматическая патология щитовидной железы в условиях гиперфункции приводила к уменьшению активности Рдр и изменению фармакокинетики субстратов Рдр. Следует отметить, что многие лекарственные средства, субстраты гликопротеина Р, одновременно являются субстратами СҮРЗА4, метаболизирующего фентанил, гидрокодон, метадон, оксикодон. Совместное применение препаратов зверобоя с лекарственными веществами, субстратами гликопротеина Р, приводит к снижению концентрации последних в плазме крови, что чревато снижением эффективности фармакотерапии [21-23].

#### РСР ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

При беременности будущим мамам выписывают лекарства, особенно в первый триместр, причем частота выписки рецептов антибактериальных препаратов, которые увеличивают риск тератогенного влияния на плод, в России составляет 20%. Гликопротеин Р действует как барьер для потенциально опасных лекарственных препаратов и ксенобиотиков, предотвращающий их попадание в кровоток плода [24].

Рдр локализуется на микроворсинке (апикальной мембране) синцитиотрофобластов. Иммуноокрашивание в период первого триместра беременности также выявило экспрессию Рдр в цитотрофобластах. Уровни белка Pgp в плаценте были высокими в первом триместре и снижались с развитием беремен-

Гипоксия приводит к накоплению Рдр в пролиферирующих цитотрофобластах. Табак, воздействуя на плаценту, увеличивает экспрессию плацентарного СҮР1А1 (цитохром Р450 1А1) и способствует образованию реактивных метаболитов, способству-

ющих задержке внутриутробного развития (IUGR). В то же время стимулируется экспрессия Рдр, и он снижает влияние табака на плод [25].

#### РСР В ФЕТАЛЬНЫХ ОРГАНАХ

Мозг плода — уязвимый орган, поэтому прохождение ксенобиотиков через ГЭБ может привести к замедлению развития нервной системы. Экспрессия Рдр в мозге человека начинается на ранних сроках гестации, но до рождения не достигает необходимого уровня. В мозге плода экспрессия и функция АВСВ1 увеличиваются с развитием беременности. Вместе с тем синтетические глюкокортикоиды усиливают экспрессию АВСВ1. Повышенная экспрессия будет способствовать уменьшению накопления в мозге субстратов Рдр.

Печень плода образуется как выпячивание кишки уже к концу первого месяца эмбрионального развития; имеет энтодермальное происхождение. Она играет важную роль в гемопоэзе, однако гепатоциты формируют плотные контакты, образуя желчные канальцы, участвующие в экскреции веществ в желчь. Pgp на апикальной мембране гепатоцитов появляется на 5-й неделе беременности, но экспрессия гена MDR1 ниже, чем у взрослого человека.

Почки плода в эмбриогенезе проходят 3 стадии: предпочка, функционирующая в конце третьей недели; первичная почка, активно функционирующая до второго месяца; вторичная, окончательная, формирующаяся из мезонефрального протока и нефрогенной ткани. Рдр появляется на апикальной поверхности клеток проксимальных почечных канальцев и облегчает почечный клиренс лекарственных препаратов. На данный момент нет точного представления об изменении экспрессии гена в течение беременности.

Кишечник плода, в отличие от передних отделов кишечной трубки, образующихся как впячивание эктодермы, имеет энтодермальное происхождение. В некоторых исследованиях говорится об экспрессии MDR1 в энтероцитах новорожденных в эквивалентных соотношениях со взрослыми уже сразу после рождения, что усложняет применение лекарственных препаратов перорально [26-28].

#### ИССЛЕДОВАНИЯ АКТИВНОСТИ ГЛИКОПРОТЕИНА Р ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ДЕТЕЙ

Ученые из Санкт-Петербурга решили провести исследование, целью которого они ставили выявление влияния полиморфизма C3435T гена MDR1 на эффективность терапии ювенильного идиопатического артрита. В исследование было включено 103 ребенка с разными формами данной патологии. Результаты показали, что соотношение генотипов с полиморфизмом C3435T гена MDR1 у больных не отличалось от общепопуляционного. Однако у детей с олигоартритом преобладал генотип СТ, у детей с полиартритом соотношение генотипов СТ, ТТ и СС было примерно одинаковым, а у детей с системной формой патологии — генотип СТ. Выводы, которые

были сделаны из этой работы, позволяли сказать о влиянии полиморфизма C3435T MDR1-гена на эффективность терапии. У пациентов с генотипом ТТ, в отличие от СС и СТ, заболевание протекало с более высокой степенью активности. А определение гликопротеина-Р в лимфоцитарной суспензии исследователи считают дополнительным критерием в оценке активной или неактивной болезни у пациентов с ювениальным идиопатическим артритом [29].

Другое исследование было направлено на выявление клинико-биологических особенностей злокачественных опухолей головного мозга у детей и влияния гликопротеина Р. Было установлено, что у пациентов мужского пола экспрессия гликопротеина Р низкая, а у пациентов женского пола — высокая. Также высокий уровень гликопротеина Р был характерен для подгруппы умерших детей. Экспрессия РдР при химиотерапии не изменялась, однако в подгруппе умерших детей была отмечена характерная тенденция к увеличению экспрессии гликопротеина Р, которая также определялась при метастазировании опухолей. В процессе исследования было доказано влияние уровня экспрессии гликопротеина Р на длительность выживаемости таких пациентов [30].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Несмотря на большое количество проведенных исследований, главной темой которых был полиморфизм MDR1-гена и активность гликопротеина P, полученные результаты остаются противоречивыми. Необходимо проводить дальнейшие исследования, открывающие новые механизмы взаимодействия лекарственных средств и роль в этих процессах Рдр. Особое значение результаты этих исследований будут иметь для детей и пациентов, которым требуется длительная фармакотерапия. Рдр образуется уже в тканях плода и выполняет свою функцию в пренатальный период: обеспечивает работу плацентарного барьера в период беременности, проявляет свою активность в мозге, печени, почках, кишечнике. Анализ активности гликопротеина-Р и MDR1-гена способен помочь подобрать наилучшую терапию лекарственными средствами индивидуально для каждого пациента.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Kopcho N., Chang G., Komives E. A. Dynamics of ABC transporter P-glycoprotein in three conformational states. *Sci Rep* 2019; 9(1): 1–11, https://doi.org/10.1038/s41598-019-50578-2.
- **2.** Chinn L.W., Kroetz D.L. ABCB1 pharmacogenetics: progress, pitfalls, and promise. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81(2): 265–269, https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100052.
- **3.** Loo T.W., Bartlett M.C., Clark D.M. Substrate-induced conformational changes in the transmembrane segments of human P-glycoprotein. Direct evidence for the substrate-induced fit mechanism for drug binding. *Biol Chem* 2003; 278(16): 13603–13606, https://doi.org/10.1074/jbc.c300073200.

- **4.** Zhao Y., Feng L., Liu L., Zhao R. Saikosaponin b2 enhances the hepatotargeting effect of anticancer drugs through inhibition of multidrug resistance-associated drug transporters. *Life Sci* 2019; 231: 116557, https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116557.
- **5.** Kadioglu O., Efferth T. A Machine learning-based prediction platform for P-Glycoprotein modulators and its validation by molecular docking. *Cells* 2019; 8(10): 1286, https://doi.org/10.3390/cells8101286.
- **6.** Kim Y., Chen J. Molecular structure of human P-glycoprotein in the ATP-bound, outward-facing conformation. *Science* 2018; 359(6378): 915–919, https://doi.org/10.1126/science.aar7389.
- **7.** Shubina T.A., Obergan T. Yu., Lyapina L.A., Grigorieva M.E., Myasoedov N.F., Andreeva L.A. Effect of a new synthetic peptide preparation ACTH15–18PGP on the hemostasis system in rats. *Bull Exp Biol Med* 2019; 168(2): 250–253, https://doi.org/10.1007/s10517–019–04685–9.
- **8.** Levi M., Peña L., Alonso-Díez A., Brunetti B., Muscatello L.V., Benazzi C., Pérez-Alenza M.D., Sarli G. P-Glycoprotein and breast cancer resistance protein in canine inflammatory and noninflammatory grade III mammary carcinomas. *Vet Pathol* 2019; 56(6): 840–847, https://doi.org/10.1177/0300985819868647.
- **9.** Navasardyan E.V. Dynamics of psychologycal state of patients with somatoform disorders. *RUDN Journal of Medicine* 2017; 21(1): 42–50, https://doi.org/10.22363/2313–0245–2017–21–1–70–75.
- **10.** Лалетина Л.А., Моисеева Н.И., Климова Д.А., Ставровская А.А. Роль АВС-транспортеров в формировании лекарственной устойчивости к бортезомибу при множественной миеломе. *Успехи молекулярной онкологии* 2019; 6(1): 49–56. Laletina L.A., Moiseeva N.I., Klimova D.A., Stavrovskaya A.A. Role of ABC-transporters in formation of drug resistance to bortesomibus in multiple myeloma. *Uspehi molekularnoj onkologii* 2019; 6(1): 49–56.
- **11.** Якушева Е.Н., Титов Д.С., Попова Н.М., Рябков А. Н. Исследование функциональной активности и экспрессии Гликопротеина-Р при аллоксаниндуцированном сахарном диабете 2го типа. Вестник РУДН (Медицина) 2016; 4: 118–126. Yakusheva E.N., Titov D.S., Popova N.M., Ryabkov A. N. Study of functional activity and expression of Glycoprotein-R in alloxaninduced type 2 diabetes. Vestnik RUDN (Medicina) 2016; 4: 118–126.
- 12. Черных И.В., Щулькин А.В., Мыльников П.Ю., Гацанога М.В., Градинарь М.М., Есенина А.С., Якушева Е. Н. Функциональная активность гликопротеина-Р в гематоэнцефалическом барьере на фоне экспериментального Паркинсонического синдрома. Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова 2019; 27(2): 150–159. Chernykh I.V., Shchulkin A.V., Mylnikov P.Y., Gatsanoga M.V., Gradinar M.M., Esenina A.S., Yakusheva E. N. Functional activity of glycoprotein-P in hematoencephalic barrier on the background of experimental Parkinsonian syndrome. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I. P. Pavlova 2019; 27(2): 150–159.
- **13.** Harskamp R.E., Teichert M., Lucassen W.A.M., van Weert H.C.P.M., Lopes R. D. Impact of polypharmacy and P-glycoprotein- and CYP3A4-modulating drugs on safety and efficacy of oral anticoagulation therapy in patients with atrial fibrillation. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019; 33(5): 615–623, https://doi.org/10.1007/s10557-019-06907-8.
- **14.** Vandell A.G., Lee J., Shi M., Rubets I., Brown K.S., Walker J. R. An integrated pharmacokinetic/pharmacogenomic analysis of ABCB1 and SLC01B1 polymorphisms on edoxaban exposure. *Pharmacogenomics J* 2018; 18(1): 153–159, https://doi.org/10.1038/tpj.2016.82.
- **15.** Ren C., Gao J., Xu G., Xu H., Liu G., Liu L., Zhang L., Cao J.L., Zhang Z. The nimodipine-sparing effect of perioperative dexmedetomidine

infusion during aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, controlled trial. Front Pharmacol 2019; 10: 858-871, https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00858.

- 16. Minuesa G., Arimany-Nardi C., Erkizia I., Ceden S., Molto J., Clotet B., Pastor-Anglada M., Martinez-Picado J. P-glycoprotein (ABCB1) activity decreases raltegravir disposition in primary CD41P-gphigh cells and correlates with HIV-1 viral load. J Antimicrob Chemother 2016; 71: 2782-2792, https://doi.org/10.1093/jac/dkw215.
- 17. Sachs J., Döhl K., Weber A., Bonus M., Ehlers F., Fleischer E., Klinger A., Gohlke H., Pietruszka J., Schmitt L., Teusch N. Novel 3,4-dihydroisocoumarins inhibit human P-gp and BCRP in multidrug resistant tumors and demonstrate substrate inhibition of yeast Pdr5. Front Pharmacol 2019; 10: 400-417, https://doi.org/10.3389/ fphar.2019.00400.
- 18. Narayanan G., Merrill D., An R., Nolte D.D., Turek J. J. Intracellular Doppler Spectroscopy detects altered drug response in SKOV3 tumor spheroids with silenced or inhibited P-glycoprotein. Biochem Biophys Res Commun 2019; 514(4): 1154-1159, https://doi.org/10.1016/j. bbrc.2019.05.072.
- **19.** Mollazadeh S., Sahebkar A., Hadizadeh F., Behravan J., Arabzadeh S. Structural and functional aspects of P-glycoprotein and its inhibitors. Life Sci 2018; 214: 118-123, https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.10.048.
- **20.** Qian J., Xia M., Liu W., Li L., Yang J., Mei Y., Meng Q., Xie Y. Glabridin resensitizes p-glycoprotein-overexpressing multidrug-resistant cancer cells to conventional chemotherapeutic agents. Eur J Pharmacol 2019; 852: 231-243, https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.04.002.
- 21. Yamazaki S., Costales C., Lazzaro S., Eatemadpour S., Kimoto E., Varma M. V. Physiologically-based pharmacokinetic modeling approach to predict rifampin-mediated intestinal P-glycoprotein induction. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol 2019; 8(9): 634-642, https://doi.org/10.1002/psp4.12458.
- 22. Candelario-Jalil E., DeMars K.M., Yang Ch., Hawkins K.E., McCrea A.O., Siwarski D. M. Spatiotemporal changes in P-glycoprotein levels in brain and peripheral tissues following ischemic stroke in rats. J Exp Neurosci 2017; 11: 1179069517701741, https://doi.org/ 10.1177/1179069517701741.
- 23. Lagares L.M., Minovski N., Novič M. Multiclass classifier for P-glycoprotein substrates, inhibitors, and non-active compounds. Molecules 2019; 24(10): 2006, https://doi.org/10.3390/molecules24102006.
- 24. Попова Н.М., Щулькин А.В., Черных И.В., Есенина А.С., Градинарь М.М., Якушева Е.Н. Роль гликопротеина-Р в фармакотерапии беременных. Акушерство, гинекология и репродукция 2019; 13(2): 164–173. Popova N.M., Shchulkin A.V., Chernikh I.V., Esenina A.S., Gradinar M.M., Yakusheva E.N. The role of glycoprotein-R in the

- pharmacotherapy of pregnant women. Akusherstvo, ginekologia i reprodukcia 2019; 13(2): 164-173.
- 25. Depoix C.L., Colson A., Mhallem-Gziri M., Hubinont C., Debieve F. Effects of chemotherapy on placental development and function using in vitro culture of human primary cytotrophoblasts. Invest New Drugs 2020; 38(3): 547–557, https://doi.org/10.1007/s10637-019-00800-9.
- 26. Wongrattanakamon P., Lee V.S., Nimmanpipug P., Sirithunyalug B., Chansakaow S., Jiranusornkul S. Insight into the molecular mechanism of p-glycoprotein mediated drug toxicity induced by bioflavonoids: an integrated computational approach. Toxicol Mech Methods 2017; 27(4): 253-271, https://doi.org/10.1080/15376516.2016.1273428.
- 27. Lanjewar S., Jayakumar R., Axiotis C. A. Loss of placental P-Glycoprotein may be a common pathophysiologic pathway for first trimester spontaneous miscarriages. Pediatr Dev Pathol 2019; 22(5): 456-460, https://doi.org/10.1177/1093526619852874.
- 28. Han L.W., Gao L., Mao Q. An update on expression and function of P-gp/ABCB1 and BCRP/ABCG2 in the placenta and fetus. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2018; 14(8): 817-829, https://doi.org/ 10.1080/17425255.2018.1499726.
- 29. Рохлина Ф.В., Новик Г.А., Калинина Н.М., Бычкова Н.В., Филиппова Ю.Н., Зарайский М.И. Влияние полиморфизма СЗ435Т гена MDR1 на эффективность терапии ювенильного идиопатического артрита. Педиатрическая фармакология 2013; 10(5): 46-51. Rokhlina F.V., Novik G.A., Kalinina N.M., Bychkova N.V., Filippova Y.N., Zaraiskiy M.I. Influence of C3435T polymorphism of MDR1 gene on the effectiveness of therapy for juvenile idiopathic arthritis. Pediatricheskaa farmakologia 2013; 10(5): 46-51.
- **30.** Nanayakkara A.K., Vogel P.D., Wise J. G. Prolonged inhibition of P-glycoprotein after exposure to chemotherapeutics increases cell mortality in multidrug resistant cultured cancer cells. PLoS One 2019; 14(6): e0217940, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217940.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- А.В. Байрашевская, студент 2-го курса ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;
- А.В. Муленкова, студент 2-го курса ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России;
- Т.И. Шлапакова, к.м.н., доцент кафедры биологической химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; П.П. Загоскин, к.м.н., доцент кафедры биохимии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Байрашевская Анастасия Васильевна, e-mail: starnastya21@gmail.com

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ОКАЗАНИЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ <mark>ПОМОЩИ</mark> В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

УДК: 616.022.3:616.8–089–009 14.01.11 — нервные болезни 14.01.18 — нейрохирургия Поступила 03.06.2020 г.

#### А. Е. Хрулев<sup>1</sup>, В. А. Фокеев<sup>1</sup>, Ю. Д. Авдонина<sup>1, 2</sup>, С. Б. Рогожкин<sup>2</sup>, М. В. Остапюк<sup>3</sup>, С. Н. Авдонин<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», Нижний Новгород;

<sup>3</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39», Нижний Новгород

Обобщены накопленные к настоящему времени материалы по вопросам оказания специализированной нейрохирургической помощи в условиях пандемии COVID-19 по данным зарубежного и отечественного опыта. Использовались полнотекстовые и реферативные электронные базы данных Scopus и Web of Science, публикации в открытом доступе, датируемые периодом с 01.01.20 по 21.05.20. Приведены алгоритмы приоритетного разделения потока нейрохирургических пациентов с различной нозологией и рекомендованные сроки оперативного вмешательства в условиях пандемии коронавирусной инфекции. Рассматриваются три основные ситуации, влекущие за собой высокий риск инфицирования нейрохирургического персонала SARS-CoV2: эндотрахеальная интубация и экстубация; нейрохирургические вмешательства, затрагивающие верхние дыхательные пути и проксимальный отрезок желудочно-кишечного тракта; использование аэрозоль-генерирующих инструментов при работе с контаминированными тканями. Приведены основные моменты из отечественных рекомендаций по профилактике коронавирусной инфекции COVID-19 и организации работы в нейрохирургических отделениях, а также чек-лист для планирования нейрохирургических вмешательств в условиях пандемии.

**Ключевые слова:** COVID-19; коронавирусная инфекция; нейрохирургия; неврология; организация работы отделения, рекомендации; чек-лист.

## PROVIDING SPECIALIZED NEUROSURGICAL CARE IN THE CONTEXT OF THE COVID-19 PANDEMIC

#### A. E. Khruev<sup>1</sup>, V. A. Fokeev<sup>1</sup>, Yu. D. Avdonina<sup>1,2</sup>, S. B. Rogozhkin<sup>2</sup>, M. V. Ostapyuk<sup>3</sup>, S. N. Avdonin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

<sup>2</sup>Nizhniy Novgorod Regional Hospital named after N.A. Semashko, Nizhny Novgorod;

³City Clinical Hospital № 39, Nizhny Novgorod

The systematic review summarizes and discusses the material about specialized neurosurgical care in the context of the COVID-19 pandemic according to the foreign and national experience. We used full-text and abstract electronic databases (Scopus and Web of Science), open access publications dated the period 01 Jan 20–21 May 2020. The results of the review are grouped into the following sections: separation of the number of neurosurgical patients, as a method of preventing nosocomial infection; ways to minimize the risk of intraoperative infection of medical personnel in neurosurgical practice; national recommendations for the prevention of COVID-19 and the organization of work in neurosurgical departments; conclusion. The review provides possible algorithms for priority separation of the flow of neurosurgical patients with various nosologies and the recommended terms of surgical intervention in the context of a coronavirus infection pandemic. Three main situations are considered that entail a high risk of infection by the neurosurgical personnel of SARS-CoV2: 1) endotracheal intubation and extubation; 2) neurosurgical interventions affecting the upper respiratory tract and the proximal segment of the gastrointestinal tract; 3) the use of aerosol-generating tools when working with contaminated tissues. The main points from national recommendations on the prevention of COVID-19 and the organization of work in neurosurgical departments are given, as well as a checklist for planning neurosurgical interventions in the context of the COVID-19 pandemic.

**Key words:** COVID-19; coronavirus infection; neurosurgery; neurology; organization of work in the department; guide-lines; checklist.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

31 декабря 2019 г. Всемирная организация здравоохранения заявила о выявлении серии случаев респираторного заболевания неизвестного происхождения в городе Ухань (провинция Хубэй, Китай). Клинико-рентгенологические признаки болезни напоминали картину вирусной пневмонии. Позднее был выделен возбудитель заболевания представитель семейства коронавирусов SARS-CoV2 (от англ. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). Его генетическая структура оказалась во многом сходна с возбудителями ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV, от англ. Middle East respiratory syndrome) и тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV, от англ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus). Учитывая происхождение заболевания, ему было присвоено аббревиатурное название COVID-19 (от англ. COrona Virus Disease 2019) [1, 2]. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила, что вспышка приобрела характер пандемии, а 13 марта — что ее центром стали европейские государства. По состоянию на 01.06.2020 количество зараженных в мире достигло 6057,9 тыс. (данные ВОЗ от 01.06.2020).

Несмотря на то, что у пациентов с COVID-19 наблюдаются преимущественно признаки инфекционного синдрома, сопровождающиеся респираторными расстройствами, за последнее время опубликовано достаточно большое количество научных работ, описывающих неврологические варианты манифестации заболевания. Исследования показали, что ангиотензинпревращающий фермент 2 (АСЕ2) является основным рецептором клетки-хозяина SARS-CoV2. Поскольку данный рецептор также экспрессируется в нейронах и глиальных клетках, COVID-19 может вызывать ряд неврологических расстройств. По мнению большинства авторов, неврологические синдромы, возникающие у пациентов с COVID-19, целесообразно разделять на три категории: центральные (преимущественно церебральные; цефалгический, вестибуло-атактический, эпилептический, менингеальный, синдромы острой церебральной дисциркуляции), периферические (развитие краниальной невропатии с явлениями гипо-/аносмии и гипо-/агевзии) и мышечно-скелетные [3-6].

Спектр неврологических нарушений у пациентов с COVID-19 достаточно разнообразен, однако на сегодняшний день в доступной анализу литературе не приводится ни одной публикации, описывающей прямую связь персистенции SARS-CoV2 с возникновением острых/декомпенсированных или хронических, так называемых «классических» нейрохирургических заболеваний. Поэтому в условиях пандемии COVID-19 основной задачей врачей-нейрохирургов является сохранение стабильности работы нейрохирургической службы, а также сведение к минимуму риска внутрибольничного инфицирования вирусом при оказании специализированной медицинской помощи.

Основной целью написания данного систематического обзора явилось обобщение накопленного к настоящему времени материала по вопросам оказания специализированной нейрохирургической помощи в условиях пандемии COVID-19 по данным передового зарубежного и отечественного опыта. Использовались полнотекстовые и реферативные электронные базы данных Scopus и Web of Science, публикации в открытом доступе, датируемые периодом с 01.01.20 по 21.05.20.

#### РАЗДЕЛЕНИЕ ПОТОКА НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ КАК МЕТОД ПРОФИЛАКТИКИ ВНУТРИБОЛЬНИЧНОГО РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ

Необходимо отметить, что на сегодняшний день опыт работы отечественной и зарубежной нейрохирургической службы в условиях глобальной пандемии относительно небольшой. Одним из наиболее эффективных методов профилактики внутрибольничного распространения инфекции считается грамотная сортировка кандидатов на хирургическое лечение с предоставлением приоритета лицам, нуждающимся в экстренном или срочном вмешательстве [7, 8].

В частности, К. Bajunaid и соавт. (2020) в своем отчете Consensus Statement of the Saudi Association of Neurological Surgery представляет детализированный алгоритм приоритетного разделения потока нейрохирургических пациентов с различной нозологией и рекомендованные сроки оперативного вмешательства в условиях пандемии коронавирусной инфекции. Приводим адаптированный вариант данного консенсуса (адапт. по К. Bajunaid и соавт., 2020) [8].

#### Приоритет №1 (рекомендовано неотложное выполнение оперативного вмешательства\* или в течение первых 24 ч):

сосудистая нейрохирургия: тромбоэкстракция при ишемическом инсульте\*; открытое клипирование или эндоваскулярное выключение церебральных артериальных аневризм из кровотока при наличии острого субарахноидального кровоизлияния; краниотомия и/или эндоваскулярная эмболизация артериовенозной мальформации (АВМ) с наличием пара- и интранидальных аневризм; декомпрессивная краниоэктомия или эвакуация гематомы при нетравматических внутримозговых гематомах\*;

нейроонкология: все интракраниальные опухоли, являющиеся причиной прогрессирующего угнетения сознания пациента или дестабилизации системной гемодинамики в результате нарастающей внутричерепной гипертензии (ВЧГ), гидроцефалии и вклинения\*; опухоли, являющиеся причиной внезапной потери зрения вследствие компрессии хиазмы зрительных нервов;

черепно-мозговая травма (ЧМТ): эпидуральные и субдуральные гематомы, требующие хирургического лечения; нарастающая внутричерепная гипертензия, неконтролируемая при помощи медикаментозных и немедикаментозных средств; установка наружного вентрикулярного дренажа или системы

инвазивного контроля внутричерепного давления (ВЧД); хроническая субдуральная гематома с развитием грубого неврологического дефицита; открытая проникающая травма основания черепа;

спинальная хирургия: наличие острого прогрессирующего неврологического дефицита вследствие травмы, опухоли или инфекционного поражения спинного мозга;

детская нейрохирургия: пациенты с нарастающей ВЧГ в результате гидроцефалии или масс-эффекта; инфицирование или дисфункция шунтирующих систем; открытые дефекты нервной трубки (энцефалоцеле, менингомиелоцеле);

инфекционные заболевания центральной нервной системы (ЦНС): клинически значимые внутричерепные инфекции или инфицирование имплантируемых устройств, требующие оперативного лечения;

функциональная нейрохирургия и хирургия эпилепсии: клинически значимая дисфункция или смещение имплантируемых устройств, требующие оперативного лечения (баклофеновой помпы, вагусного нейростимулятора, водителя ритма);

хирургия периферической нервной системы: невролиз и нейрорафия при открытых повреждениях нерва.

#### *Приоритет №2* (рекомендовано выполнение оперативного вмешательства в течение 1 нед):

сосудистая нейрохирургия: сложные интракраниальные аневризмы с разрывом, требующие специальной подготовки и оборудования;

нейроонкология: первичные опухоли ЦНС (highgrade); резекция или биопсия метастатических опухолей ЦНС; все интракраниальные опухоли, провоцирующие формирование острого или подострого неврологического дефицита и/или ведущие себя агрессивно по результатам визуализации;

спинальная хирургия: подострый прогрессирующий неврологический дефицит при позвоночноспинномозговой травме, дегенеративной или опухолевой патологии спинного мозга; нестабильность позвоночно-двигательного сегмента без неврологического дефицита травматического генеза; подозрение на онкопатологию или инфекционное заболевание спинного мозга, требующее верификации посредством биопсии;

функциональная нейрохирургия: дисфункция или смещение имплантируемых устройств (баклофеновой помпы, вагусного нейростимулятора, водителя ритма) без клинических проявлений или купирующиеся медикаментозно;

хирургия периферической нервной системы: злокачественные опухоли периферических нервов.

#### Приоритет №3 (рекомендовано выполнение оперативного вмешательства в сроки от 1 до 4 нед):

сосудистая нейрохирургия: разрыв АВМ без интра- и паранидальных аневризм; церебральная реваскуляризация (эндартерэктомия или стентирование) симптомного поражения брахиоцефальных артерий; артериовенозные фистулы (АВ-фистулы), сопровождающиеся внутричерепным кровоизлиянием (high-grade);

нейроонкология: впервые выявленные первичные опухоли ЦНС (low-grade);

спинальная хирургия: нарастающий неврологический дефицит или нестабильность позвоночнодвигательного сегмента хронического течения (развивающиеся в течение нескольких недель) в результате позвоночно-спинномозговой травмы, дегенеративной или опухолевой патологии спинного мозга;

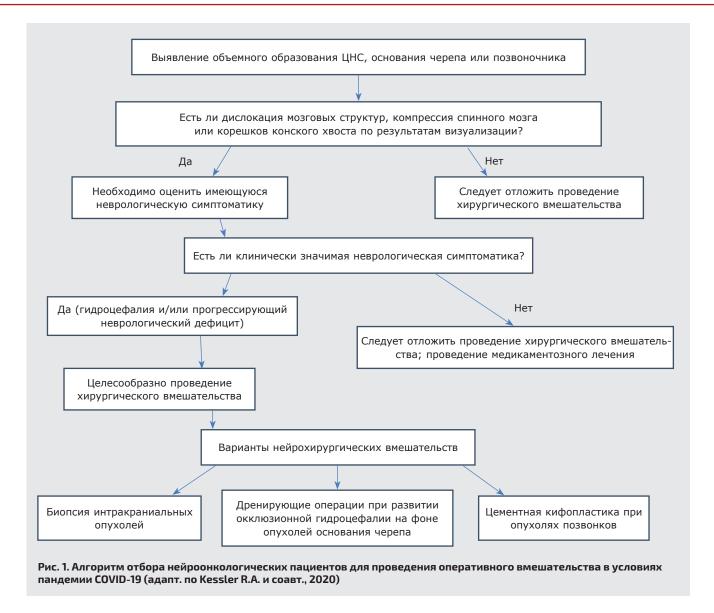
детская нейрохирургия: гидроцефалия с хронической ВЧГ; краниосиностоз с повышением ВЧД;

функциональная нейрохирургия: фармакорезистентная эпилепсия.

**Приоритет №4** (рекомендовано выполнение оперативного вмешательства в сроки, превышающие 1 мес): все случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям, а также вышеописанным состояниям; любые нейрохирургические процедуры, выполнение которых может быть отложено на 1 мес и более [8].

Таким образом, согласно мнению авторов данного консенсуса, специализированная нейрохирургическая помощь должна быть оказана пациентам с острой сосудистой патологией, декомпенсированной онкологической патологией ЦНС, тяжелой черепно-мозговой травмой и другой экстренной или срочной/неотложной нейрохирургической патологией. Полученные данные согласуются с позицией отечественных нейрохирургических служб, которая детально будет представлена ниже, в соответствующем разделе [7, 9].

Приводим еще один алгоритм разделения потока нейрохирургических пациентов в условиях пандемии COVID-19, представленный в публикациях к настоящему времени. Данный алгоритм используется для отбора на оперативное лечение пациентов нейроонкологического профиля в отделении нейрохирургии Icahn School of Medicine, (Mount Sinai, Нью-Йорк, США) (рис. 1). Принципиальным моментом данного алгоритма является то, что исследователи подчеркивают необходимость отказа от проведения радикальных нейроонкологических операций в период активного распространения SARS-CoV2 в популяции, а также при наличии высокого риска нозакомиального распространения инфекции. Авторы приводят следующие доводы: наличие высокого операционного риска у пожилых, ослабленных и коморбидных пациентов, которые составляют основной контингент нейроонкологического стационара, а также резкое снижение доступности реабилитационной помощи данной категории пациентов в условиях пандемии. Предпочтение отдается выполнению малоинвазивных вмешательств, направленных на получение биопсии или стабилизации состояния пациента, и/или медикаментозной коррекции ситуации (использование гормональных, противосудорожных и др. лекарственных препаратов) [10].



## СПОСОБЫ МИНИМИЗАЦИИ РИСКА ИНТРАОПЕРАЦИОННОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В доступной анализу литературе рассматриваются три основные ситуации, влекущие за собой высокий риск инфицирования нейрохирургического персонала SARS-CoV2:

- 1) эндотрахеальная интубация и экстубация;
- 2) нейрохирургические вмешательства, затрагивающие верхние дыхательные пути и проксимальный отрезок желудочно-кишечного тракта;
- 3) использование аэрозоль-генерирующих инструментов при работе с контаминированными тканями.

Эндотрахеальные манипуляции. В работе К. Тгап и соавт. (2012) было продемонстрировано, что эндотрахеальная интубация в сравнении с другими методами инвазивной и неинвазивной вентиляции легких наиболее опасна с точки зрения дальнейшего распространения вирусной инфекции [11]. Учитывая данный факт, в условиях пандемии SARS-CoV2 перед нейрохирургами и анестезиологами встает во-

прос о дифференцированном подходе к выбору способа анестезиологического пособия у нейрохирургических больных. Во-первых, многие нейрохирургические манипуляции, которые в настоящее время рутинно выполняются с применением эндотрахеального наркоза, могут проводиться с использованием различных методик местного обезболивания. К подобным операциям относятся наружное вентрикулярное дренирование, эвакуация хронической субдуральной гематомы, каротидная эндартерэктомия, поясничная дискэктомия, ламинэктомия и некоторые другие манипуляции [12-15]. Если внутривенная анестезия все-таки необходима, то обсуждается возможность минимизации количества медицинского персонала, находящегося в помещении во время интубации и экстубации [16].

Нейрохирургические вмешательства, затрагивающие верхние дыхательные пути и проксимальный отрезок желудочно-кишечного тракта. В последних публикациях отмечается обеспокоенность представителей профессионального сообщества в отношении ведения пациентов с опухолями основания черепа во время пандемии СО-VID-19 [17, 18]. Учитывая то, что входными воротами инфекции являются верхние дыхательные пути, остается открытым вопрос относительно высокого риска распространения SARS-CoV2 после проведения оперативного вмешательства через воздушные полости основания черепа [19, 20]. Гипотетически для нейрохирургов возникает существенный риск при выполнении транссфеноидальных и трансмастоидальных подходов, чрескожной тригеминальной ризотомии, бифронтальной краниотомии, когда хирург осознанно идет на вскрытие лобных пазух, а также при пластическом закрытии дефектов основания черепа. Учитывая данные обстоятельства, авторы обсуждают вопрос о необходимости индивидуального подхода в каждом конкретном случае и, по возможности, отсроченного выполнения подобных операций до относительной стабилизации эпидемической обстановки. Исключение составляют такие формы патологии, как апоплексия гипофиза и окклюзионная гидроцефалия на фоне активного роста краниофарингиомы, требующие активной нейрохирургической тактики. В качестве альтернативы транссфеноидальной резекции рассматриваются транскраниальные подходы (птериональный и другие базальные доступы) или установка помпы Оммайя (при наличии выраженного кистозного компонента краниофарингиомы). При хирургическом лечении вестибулярных шванном целесообразно отказаться от выполнения трансмастоидального транслабиринтного подхода в пользу субокципитальной ретросигмоидной краниотомии [21].

В соответствии с требованиями эпидемиологической ситуации A. Kolias и соавт. (2020) (Cambridge University Hospital, The UK) предлагают так называемый «safe approach» (с англ. «бережный подход») в хирургии объемных образований основания черепа, включая питуитарные опухоли, с акцентом на особую важность предоперационного тестирования пациентов на носительство SARS-CoV2 [22].

Предоперационный этап:

- 1. Наличие клинической симптоматики, подозрительной на COVID-19 (внезапно возникший сухой кашель, лихорадка), у пациента и/или его окружения является показанием для обязательного прохождения скринингового обследования на SARS-CoV2. При отсутствии описанной симптоматики пациенту рекомендуют режим самоизоляции до даты проведения оперативного лечения.
- 2. До госпитализации предварительно производят двукратный забор мазков из полости носоглотки: первый — за 4-5 дней до операции, второй — за 2 дня до операции.
- 3. Пациенты с двукратными отрицательными результатами мазков приглашаются на госпитализацию в день операции и вновь проходят скрининг на наличие явлений COVID-19.
  - 4. Целесообразно применение 0,9% раствора по-

видон-йода для обработки кожных покровов и слизистых полости рта (при эндоназальных манипуляциях).

Интраоперационный этап:

- 1. Важно соблюдение принципа зональности с разделением на «загрязненные» («красные»), «стерильные» («зеленые») зоны и использованием соответствующих средств индивидуальной защиты в каждой из этих зон.
- 2. Применение средств индивидуальной защиты обязательно для всех сотрудников «загрязнен-
- 3. Использование микродебридеров и дрелей только с одномоментной аспирацией.
- 4. Целесообразно применение 0,3 мл 0,5% раствора повидон-йода для обработки кожных покровов и слизистых полости носа (при эндоназальных манипуляциях).
- 5. По возможности отказ от тампонирования полости носа.
- 6. Проведение интубации и экстубации пациента только в условиях операционной.

Послеоперационный этап:

- 1. Осмотр пациента эндокринологом с коррекцией медикаментозной терапии (при наличии показаний) не реже 2 раз в день (для питуитарных опухолей).
- 2. Максимальное сокращение пребывания пациента в стационаре (при возможности).
- 3. Рутинное использование масок персоналом отделения в палатах.

Использование аэрозоль-генерирующих инструментов при работе с контаминированными тканями. В результате эпидемиологических исследований, посвященных изучению COVID-19 в нейрохирургических стационарах, наиболее вероятным способом заражения медицинского персонала считают воздушно-капельное инфицирование в момент использования аэрозоль-генерирующих хирургических инструментов: дрелей, электроскальпелей, лазерных приборов, ультразвуковых аспираторов и других инструментов [23-27]. Условием для аэрогенного инфицирования является наличие в биологическом материале вирионов SARS-CoV2. Heoбходимо отметить, что единого мнения относительно возможности заражения данным способом пока не существует. Однако, учитывая ограниченность наших знаний о новой коронавирусной инфекции, обсуждается необходимость соблюдать осторожность в использовании аэрозоль-генерирующих хирургических инструментов на период пандемии COVID-19. Прежде всего это касается пациентов с положительным результатом тестирования на предмет носительства SARS-CoV2. В качестве альтернативы авторы предлагают рассмотреть возможность использования аналогичного по своему функциональному назначению инструментария. Например, при наложении трефинационных отверстий — коловорота, при транссфеноидальной хирургии — кусачек и долота вместо высокоскоростной дрели [28, 29].

#### ОТЕЧЕСТВЕННЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 И ОРГАНИЗАЦИИ РАБОТЫ В НЕЙРОХИРУРГИЧЕСКИХ ОТДЕЛЕНИЯХ

Общей точкой соприкосновения доступных анализу зарубежных и национальных клинических протоколов, изданных профессиональными сообществами и регламентирующих временный порядок оказания медицинской помощи по профилю «нейрохирургия» в условиях пандемии COVID-19, является минимизация плановой консультативной и хирургической активности.

Так, в рекомендациях по профилактике корона-

К экстренным случаям относаться:    ЧМТ/инфекции: ЧМТ, вдавленные переломы черела, повреждения, уменьшающие объем внутричерепного пространства, эмпиема/ абсидесс   отухоли: кровоизлияния в гилифиз, отухоли с выраженным масс-эффентом   отухоли: кровоизлияния в гилифиз, отухоли с выраженным масс-эффентом   отухоли: кровоизлияния в гилифиз, острая гидроцефалия   отухоли: кровоизлияния в гилифизмы. АВМ и/или дуральные фистулы с разрывом   отухоли: кровоизлияния в гилифизмы. АВМ и/или дуральные фистулы с разрывом   отухоли: кровоизлияния в гилифизмы. АВМ и/или дуральные фистульное доварению пологой при травмах, опухолях или инфекционных процессах   отухольная лидрование имплантов, острая дисфункция источников питания DBS   отухолях или инфекционных процессах   отухольная илифом конского хвоста, компрессия корешков с прогрессирующими двигательными нарушениями   отохольного корустичах при наличии следующих рилифизме от прогрессирующими двигательными нарушениями   отохольного в осех случаях при наличии следующих укритершее:   острая и прогрессирующая неврологическая симптоматика, соответствующая выявленным при обследовании изменениям   острая и прогрессирующам неврологическая симптоматика, соответствующая выявленным при обследовании изменениям   острая и прогрессирующам неврологическая симптоматика, соответствующая выявленным при обследовании изменениям   острания и прогрессирующам выявленным при обследовании изменениям   острания с распражения (кольфурурга   острания образация (прогремам случаем)   острания с распражения (прогремам (см. предыдущие пункты))   острания с распражения и остраниям критериям (см. предыдущие пункты)   остраниям (см. предыдущие пункты)   остраниям критериям (см. предыдущие пункты)   остраниям и прогокол РЕС (протокол асетими/а) Если не выполним, (см. предыдущие пункты)   остраниям (см. предыдущие пункты)   остраниям и прогокол РЕС (протокол асетими/а) Если не выполним, необходимо отменить операцию   остраниям и прогокол РЕС (протокол асетими)? Если не выполним, необходимо отменить операцию		<b>Наличие экстренных нейрохирургических показаний</b> (подача в операционную в пределах 0–48 ч)
абсидес  опухоли: кровоизлияния в гипофиз, опухоли с выраженным масс-эффектом  сосудистиоя потпология: аневризмы, АВМ м/чли дуральные фистулы с разрывом  дороцефолии: дисфункции шунта, острая гидроцефалия  функциональной комурургия: инфицирование имплантов, острая дисфункция источников питания DBS  слинальной потпология: инфицирование имплантов, острая дисфункция источников питания DBS  слинальной потпология: инфицирование имплантов, острая дисфункция источников питания DBS  слинальной потпология МПД: синдром конского хвоста, компрессия корешков с прогрессирующими двигательными нарушениями  Дополнительно во всех случайх при наличии следующих критериев:  страя и прогрессирующая неврологическая симптоматика, соответствующая выявленным при обследовании изменениям  ситуации, расцененные как экстренные, по мнению сертифицированного нейрохирурга  Наличие срочных/неотложным кнейрохирургических показаний (подача в операционную в пределах 2–14 дней)  Ксрочным/неотложным случаям отмосятся:  все случаи, требующие срочного хирургических показаний  несе случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)  ценка доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию  оценка уровня эпидемиологической опасности в регионе:  заленый (1–9 общественных случаев заражения или -6 СОУID+ пациентов; без дефицити кадров менее 20%): планирование плановых и сроч ных случаев в приоритет экстренным случаем  заленый (1–9 общественных случаев заражения или -7-16 СОУID+ пациентов; дефицити кадров более 21%): планирование срочных случаев оставе мультидисциплинарном обменее иму экстренным случаем  заленый (1–9 общественных случаев заражения или -7-16 СОУID+ пациентов; дефицит кадров более 27%): планирование срочных случаев в оставе мультидисциплинарном обменее иму экстренным случаем  заленый (1–9 общественных случаев заражения или -7-16 СОУID+ пациентов; дефицит кадров более 27%): планирование срочных случаев в оставе мультидисциплинарн	Кэ	экстренным случаям относятся:
□ сосудиствая патпология: аневризмы, АВМ и/чли дуральные фистулы с разрывом     □ сидроцефолии: дисфункция шунта, острая гидроцефалия     □ функциональная хирургия: инфицирование имплантов, острая дисфункция источников питания DBS     □ спинальная патпология: нестабильность позвоночника или компрессия спинного мозга при травмах, опухолях или инфекционных процессах     процессах     □ патпология МПД: синдром конского хвоста, компрессия корешков с прогрессирующими двигательными нарушениями Дополнительно во всех случаях при наличии следующих критериев:     □ ситуации, расцененные как экстренные, по мнению сертифицированного нейрохирурга     □ Наличие срочных/неотложных нейрохирургических показаний (подача в операционную в пределах 2–14 дней)     Ксрочным/неотложным случаям отмосятся:     □ все случаи, требующие срочного хирургических показаний     □ Наличие плановых нейрохирургических показаний     □ наличие плановых нейрохирургических показаний     □ все случаи, не ссответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)     □ фаступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию     □ оценка уровня эпидемиологической опасности в регионе:     □ заленый (Т-9 общественных случаев зарожения или *6 COVID+ пациентов; без дефицит кадров (планирование плановых и сроч ных случаев в приоритет закстренным случаем     □ мастый (10-99 общественных случаем     □ красный (10-99 общественных случаем     □ увасный (10-90 общественных случаем     □ увасный (10-90 общественных случаем     □ увасный (10-90 общественных случаев зарожения или *17 COVID+ случаев; дефицит кадров более 21%); планирование срочных случаев в составе мультидисциплинарной комиссии учреждения (клуррги + анестезиологи)     □ ценка доступности послеоперациинная в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции     □ ценка в возможности комфортного принятия пациента средним медицикским персоналом в планируемом отделении      Можно ли запланировать опер		
□ гидроцефалии: дисфункция шунта, острая гидроцефалия □ функциональная игрургия: инфицирование имплантов, острая дисфункция источников питания DBS □ спинальная патология: нестабильность позвоночника или компрессия спинного мозга при травмах, опухолях или инфекционных процессах □ патология МПД: синдром конского хвоста, компрессия корешков с прогрессирующими двигательными нарушениями Дополнительно во всех случаях при наличии следующих критериев: □ острая и прогрессирующая неврологическая симптоматика, соответствующая выявленным при обследовании изменениям □ ситуации, расцененные как экстренные, по мнению сертифицированного нейрохирурга □ Наличие срочных/неотложных нейрохирургических показаний (подача в операционную в пределах 2–14 дней)  К срочным/неотложным случаям относятся: □ все случаи, требующие срочного хирургических показаний □ се случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты) □ наличие плановых нейрохирургических показаний □ се случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты) □ доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию □ оценка уровна элидемиологической опасности в регионе: □ задевый (1–9 общественных случаев заражения или <a href="#"></a>		опухоли: кровоизлияния в гипофиз, опухоли с выраженным масс-эффектом
функциональная литрогия: инфицирование имплантов, острая дисфункция источников питания DBS  □ спинальная паталогия: нестабильность позвоночника или компрессия спинного мозга при травмах, опухолях или инфекционных процессах  □ потология МПД: синдром конского хвоста, компрессия корешков с прогрессирующими двигательными нарушениями Дополнительно во всех случаях при наличии следующих критериев: □ острая и прогрессирующая неврологическая симптоматика, соответствующая выявленным при обследовании изменениям □ ситуации, расцененные как экстренные, по мнению сертифицированного нейрохирурга □ Наличие срочных/неотложных нейрохирургических показаний (подача в операционную в пределах 2–14 дней)  К срочным/неотложным случаям относятся: □ все случаи, требующие срочного хирургических показаний □ все случаи, требующие срочного хирургического вмешательства, не соответствующие описанным выше критериям □ Наличие плановых нейрохирургических показаний □ все случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)  шенка доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию □ оценка уровня элидемилогической опасности в регионе: □ зеленый (10–99 общественных случаев заражения или > 7-16 COVID+ пациентлов; без дефицит кадров; планирование плановых и срочных случаев, приоритет экстренным случаем □ кальный (10–99 общественных случаев заражения или > 7-16 COVID+ пациентлов; бефицит кадров более 21%); планирование срочных случаев, приоритет экстренным случаем помощь со стороны внешних учреждений); только экстренные случаи  □ кальный (10–90 общественных случаев заражения или > 7-16 COVID+ пациентлов; бефицит кадров более 21%); планирование срочных случаев, приоритет экстренным случаем помощь со стороны внешних учреждений); только экстренным случаем □ карасный (10–10 общест		сосудистая патология: аневризмы, АВМ и/или дуральные фистулы с разрывом
Сиднальная патология: нестабильность позвоночника или компрессия спинного мозга при травмах, опухолях или инфекционных процессах  Дополнительно во всех случаях при наличии следующих критериев:  □ страя и прогрессирующая невралогическая симптоматика, соответствующая выявленным при обследовании изменениям ситуации, расцененные как экстренные, по мнению сертифицированного нейрохирурга  □ наличие срочных/неотложных нейрохирургических показаний (подача в операционную в пределах 2-14 дней)  К срочным/неотложным случаям отностится:  □ все случаи, требующие срочного хирургического вмешательства, не соответствующие описанным выше критериям  □ Наличие плановых нейрохирургических показаний  □ все случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)  шенка доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию оценка уровна эпидемиологической опасности в регионе:  □ доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию оценка уровна эпидемиологической опасности в регионе:  □ двеньий (1-90 общественных случаев заражения или <6 COVID+ пациентюв; без дефицити кадров): планирование плановых и срочных случаев, приоритет экстренным случаям  □ красный (10-90 общественных случаев заражения или >7-16 COVID+ пациентюв; дефицити кадров менее 20%): планирование срочных случаев, приоритет экстренным случаям  □ красный (10-90 общественных случаев заражения или >7-10 COVID+ голучаев; дефицити кадров более 21%): планирование срочных случаев, приоритет экстренным случаям  □ красный (10-90 общественных случаев заражения или >7-10 COVID+ голучаев; дефицити кадров менее 20%): планирование срочных случаев, приоритет экстренным случаям  □ красный (10-90 общественных случаев заражения или >7-10 COVID+ голучаев; дефицити кадров более 21%): планирование срочных случаев, приорительного порачиния нациента вотделении реаминий и интенсивной терапии после операции  □ свеньи		гидроцефалии: дисфункция шунта, острая гидроцефалия
процессах патрительно во всех случаях при наличии следующих критериев: Острая и прогрессирующая неврологическая симптоматика, соответствующая выявлеными при обследовании изменениям ситуации, расцененные как экстренные, по мнению сертифицированного нейрохирурга Наличие срочных/неотложных нейрохирургических показаний (подача в операционную в пределах 2-14 дней)  К срочным/неотложным случаям относятися: В все случаи, требующие срочного хирургического вмешательства, не соответствующие описанным выше критериям Наличие плановых нейрохирургических показаний В все случаи, требующие срочного хирургического вмешательства, не соответствующие описанным выше критериям Наличие плановых нейрохирургических показаний В все случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)  ценка доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию  ф доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию  ф оценка уровня эпидемиологической опасности в регионе:  ф зеленый (1-9 общественных случаев заражения или <6 COVID+ пациентов; без дефицита кадров): планирование плановых и срочных случаев, приоритет экстренным случаем  ф кадтый (10-99 общественных случаев заражения или >17 COVID+ пациентов; дефицит кадров более 21%): планирование срочных случаев в составе мультидисциплинарной комиссии учреждения (кирурги + анестезиологи)  ф необходимость в пребывании пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции  ф оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении  ф оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении  ф оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении  ф оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении  ф оценка возможности к		функциональная хирургия: инфицирование имплантов, острая дисфункция источников питания DBS
Дополнительно во всех случаях при наличии следующих критериев:    страя и прогрессирующая неврологическая симптоматика, ссответствующая выявленным при обследовании изменениям   ситуации, расцененные как экстренные, по мнению сертифицированного нейрохирурга   Наличие срочных/неотложных нейрохирургических показаний (подача в операционную в пределах 2-14 дней)   К срочным/неотложных нейрохирургических показаний (подача в операционную в пределах 2-14 дней)   В се случаи, требующие срочного хирургического вмешательства, не соответствующие описанным выше критериям   Наличие плановых нейрохирургических показаний   все случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)   ценка доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию   фоступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию   фоступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию   фоступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию   фоступность образцов крови для переливания в отделении / Тесли не выполним, необходимо отменить операцию   фоступности протокол РРЕ (протокол асептики/антисептики)? Если на выполним, необходимо отменить операцию   фоступности посметвенных случаев заражения или <6 COVID+ пациентов; без дефицит кадров колее 20%): планирование срочных случаев, приоритет экстренным случаем   красный (1-90 общественных случаев заражения или >17 COVID+ случаев; дефицит кадров более 21%): планирование срочных случаев, приоритет экстренным случаем   красный (1-90 общественных случаев заражения или >17 COVID+ случаев; дефицит кадров более 21%): планирование срочных случаев пребывании пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции   фоступности послеоперации наличнот коменьто фомы внешних учреждений): только экстре		
острая и прогрессирующая неврологическая симптоматика, соответствующая выявленным при обследовании изменениям  □ ситуации, расцененные как экстренные, по мнению сертифицированного нейрохирурга  □ Наличие срочных/неотложных нейрохирургических показаний (подача в операционную в пределах 2-14 дней)  К срочным/неотложным случаям относятся:  □ все случаи, требующие срочного хирургическиго вмешательства, не соответствующие описанным выше критериям  □ Наличие плановых нейрохирургических показаний  □ все случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)  Ценка доступности операционной:  □ доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию  □ оценка уровня эпидемиологической опасности в регионе:  □ зеленый (1-9 общественных случаев заражения или <6 COVID+ пациентов; без дефицит кадров): планирование плановых и срочных случаев, приоритет экстренным случаем  □ красный (10-99 общественных случаев заражения или 7-16 COVID+ пациентов; дефицит кадров белее 20%): планирование срочных случаев в оставе мультидисциплинарной комиссии учреждений (хирурги + анестезиологи)  □ черный (пребуетка значимая помощь со стороны внешних учреждений): только экстренные случаи  шенка доступности послеоперационного коечного фонда:  □ необходимость в пребывании пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции  □ оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении    оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении    оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении    оценко ли запланировать операцию  □ Нет    Повторать оценку по чек-листу в течение 21 дня    Скли планирование операции недоступно через 21 день, то объяснить пациенту необходимость в отмене операции и запланировать е		патология МПД: синдром конского хвоста, компрессия корешков с прогрессирующими двигательными нарушениями
<ul> <li>□ ситуации, расцененные как экстренные, по мнению сертифицированного нейрохирурга</li> <li>□ Наличие срочных/неотложных нейрохирургических показаний (подача в операционную в пределах 2–14 дней)</li> <li>К срочным/неотложным случаям относятся:</li> <li>□ все случаи, требующие срочного хирургического вмешательства, не соответствующие описанным выше критериям</li> <li>□ Наличие плановых нейрохирургических показаний</li> <li>□ все случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)</li> <li>Ценка доступности операционной:</li> <li>□ доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию</li> <li>□ выполним ли протокол РРЕ (протокол асептики/антисептики)? Если не выполним, необходимо отменить операцию</li> <li>□ оценка уровня эпидемиологической опасности в регионе:</li> <li>□ зеленый (1–9 общественных случаев зарожения или &lt;6 COVID+ пациентов; без дефицит кадров): планирование плановых и срочных случаев, приоритет экстренным случаям</li> <li>□ масный (10–99 общественных случаев зарожения или &gt;17 COVID+ пациентов; дефицит кадров менее 20%): планирование срочных случаев, приоритет экстренным случаев зарожения или &gt;17 COVID+ случаев; дефицит кадров более 21%): планирование срочных случаев в составе мультидисциплинарной комиссии учреждения (хирурги + анестезиологи)</li> <li>□ черный (&gt;100 общественных случаев зарожения или &gt;17 COVID+ случаев; дефицит кадров более 21%): планирование срочных случаев в составе мультидисциплинарной комиссии учреждения (хирурги + анестезиологи)</li> <li>□ черный (&gt;100 общественных случаев зарожения или &gt;17 COVID+ случаев; дефицит кодров более 21%): планирование срочных случаев в составе мультидисциплинарной комиссии учреждения (хирурги + анестезиологи)</li> <li>□ черный (&gt;100 общественным случаев зарожения или &gt;17 COVID+ случаев; дефицит кодров более 21%): планирование срочных случаев зарожения или &gt;17 COVID+ случ</li></ul>	До	полнительно во всех случаях при наличии следующих критериев:
Наличие срочных/неотложных нейрохирургических показаний (подача в операционную в пределах 2–14 дней)           К срочным/неотложным случаям относятся:           в се случаи, требующие срочного хирургического вмешательства, не соответствующие описанным выше критериям           Наличие плановых нейрохирургических показаний           все случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)           ценка доступности операционной:           доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию           оценка уровня эпидемиологической опасности в регионе:           зеленый (1-9 общественных случаев заражения или <6 COVID+ пациентов; без дефицит кадров (эпланирование плановых и срочных случаев, приоритет экстренным случаям		острая и прогрессирующая неврологическая симптоматика, соответствующая выявленным при обследовании изменениям
К срочным/неотложным случаям относятся:  □ все случаи, требующие срочного хирургического вмешательства, не соответствующие описанным выше критериям  □ Наличие плановых нейрохирургических показаний  □ все случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)  Денка доступности операционной:  □ доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию  □ выполним ли протокол РРЕ (протокол асептики/антисептики)? Если не выполним, необходимо отменить операцию  □ оценка уровня эпидемиологической опасности в регионе:  □ зеленый (1—9 общественных случаев зарржения или <6 COVID+ пациентов; без дефицита кадров): планирование плановых и срочных случаев, приоритет экстренным случаям  □ желтый (10—99 общественных случаев зарожения или 7-16 COVID+ пациентов; дефицит кадров менее 20%): планирование срочных случаев, приоритет экстренных случаев зарожения или >17 COVID+ случаев; дефицит кадров более 21%): планирование срочных случаев в составе мультидисциплинарной комиссии учреждения (хирурги + анестезиологи)  □ черный (требуется значимая помощь со стороны внешних учреждений): только экстренные случаи  □ черный (требуется значимая помощь со стороны внешних учреждений): только экстренные случаи  □ черный (требуется значимая помощь со стороны внешних учреждений): только экстренные случаи  □ черный (требуется значимая помощь со стороны внешних учреждений): только экстренные случаи  □ черный (требуется значимая помощь со стороны внешних учреждений):  □ оценка возможность в пребывании пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции  □ оценка возможность в операцию при наличии зарезервированной послеоперационной койки?  □ Да. Планируем операцию  □ Оденка возможности кофортного принятия пациента после операционной койки?  □ Да. Планируем операцию отделение 21 дня  □ Стли планирование операции и вдоступно через 21 день, то объяснить пациенту необходимость в отмене операции и запланировать ее		ситуации, расцененные как экстренные, по мнению сертифицированного нейрохирурга
Все случаи, требующие срочного хирургического вмешательства, не соответствующие описанным выше критериям    Наличие плановых нейрохирургических показаний   Все случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)   Денка доступности операционной:   Доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию   Выполним ли протокол РРЕ (протокол асептики/антисептики)? Если не выполним, необходимо отменить операцию   Оценка уровня эпидемиологической опасности в регионе:   Оценка возможность вертикализации пациента помощь со стороны внешних учреждений): только экстренные случаи   Оценка возможность вертикализации пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции   Оценка возможность комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении   Оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении   Оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении   Оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении   Оценка возможности комфортного принятия пациента госле операционной койки?   Оценка возможности комфортного принятия пациента после операционной койки?		<b>Наличие срочных/неотложных нейрохирургических показаний</b> (подача в операционную в пределах 2–14 дней)
Наличие плановых нейрохирургических показаний           Все случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)           ценка доступности операционной:           доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию           оценка уровня эпидемиологической опасности в регионе:           зеленый (1-9 общественных случаев заражения или <6 COVID+ пациентов; без дефицита кадров): планирование плановых и срочных случаев, приоритет экстренным случаям	Кс	рочным/неотложным случаям относятся:
Все случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)    Денка доступности операционной:		все случаи, требующие срочного хирургического вмешательства, не соответствующие описанным выше критериям
ценка доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию  □ доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию  □ выполним ли протокол РРЕ (протокол асептики/антисептики)? Если не выполним, необходимо отменить операцию  □ оценка уровня эпидемиологической опасности в регионе:  □ <u>зеленый</u> (1-9 общественных случаев заражения или <6 COVID+ пациентов; без дефицита кадров): планирование плановых и срочных случаев, приоритет экстренным случаям  □ <u>желтый</u> (10-99 общественных случаев заражения или 7-16 COVID+ пациентов; дефицит кадров менее 20%): планирование срочных случаев, приоритет экстренным случаям  □ <u>красный</u> (>100 общественных случаев заражения или >17 COVID+ случаев; дефицит кадров более 21%): планирование срочных случаев в составе мультидисциплинарной комиссии учреждения (хирурги + анестезиологи)  □ <u>черный</u> (требуется значимая помощь со стороны внешних учреждений): только экстренные случаи  □ ценка доступности послеоперационного коечного фонда:  □ необходимость в пребывании пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции  □ оценка возможность комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении  □ оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении  □ Омено ли запланировать операцию при наличии зарезервированной послеоперационной койки?  □ Да. Планируем операцию пече-листу в течение 21 дня  □ Повторять оценку по чек-листу в течение 21 дня  □ Ссли планирование операции и запланировать ее  Если планирование операции и запланировать ее		Наличие плановых нейрохирургических показаний
		все случаи, не соответствующие экстренным и срочным/неотложным критериям (см. предыдущие пункты)
□ выполним ли протокол РРЕ (протокол асептики/антисептики)? Если не выполним, необходимо отменить операцию □ оценка уровня эпидемиологической опасности в регионе: □ <u>зеленый</u> (1–9 общественных случаев заражения или <6 COVID+ пациентов; без дефицита кадров): планирование плановых и срочных случаев, приоритет экстренным случаям □ <u>желтый</u> (10–99 общественных случаев заражения или 7–16 COVID+ пациентов; дефицит кадров менее 20%): планирование срочных случаев, приоритет экстренным случаев заражения или >17 COVID+ случаев; дефицит кадров более 21%): планирование срочных случаев в составе мультидисциплинарной комиссии учреждения (хирурги + анестезиологи) □ черный (требуется эначимая помощь со стороны внешних учреждений): только экстренные случаи  Вценка доступности послеоперационного коечного фонда: □ необходимость в пребывании пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции □ оценка возможность комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении  Ложно ли запланировать операцию при наличии зарезервированной послеоперационной койки? □ Да. Планируем операцию □ Нет □ Повторять оценку по чек-листу в течение 21 дня □ Если планирование операции недоступно через 21 день, то объяснить пациенту необходимость в отмене операции и запланировать ее	цен	ка доступности операционной:
оценка уровня эпидемиологической опасности в регионе:		доступность образцов крови для переливания в отделении трансфузиологии (если кровь недоступна, необходимо отменить операцию
□ зеленый (1–9 общественных случаев заражения или <6 COVID+ пациентов; без дефицита кадров): планирование плановых и срочных случаев, приоритет экстренным случаям		выполним ли протокол РРЕ (протокол асептики/антисептики)? Если не выполним, необходимо отменить операцию
ных случаев, приоритет экстренным случаям		оценка уровня эпидемиологической опасности в регионе:
случаев, приоритет экстренным случаям    красный (>100 общественных случаев заражения или >17 COVID+ случаев; дефицит кадров более 21%): планирование срочных случаев в составе мультидисциплинарной комиссии учреждения (хирурги + анестезиологи)   черный (требуется значимая помощь со стороны внешних учреждений): только экстренные случаи    ценка доступности послеоперационного коечного фонда:   необходимость в пребывании пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции   возможность вертикализации пациента после операции   оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении  Ложно ли запланировать операцию при наличии зарезервированной послеоперационной койки?   Да. Планируем операцию   Нет   Повторять оценку по чек-листу в течение 21 дня   Если планирование операции недоступно через 21 день, то объяснить пациенту необходимость в отмене операции и запланировать ее		□ <u>зеленый (</u> 1–9 общественных случаев заражения или <6 COVID+ пациентов; без дефицита кадров): планирование плановых и срочных случаев, приоритет экстренным случаям
случаев в составе мультидисциплинарной комиссии учреждения (хирурги + анестезиологи)  черный (требуется значимая помощь со стороны внешних учреждений): только экстренные случаи		
ценка доступности послеоперационного коечного фонда:		□ <u>красный</u> (>100 общественных случаев заражения или >17 COVID+ случаев; ∂ефицит кадров более 21%): планирование срочных случаев в составе мультидисциплинарной комиссии учреждения (хирурги + анестезиологи)
<ul> <li>необходимость в пребывании пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции</li> <li>возможность вертикализации пациента после операции</li> <li>оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении</li> <li>Можно ли запланировать операцию при наличии зарезервированной послеоперационной койки?</li> <li>Да. Планируем операцию</li> <li>Нет</li> <li>Повторять оценку по чек-листу в течение 21 дня</li> <li>Если планирование операции недоступно через 21 день, то объяснить пациенту необходимость в отмене операции и запланировать ее</li> </ul>		□ <u>черный</u> (требуется значимая помощь со стороны внешних учреждений): только экстренные случаи
<ul> <li>□ возможность вертикализации пациента после операции</li> <li>□ оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении</li> <li>Ложно ли запланировать операцию при наличии зарезервированной послеоперационной койки?</li> <li>□ Да. Планируем операцию</li> <li>□ Нет</li> <li>□ Повторять оценку по чек-листу в течение 21 дня</li> <li>□ Если планирование операции недоступно через 21 день, то объяснить пациенту необходимость в отмене операции и запланировать ее</li> </ul>	цеі	нка доступности послеоперационного коечного фонда:
<ul> <li>□ оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении</li> <li>Ложно ли запланировать операцию при наличии зарезервированной послеоперационной койки?</li> <li>□ Да. Планируем операцию</li> <li>□ Нет</li> <li>□ Повторять оценку по чек-листу в течение 21 дня</li> <li>□ Если планирование операции недоступно через 21 день, то объяснить пациенту необходимость в отмене операции и запланировать ее</li> </ul>		необходимость в пребывании пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии после операции
<b>Пожно ли запланировать операцию при наличии зарезервированной послеоперационной койки?</b> ☐ Да. Планируем операцию  ☐ Нет  ☐ Повторять оценку по чек-листу в течение 21 дня  ☐ Если планирование операции недоступно через 21 день, то объяснить пациенту необходимость в отмене операции и запланировать ее		возможность вертикализации пациента после операции
Ложно ли запланировать операцию при наличии зарезервированной послеоперационной койки?  ☐ Да. Планируем операцию ☐ Нет ☐ Повторять оценку по чек-листу в течение 21 дня ☐ Если планирование операции недоступно через 21 день, то объяснить пациенту необходимость в отмене операции и запланировать ее		оценка возможности комфортного принятия пациента средним медицинским персоналом в планируемом отделении
<ul> <li>Нет</li> <li>Повторять оценку по чек-листу в течение 21 дня</li> <li>⊑ Если планирование операции недоступно через 21 день, то объяснить пациенту необходимость в отмене операции и запланировать ее</li> </ul>		
<ul> <li>         Нет         <ul> <li>Повторять оценку по чек-листу в течение 21 дня</li> <li></li></ul></li></ul>		Да. Планируем операцию
<ul> <li>□ Повторять оценку по чек-листу в течение 21 дня</li> <li>□ Если планирование операции недоступно через 21 день, то объяснить пациенту необходимость в отмене операции и запланировать ее</li> </ul>		
□ Если планирование операции недоступно через 21 день, то объяснить пациенту необходимость в отмене операции и запланировать ее		

Рис. 2. Чек-лист для планирования нейрохирургических вмешательств в условиях пандемии COVID-19 (адапт. по: Крылов В.В. и соавт., 2020., НИИ СП им. Н.В. Склифосовского) (DBS, от англ. Deep Brain Stimulation, — глубокая стимуляция мозга)

вирусной инфекции COVID-19 и организации работы в нейрохирургических отделениях города Москвы, определены мероприятия, направленные на личную безопасность персонала нейрохирургического отделения, порядок госпитализации пациентов в нейрохирургический стационар, особенности обследования и лечения нейрохирургических больных в условиях пандемии, основные мероприятия по организации работы нейрохирургического отделения, в том числе с использованием «модели парного покрытия» и ротацией групп специалистов (с полным текстом данных рекомендаций можно ознакомиться на сайте ассоциации нейрохирургов России http://ruans.org/). В рекомендациях также указано на необходимость ограничения плановой работы нейрохирургических отделений и консультативных центров не менее чем на 50%, рассмотрения возможности оказания консультативной помощи пациентам нейрохирургического профиля, а также процедуры рабочего взаимодействия с коллегами в дистанционном формате с использованием видеоконференций и телемедицинских технологий. В Приложении 1 к документу приводится подробное описание метода ограничения объемов оказания плановой нейрохирургической помощи с учетом уровня эпидемиологической опасности [7].

Важно подчеркнуть, что, в соответствии с действующими временными рекомендациями, решение о планировании каждого хирургического вмешательства, а также его организация осуществляются мультидисциплинарной командой, состоящей как из врачебного (врач-нейрохирург, анестезиолог-реаниматолог, руководство лечебно-профилактического учреждения), так и среднего медицинского персонала. Автоматизация данного процесса достигается за счет использования чек-листа разработанного сотрудниками Калифорнийского университета Сан-Франциско и модифицированного в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского (рис. 2) [7].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На систему здравоохранения возлагается огромная ответственность в отношении противодействия распространению инфекции COVID-19, а также в отношении серьезной реорганизации действующих порядков оказания медицинской помощи. Последнее направление наиболее актуально для специалистов узкого профиля, в том числе врачей-нейрохирургов. В современных условиях наибольшее значение приобретает медицинская сортировка нейрохирургических пациентов. Приоритет в отборе пациентов на нейрохирургическое лечение должен быть отдан лицам, нуждающимся в проведении экстренного и срочного лечения, учитывая временные отечественные и международные рекомендательные протоколы по работе нейрохирургической службы в период пандемии COVID-19.

С целью минимизации риска нозакомиального распространения COVID-19 необходимо проведение скри-

нингового обследования пациентов на предмет носительства SARS-CoV2 как на догоспитальном этапе, так и при поступлении в нейрохирургический стационар. Несмотря на отсутствие серьезной доказательной базы, во избежание интраоперационного инфицирования медицинского персонала целесообразно рассмотреть отказ от эндотрахеального наркоза, оперативных вмешательств через воздухоносные пространства основания черепа, а также от использования аэрозольгенерирующего хирургического инструментария, если это позволяет конкретная клинико-хирургическая ситуация. Непременным условием работы персонала нейрохирургического отделения становится использование средств индивидуальной защиты. По возможности необходимо минимизировать продолжительность пребывания пациента в стационаре.

Несмотря на все вышеперечисленное, наши знания в отношении новой коронавирусной инфекции весьма ограничены, что требует более глубокого изучения как фундаментальных, так и клиникодиагностических аспектов данного заболевания.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Sun P., Lu X., Xu C., Sun W., Pan B. Understanding of COVID-19 based on current evidence. J Med Virol 2020; 92(6): 548-551, https://doi.org/10.1002/jmv.25722.
- 2. He F., Deng Y., Li W. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): What we know? J Med Virol 2020; 92(7): 719–725, https://doi.org/10.1002/ imv.25766.
- 3. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA 2020; 323(11): 1061-1069, https://doi. org/10.1001/jama.2020.1585.
- 4. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y., Zhang L., Fan G., Xu J., Gu X., Cheng Z., Yu T., Xia J., Wei Y., Wu W., Xie X., Yin W., Li H., Liu M., Xiao Y., Gao H., Guo L., Xie J., Wang G., Jiang R., Gao Z., Jin Q., Wang J., Cao B. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet 2020; 395(10223): 497-506, https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- 5. Liu K., Pan M., Xiao Z., Xu X. Neurological manifestations of the coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic 2019–2020. Neurol Neurosurg Psychiatry 2020; 91(6): 669-670, https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-
- 6. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J., Ueno M., Sakata H., Kondo K., Myose N., Nakao A., Takeda M., Haro H., Inoue O., Suzuki-Inoue K., Kubokawa K., Ogihara S., Sasaki T., Kinouchi H., Kojin H., Ito M., Onishi H., Shimizu T., Sasaki Y., Enomoto N., Ishihara H., Furuya S., Yamamoto T., Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. Int J Infect Dis 2020; 94: 55–58, https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.062.
- 7. Крылов В.В., Гринь А.А., Токарев А.С., Смирнов В.А., Талыпов А.Э., Алейникова И.Б., Природов А.В., Кайков А.К. Рекомендации по профилактике коронавирусной инфекции COVID-19 иорганизации работы в нейрохирургических отделениях города Москвы. Ассоциация нейрохирургов России; 2020. URL: http://ruans.org. Krylov V.V., Grin' A.A., Tokarev A.S., Smirnov V.A., Talypov A.E.,

- Aleynikova I.B., Prirodov A.V., Kaykov A.K. Rekomendatsii po profilaktike koronavirusnoy infektsii COVID-19 iorganizatsii raboty v neyrokhirurgicheskikh otdeleniyakh goroda Moskvy [Recommendations for the prevention of coronavirus infection COVID-19 and organization of work in neurosurgical departments of the city of Moscow]. Assotsiatsiya neyrokhirurgov Rossii; 2020. URL: http://ruans.org.
- **8.** Bajunaid K., Sabbagh A.J., Ajlan A., Al-Jehani H., Alnaami I., Khormi Y.H., Bin Mahfoodh M., Barnawi A., Bin Salamah A., Alobaid A., Bafaquh M.S., Alturki A.Y., Alkhani A., Al-Habib H., Baeesa S., Al-Habib A. Consensus statement of the Saudi Association of Neurological Surgery (SANS) on triage of neurosurgery patients during COVID-19 pandemic in Saudi Arabia. *Neurosciences (Riyadh)* 2020; 25(2): 148–151, https://doi.org/10.17712/nsj.2020.2.20200054.
- **9.** Alqahtani S.A., Alnaami I., Alhazzani A. Protected stroke mechanical thrombectomy code during the Coronavirus (COVID-19) pandemic: southwestern part of Saudi Arabia stroke unit local protocol. *Cureus* 2020; 12(4): e7808, https://doi.org/10.7759/cureus.7808.
- **10.** Kessler R.A., Zimering J., Gilligan J., Rothrock R., McNeill I., Shrivastava R.K., Caridi J., Bederson J., Hadjipanayis C.G. Neurosurgical management of brain and spine tumors in the COVID-19 era: an institutional experience from the epicenter of the pandemic. *J Neurooncol* 2020; 148(2): 211–219, https://doi.org/10.1007/s11060-020-03523-7.
- **11.** Tran K., Cimon K., Severn M., Pessoa-Silva C.L., Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PLoS One* 2012; 7(4): e35797, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035797.
- **12.** Surve R.M., Bansal S., Reddy M., Philip M. Use of dexmedetomidine along with local infiltration versus general anesthesia for burr hole and evacuation of chronic subdural hematoma (CSDH). *J Neurosurg Anesthesiol* 2017; 29(3): 274–280, https://doi.org/10.1097/ana. 0000000000000305.
- **13.** Harky A., Chan J.S.K., Kot T.K.M., Sanli D., Rahimli R., Belamaric Z., Ng M., Kwan I.Y.Y., Bithas C., Makar R., Chandrasekar R., Dimitri S. General anesthesia versus local anesthesia in carotid endarterectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2020; 34(1): 219–234, https://doi.org/10.1053/j.jvca.2019.03.029.
- **14.** Pierce J.T., Kositratna G., Attiah M.A., Kallan M.J., Koenigsberg R., Syre P., Wyler D., Marcotte P.J., Kofke W.A., Welch W. C. Efficiency of spinal anesthesia versus general anesthesia for lumbar spinal surgery: a retrospective analysis of 544 patients. *Local Reg Anesth* 2017; 10: 91–98, https://doi.org/10.2147/lra.s141233.
- **15.** Demirel C.B., Kalayci M., Ozkocak I., Altunkaya H., Ozer Y., Acikgoz B. A prospective randomized study comparing perioperative outcome variables after epidural or general anesthesia for lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2003, 15(3), 185–192, https://doi.org/10.1097/00008506-200307000-00005.
- **16.** Peng P.W.H., Ho P.L., Hota S. S. Outbreak of a new coronavirus: what anaesthetists should know. *Br J Anaesth* 2020; 124(5): 497–501, https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.02.008.
- **17.** Amin-Hanjani S., Bambakidis N.C., Barker F.G., Carter B.S., Cockroft K.M., Du R., Fraser J.F., Hamilton M.G., Huang J., Jane J.A., Jensen R.L., Kaplitt M.G., Kaufmann A.M., Pilitsis J.G., Riina H.A., Schulder M., Vogelbaum M.A., Yang L.J.S., Zada G. Editorial. COVID-19 and neurosurgical practice: an interim report. J *Neurosurg* 2020; 1–2, https://doi.org/10.3171/2020.4.JNS201099.
- **18.** Jean W.C., Ironside N.T., Sack K.D., Felbaum D.R., Syed H.R. The impact of COVID-19 on neurosurgeons and the strategy for triaging non-emergent operations: a global neurosurgery study. *Acta Neurochir (Wien)* 2020; 162(6): 1229–1240, https://doi.org/10.1007/s00701-020-04342-5.

- **19.** Givi B., Schiff B.A., Chinn S.B., Clayburgh D., Iyer N.G., Jalisi S., Moore M.G., Nathan C.A., Orloff L.A., O'Neill J.P., Parker N., Zender C., Morris L.G.T., Davies L. Safety recommendations for evaluation and surgery of the head and neck during the COVID-19 pandemic. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; https://doi.org/10.1001/jamao to.2020.0780.
- **20.** Patel Z.M., Fernandez-Miranda J., Hwang P.H., Nayak J.V., Dodd R., Sajjadi H., Jackler R.K. Letter: precautions for endoscopic transnasal skull base surgery during the COVID-19 pandemic. *Neurosurgery* 2020; 87(1): E66-E67, https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa125.
- **21.** Iorio-Morin C., Hodaie M., Sarica C., Dea N., Westwick H.J., Christie S.D., Fortin D. Letter: the risk of COVID-19 infection during neurosurgical procedures: a review of severe acute respiratory distress syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) modes of transmission and proposed neurosurgery-specific measures for mitigation. *Neurosurgery* 2020; 87(2): E178-E185, https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa157.
- **22.** Kolias A., Tysome J., Donnelly N., Sharma R., Gkrania-Klotsas E., Budohoski K., Karcheva S., Adapa R., Lawes I., Gurnell M., Hutchinson P., Bance M., Axon P., Santarius T., Mannion R.J. A safe approach to surgery for pituitary and skull base lesions during the COVID-19 pandemic. *Acta Neurochir (Wien)* 2020; 162(7): 1509–1511, https://doi.org/10.1007/s00701–020–04396–5.
- **23.** Workman A.D., Welling D.B., Carter B.S., Curry W.T., Holbrook E.H., Gray S.T., Scangas G.A., Bleier B. S. Endonasal instrumentation and aerosolization risk in the era of COVID-19: simulation, literature review, and proposed mitigation strategies. *Int Forum Allergy Rhinol* 2020; 10(7): 798–805, https://doi.org/10.1002/alr.22577.
- **24.** Jewett D.L., Heinsohn P., Bennett C., Rosen A., Neuilly C. Blood-containing aerosols generated by surgical techniques a possible infectious hazard. *Am Ind Hyg Assoc J* 1992; 53(4): 228–231, https://doi.org/10.1080/15298669291359564.
- **25.** Barrett W.L., Garber S.M. Surgical smoke: a review of the literature. Is this just a lot of hot air? *Surg Endosc* 2003; 17(6): 979–987, https://doi.org/10.1007/s00464-002-8584-5.
- **26.** Pierce J.S., Lacey S.E., Lippert J.F., Lopez R., Franke J.E. Lasergenerated air contaminants from medical laser applications: a state-of-the-science review of exposure characterization, health effects, and control. *J Occup Environ Hyg* 2011; 8(7): 447–466, https://doi.org/10.1080/15459624.2011.585888.
- **27.** Preston J.K., Masciopinto J., Salamat M.S., Badie B. Tumour cell dispersion by the ultrasonic aspirator during brain tumour resection. *Br J Neurosurg* 1999; 13(5): 486–489.
- **28.** Han H.J., Park C.W., Kim E.Y., Yoo C.J., Kim Y.B., Kim W.K. One vs. two burr hole craniostomy in surgical treatment of chronic subdural hematoma. *J Korean Neurosurg Soc* 2009; 46(2): 87–92, https://doi.org/10.3340/jkns.2009.46.2.87.
- **29.** Gernsback J., Kolcun J.P.G., Jagid J. To drain or two drains: recurrences in chronic subdural hematomas. *World Neurosurg* 2016; 95: 447–450, https://doi.org/10.1016/j.wneu.2016.08.069.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **А.Е. Хрулев,** к.м.н, доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- В. А. Фокеев, клинический ординатор кафедры травматологии, ортопедии и нейрохирургии им. М.В. Колокольцева ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Ю. Д. Авдонина, к. м. н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет»

Минздрава России, невролог-консультант нейрохирургического отделения и поликлиники ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»;

С.Б. Рогожкин, зав. нейрохирургическим отделением ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко», главный внештатный нейрохирург Нижегородской области;

**М.В. Остапюк**, врач-нейрохирург 1-го нейрохирургического отделения ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 39»;

С.Н. Авдонин, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии и трансплантологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, ведущий специалист по хирургии ФКУЗ МСЧ УВД России по Нижегородской области.

Для контактов: Хрулев Алексей Евгеньевич, e-mail: alexey\_khrulev@mail.ru

#### НАРУШЕНИЯ РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭРИТРОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

УДК 616-092.16 14.03.10 — клиническая лабораторная диагностика Поступила 11.06.2020 г.

## Н. Н. Карякин, О. В. Костина, Е. А. Галова, А. Н. Поповичева, Л. Н. Соснина, М. В. Преснякова, Е. В. Макарова, А. А. Туличев

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

**Цель исследования** — изучить реологические свойства эритроцитов у пациентов с COVID-19.

**Материалы и методы.** У 50 пациентов с COVID-19 изучены агрегационные, дезагрегационные, деформационные свойства эритроцитов, концентрации фибриногена и внутриэритроцитарного гемоглобина.

**Результаты.** Вне зависимости от наличия или отсутствия острой дыхательной недостаточности, сопутствующей патологии (сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний) у всех пациентов обнаружено ухудшение деформируемости эритроцитов. Также у всех исследуемых отмечено увеличение степени и скорости агрегации эритроцитов. У большинства пациентов наблюдалось нарушение процессов дезагрегации на малых скоростях сдвига. Изменения дезагрегационной способности эритроцитов коррелировали с тяжестью пневмонии по КТ-картине. При более высоких скоростях сдвигового потока нарушение дезагрегационных свойств красных клеток крови наблюдалось у 40% пациентов. Отмечена ассоциация нарушений функциональных свойств эритроцитов с гиперфибриногенемией.

У пациентов с COVID-19 впервые обнаружены критические изменения деформируемости эритроцитов, нарушения их агрегации и дезагрегации, которые могут повлечь за собой снижение их пассажа через капиллярное русло, усугубить нарушения кислородотранспортной функции крови, повысить риск тромбообразования в микро- и макроциркуляторном русле.

Ключевые слова: COVID-19; гемореология; эритроциты; деформируемость; агрегация; дезагрегация.

## DISORDERS OF THE ERYTHROCYTES RHEOLOGICAL PROPERTIES IN PATIENTS WITH COVID-19

#### N. N. Karyakin, O. V. Kostina, E. A. Galova, A. N. Popovicheva, L. N. Sosnina, M. V. Presnyakova, E. V. Makarova, A. A. Tulichev

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

**The aim** was to study the hemorheological properties of erythrocytes in COVID-19.

**Materials and methods.** We studied erythrocytes aggregation, disaggregation and deformation properties along with fibringen concentration in 50 patients with COVID-19 was determined.

**Results.** Regardless of the presence or absence of acute respiratory failure, concomitant pathology (diabetes mellitus, cardiovascular diseases), all patients showed a deterioration in erythrocyte deformability. Also, all the subjects had an increase in the degree and rate of aggregation of erythrocytes. Observers observed disruption of disaggregation processes at low shear rates. Changes in the disaggregation ability of erythrocytes correlated with the severity of pneumonia according to the CT picture. At higher blood velocities, a violation of the disaggregation properties of red blood cells was observed in 40% of patients. An association of violations of the functional properties of erythrocytes with hyperfibrinogenemia was noted.

In patients with COVID-19, for the first time, critical changes in the deformability of erythrocytes, violations of their aggregation and disaggregation were found, which can lead to a decrease in their passage through the capillary bed, aggravate the violation of the oxygen transport function of the blood, and increase the risk of thrombus formation in the micro- and macrocirculatory bed.

Keywords: COVID-19; hemorheology; erythrocytes; deformability; aggregation; and disaggregation.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Повреждение эндотелия, гемостазиологические и гемореологические нарушения имеют большое значение в патогенезе острой воспалительной реакции и осложняют течение инфекционных заболеваний вирусной этиологии, способствуя развитию гипоксии, ацидоза и микротромбированию [1-4]. Пациенты с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 также находятся в группе риска тромботических осложнений. Сообщается о выявлении тромбов в венах и легочных артериях [5]; тромбоз сосудов микроциркуляторного русла при COVID-19 может лежать в основе нарушения функционирования внутренних органов, вплоть до развития полиорганной недостаточности [6-8]. Состоятельность микроциркуляции обеспечивается не только функциональной активностью эндотелия, тромбоцитов, плазменных факторов свертывания. Большое значение имеют и реологические свойства крови, обеспечиваемые главным образом эритроцитами — их деформируемостью и способностью к агрегации и дезагрегации [9]. Между тем анализ литературы показал отсутствие сведений об исследованиях реологии крови при COVID-19.

**Цель исследования** — изучить реологические свойства эритроцитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило характер пилотного, описательного. Под наблюдением находились 50 пациентов в возрасте от 40 до 77 лет с COVID-19. У всех больных по данным компьютерной томографии была диагностирована двухсторонняя полисегментарная пневмония. В числе сопутствующих патологий у 23 пациентов присутствовали сахарный диабет и/или сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца). Острая дыхательная недостаточность была диагностирована у 23 человек. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено локальным этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие.

Для исследований использовали кровь, стабилизированную цитратом натрия 3,8%.

Способность к деформируемости красных клеток крови оценивали в искусственном сдвиговом потоке

в ригидометре путем подсчета деформированных эритроцитов [10].

Процесс агрегации и дезагрегации эритроцитов исследовали на реоскопе, сконструированном по методу Schmid-Schönbein и соавт. [11] в авторской модификации Г. Я. Левина и соавт. [12]. Оценивали следующие показатели: степень агрегации Ма (максимальная амплитуда агрегатограммы, мм), скорость агрегации  $A_{40}$  (амплитуда агрегатограммы через 40 с после начала процесса агрегации, мм), степень дезагрегации при скоростях сдвига 5, 10, 15, 20  $c^{-1}$  $(D_5, D_{10}, D_{15}, D_{20}$  соответственно, рассчитывается как отношение амплитуды дезагрегации к Ма,%).

Среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (МСНС) определяли на гематологическом анализаторе Pentra 60 (Horiba ABX, Франция).

Концентрацию фибриногена оценивали по методу Клаусса на коагулометре ACL Elit pro (Instrumentation Laboratory Company, США).

Статистический анализ данных выполнен с использованием программы Statistica 6.1 (StatSoft, Inc.). Применяли расчет средней арифметической (М) и стандартного отклонения ( $\sigma$ ). Статистическую значимость различий между группами вычисляли с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни. Для выявления взаимосвязей между переменными применяли коэффициент гамма-корреляции (у). Критическая величина уровня значимости (р) принималась равной 0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У всех обследованных пациентов установлено резкое ухудшение деформационных свойств эритроцитов — в 2,6 раза. Стоит отметить, что максимально возможная способность к деформации выявлялась лишь у 11,12% красных клеток при нормальном значении 72,9% (табл. 1).

Факторами, определяющими деформируемость эритроцитов, являются вязко-эластические свойства мембраны, вязкость внутриклеточного содержимого, зависящая от концентрации гемоглобина в клетке [13, 14]. Среднее значение показателя МСНС у обследованных составило 335,0±11,72 г/л и находилось в пределах референсного диапазона. Корреляционный анализ не выявил зависимости пластичности эритроцитарной мембраны от концентрации гемоглобина в клетке (р>0,05). Полагаем, что вероятными причинами увеличения ригидности эритроцитарных мембран могут быть гипервоспаление

Таблица 1 Изменения степени деформируемости эритроцитов у пациентов с COVID-19, % (M±σ)

Показатель	Здоровые люди	Пациенты с COVID-19
Общая деформируемость	93,90±8,50	36,12±13,83*
Высокая степень деформируемости	72,90±6,80	11,12±6,19*
Средняя степень деформируемости	19,90±4,80	23,67±10,36

<sup>—</sup> достоверность различий по сравнению со здоровыми людьми (р≤0,05).

и развивающаяся вследствие поражения легочной паренхимы респираторная гипоксия, которые создают условия для активации свободнорадикальных процессов, влияющих на вязко-эластические свойства клеточных мембран [15, 16].

При анализе агрегационной функции эритроцитов у всех больных было выявлено усиление степени агрегации Ма в среднем на 20% (р≤0,05), а ее скорости A<sub>40</sub> — на 31% (р≤0,05) (табл. 2).

Важную роль в ухудшении гемореологии играет также обратимость процесса — способность эритроцитов дезагрегироваться. Анализ взаимосвязи между агрегационной и дезагрегационной способностью эритроцитов выявил зависимость слабой/средней силы на разных скоростях сдвига (-0,32≤γ≤-0,53, р≤0,05), свидетельствующую о том, что чем активнее происходил процесс конгломерации эритроцитов, тем прочнее были образованные агрегаты и хуже подвергались диспергированию. Изменения дезагрегационной способности эритроцитов при скорости сдвига 5 с-1 коррелировали с тяжестью пневмонии по КТ-картине ( $\gamma$ = −0,45, p≤0,05).

В зависимости от наличия/отсутствия нарушений процесса дезагрегации пациенты были разделены на две группы (табл. 3). Нарушение процессов дезагрегации на малых скоростях сдвига наблюдалось у 72% пациентов (36 человек): снижение в 3,2 раза по сравнению со средним значением при скорости сдвига 5 с<sup>-1</sup> и в 1,5 раза — при 10 с<sup>-1</sup> (р≤0,05). Детальный анализ показателей внутри этой группы выявил особенности конгломерации эритроцитов у ряда больных: у 12 человек не только не происходило диспергирования агрегатов на скорости

Здоровые люди

20,23±4,02

43,56±6,00

54,84±6,66

61,74±5,55

сдвига 5 с-1, но и продолжался процесс агрегации эритроцитов, при увеличении скорости сдвига нарушения диспергирования агрегатов были более выраженными по сравнению с остальными пациен-

При более высоких скоростях сдвигового потока, 15 и 20 с<sup>-1</sup>, нарушение дезагрегационных свойств красных клеток крови отмечалось у 40% пациентов (20 человек) — прочность агрегатов была увеличена в 1,2 раза.

Выявленные изменения дезагрегационной активности могут свидетельствовать о вероятности образования конгломератов не только в капиллярах, но и в более крупных сосудах, что повышает риск тромбоэмболии вен и артерий [17].

В другой группе усиление степени дезагрегации по сравнению с показателями здоровых людей выявлено у 18% пациентов при скоростях сдвигового потока 5 и  $10 c^{-1}$  (в 1,7 и 1,26 раза соответственно) и у 60% — при 15 и 20 с<sup>-1</sup> (в среднем в 1,2 раза). Снижение прочности агрегатов может являться ограничительным механизмом формирования стаза в зоне микроциркуляции и тромбирования сосудов.

Изменения функциональной активности эритроцитов у пациентов с COVID-19 происходили на фоне гиперфибриногенемии: концентрация фибриногена составляла 5,15±1,56 г/л, превышая нормальные значения в 1,6 раза (р≤0,05), способствуя увеличению вязкости крови. Согласно «мостиковой» теории механизма эритроцитарной агрегации, высокомолекулярные белки, в частности фибриноген, абсорбируются на клеточной мембране, усиливая агрегацию эритроцитов [18]. Нами была отмечена ассоциация

Показатели агрегации и дезагрегации эритроцитов COVID-19, (M±σ)

Показатель Пациенты с COVID-19 Здоровые люди Ма, мм 75,64±4,02 90,9±12,7\* 52,51±5,10 68,9±12,9\*

Примечания: Ма — степень агрегации эритроцитов (максимальная амплитуда агрегатограммы); А<sub>40</sub> — скорость агрегации (амплитуда агрегатограммы через 40 с после начала процесса агрегации); \* — достоверность различий по сравнению со здоровыми людьми  $(p \le 0.05)$ .

Изменения степени дезагрегации (%) у пациентов с COVID-19, (M±σ)

Пациенты с угнетением процессов

дезагрегации 6,33±6,17<sup>1</sup>

28,85±12,05<sup>1</sup>

45.16±7.11<sup>1</sup>

52,58±6,49<sup>1</sup>

ченты ессов дезагрега:	ции
12,49 <sup>1</sup> , <sup>2</sup>	
10,94 <sup>1</sup> , <sup>2</sup>	
:9,17 <sup>1</sup> , <sup>2</sup>	

Паці

35,53±1

55,06±

63.22±

73,29±10,2<sup>1</sup>, <sup>2</sup>

с активацией проц

Таблица 3

Таблица 2

D<sub>20</sub> Примечания: D<sub>5</sub>, D<sub>10</sub>, D<sub>15</sub>, D<sub>20</sub> — степень дезагрегации при скоростях сдвига 5, 10, 15, 20  $c^{-1}$  соответственно;  $^{1}$  — достоверность различий по сравнению со здоровыми людьми; 2 — достоверность различий по сравнению с пациентами с угнетением процессов дезагрегации, (р≤0,05).

Показатель

 $D_5$ 

D<sub>10</sub>

D<sub>15</sub>

между повышением концентрации этого белка и увеличением скорости агрегации ( $\gamma$ =0,5, p≤0,05), а также снижением диспергирования агрегатов при скорости сдвигового потока 5 с $^{-1}$  ( $\gamma$ = -0.6, p≤0.05), что подтверждает роль фибриногена в агрегировании красных клеток крови.

Исследования не выявили взаимосвязи между возрастом, коморбидностью (сахарный диабет и/или сердечно-сосудистые заболевания), наличием или отсутствием острой дыхательной недостаточности и реологическими характеристиками эритроцитов (p>0,05).

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, впервые установлены нарушения реологии крови. Выявленные критические изменения деформируемости эритроцитов влекут за собой снижение их пассажа через капиллярное русло, что может усугубить нарушения кислородотранспортной функции крови и перфузии тканей. Обнаруженные нарушения агрегации и дезагрегации эритроцитов свидетельствуют о риске образования конгломератов не только в капиллярах, но и в более крупных сосудах.

Необходимы дальнейшие исследования с целью уточнения механизмов гемореологических нарушений при COVID-19, степени их вклада в развитие тромбозов, а также с целью разработки методов соответствующей коррекции.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Девяткин А.В. Клиническое значение нарушений микроциркуляции и гемореологии при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях у больных с осложнениями и сопутствующими заболеваниями. Автореф дис. ... докт. мед. наук. М; 2003. Devyatkin A.V. Klinicheskoe znachenie narusheniy mikrotsirkulyatsii i gemoreologii pri grippe i drugikh ostrykh respiratornykh virusnykh infektsiyakh u bol'nykh s oslozhneniyami i soputstvuyushchimi zabolevaniyami. Avtoref dis. ... dokt. med. nauk [Clinical significance of microcirculation and hemorheological disorders in influenza and other acute respiratory viral infections in patients with complications and concomitant diseases. DSc Thesis]. Moscow; 2003.
- 2. Романовская А.В., Малеев В.В., Давыдов А.И., Михайлова Е.В. Клинико-гемореологические особенности тяжелых форм гриппа у беременных. Инфекционные болезни 2014; 12(4): 43-47. Romanovskaya A.V., Maleev V.V., Davydov A.I., Mikhaylova E.V. Clinical and hemorheological features of severe forms of influenza in pregnant women. Infekcionnye bolezni 2014; 12(4): 43-47.
- 3. Михайлова Е.В., Данилов А.Н., Чудакова Т.К., Романовская А.В., Дубовицкая Н.А., Белова А.Е. Фармакологическая коррекция гемореологических нарушений у больных с острыми респираторными вирусными инфекциями. Экспериментальная и клиническая фармакология 2013; 76(8): 43–46. Mikhaylova E.V., Danilov A.N., Chudakova T.K., Romanovskaya A.V., Dubovitskaya N.A., Belova A.E. Pharmacological treatment of hemorheological disorders in children with

acute respiratory viral infection. Eksperimental'naa i klinicheskaa farmakologia 2013; 76(8): 43-46.

- 4. Subramaniam S., Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. Front Biosci (Landmark Ed) 2018; 23: 1060–1081. https://doi. org/10.2741/4633.
- 5. Iba T., Levy J.H., Levi M., Connors J.M., Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019 [published online ahead of print, 2020 May 27]. Crit Care Med 2020; https://doi.org/10.1097/CCM. 000000000004458.
- 6. Marchandot B., Sattler L., Jesel L., Matsushita K., Schini-Kerth V., Grunebaum L., Morel O. COVID-19 related coagulopathy: a distinct entity? J Clin Med 2020; 9(6): E1651, https://doi.org/10.3390/ jcm9061651.
- 7. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in cor onavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. J Clin Virol 2020; 127: 104362, https://doi. org/10.1016/j.jcv.2020.104362.
- 8. Becker R.C. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy [published online ahead of print, 2020 May 15]. J Thromb Thrombolysis 2020; 1–14, https://doi.org/10.1007/s11239-020-02134-3.
- 9. Byrnes J.R., Wolberg A.S. Red blood cells in thrombosis. Blood 2017; 130(16): 1795–1799, https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-745349.
- 10. Левин Г.Я., Яхно В.Г., Царевский Н.Н., Котяева Н.П. Устройство для деформации эритроцитов в сдвиговом потоке. Патент СССР 1363065. 1987. Levin G. Ya., Yakhno V.G., Tsarevskiy N.N., Kotyaeva N.P. Device for deformation of erythrocytes in shear flow. Patent USSR 1363065. 1987.
- 11. Schmid-Schönbein H., von Gosen J., Heinich L., Klose H.J., Volger E. A counter-rotating "rheoscope chamber" for the study of the microrheology of blood cell aggregation by microscopic observation and microphotometry. Microvasc Res 1973; 6(3): 366-376.
- **12.** Левин Г.Я., Модин А.П., Кудрицкий С.Ю., Соснина Л.Н. *Устрой*ство для исследования агрегации тромбоцитов. Патент РФ 2278381. 2006. Levin G. Ya., Modin A.P., Kudritskiy S. Yu., Sosnina L.N. Device for the study of platelet aggregation. Patent RU 2278381. 2006.
- 13. Муравьёв А.В., Комлев А.В., Михайлов П.В. Деформация эритроцитов: роль в микроциркуляции. Ярославский педагогический вестник 2013; 2(3): 93–102. Murav'ev A.V., Komlev A.V., Mikhaylov P.V. Erythrocyte deformation: the role in microcirculation. Jaroslavskij pedagogicheskij vestnik 2013; 2(3): 93–102.
- 14. Фирсов Н.Н., Цветков В.О., Байбеков К.С., Александрова Н.П., Сирко И.В. Общие закономерности деформации эритроцитов в сдвиговом потоке. Тромбоз, гемостаз и реология 2016; 1(65): 27-31. Firsov N.N., Tsvetkov V.O., Baybekov K.S., Aleksandrova N.P., Sirko I.V. General patterns of erythrocyte deformation in shear flow. Tromboz, gemostaz i reologia 2016; 1(65): 27–31.
- 15. Глушкова Е.Г., Глушков В.С., Калинин Е.П., Галян С.Л. Изменение проницаемости мембран эритроцитов для АТФ при их сдвиговой деформации в условиях активации свободно-радикального окисления. Медицинская наука и образование Урала 2016; 3: 40-43. Glushkova E.G., Glushkov V.S., Kalinin E.P., Galyan S.L. Change in the permeability of erythrocyte membranes for ATP during their shear deformation under conditions of activation of free radical oxidation. Medicinskaa nauka i obrazovanie Urala 2016; 3: 40–43.
- 16. Iddir M., Brito A., Dingeo G., Fernandez Del Campo S.S., Samouda H., La Frano M.R., Bohn T. Strengthening the immune system and reducing inflammation and oxidative stress through diet and nutrition: considerations during the COVID-19 crisis. Nutrients 2020; 12(6): E1562, https://doi.org/10.3390/nu12061562.
  - 17. Weisel J.W., Litvinov R.I. Red blood cells: the forgotten player in

#### Оригинальные исследования

hemostasis and thrombosis. J Thromb Haemost 2019; 17(2): 271–282, https://doi.org/10.1111/jth.14360.

18. Brust M., Aouane O., Thiébaud M., Flormann D., Verdier C., Kaestner L., Laschke M.W., Selmi H., Benyoussef A., Podgorski T., Coupier G., Misbah C., Wagner C. The plasma protein fibrinogen stabilizes clusters of red blood cells in microcapillary flows. Sci Rep 2014; 4: 4348, https://doi.org/10.1038/srep04348.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Н. Н. Карякин, д. м. н., ректор ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород:
- **О.В. Костина,** к.б.н., старший научный сотрудник Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Е.А. Галова, к. м. н., заместитель директора Университетской клиники по науке ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

- А.Н. Поповичева, младший научный сотрудник Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Л.Н. Соснина, врач клинико-лабораторной диагностики Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- М.В. Преснякова, к.б.н., старший научный сотрудник Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Е.В. Макарова, д. м. н., доцент, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, старший научный сотрудник ФБУН «ННИИГП»;
- А.А. Туличев, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Костина Ольга Владимировна, e-mail: olkosta@rambler.ru

#### ОЦЕНКА ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ **МЕСТНОГО ДЕЙСТВИЯ**

УДК: 616.9:615.281 03.02.03 — микробиология 14.02.02 — эпидемиология Поступила 28.07.2020 г.

#### И.Ю. Широкова, Н.А. Белянина, Д.В. Квашнина, О.В. Ковалишена

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

**Цель исследования** — анализ результатов микробиологического мониторинга устойчивости микроорганизмов, выделенных от пациентов ожогового профиля в 2018–2019 гг., к антисептическим и другим антимикробным препаратам местного применения.

Материалы и методы. Проведены маркетинговые (фармакоэкономические) исследования антимикробных препаратов, применяемых для местного лечения и профилактики раневой инфекции у ожоговых пациентов, проанализированы 1560 проб клинического материала от пациентов с ожогами и 896 смывов из больничной среды ожоговых отделений. Исследованы 350 изолятов, из них углубленно — 8 госпитальных штаммов ведущих возбудителей.

Результаты. Установлено, что лидирующей микрофлорой у пациентов с ожогами оказались грамотрицательные микроорганизмы с широкой распространенностью генов-маркеров антибиотикорезистентности (карбапенемаз MBL-металло-β-лактамазы VIM и ОХА-40-подобных, гена mecA). Требуемый уровень эффективности проявили чуть больше половины тестируемых антисептиков. Наибольшую резистентность госпитальные штаммы обнаружили к бесспиртовым растворам антисептиков: фурацилину, 0,05% водному раствору хлоргексидина, 3% перекиси водорода. Резистентность не выявлена по отношению к спиртосодержащим антисептикам, галогенсодержащему препарату и комбинированному препарату на основе бигуанидинов. Наиболее часто резистентность и неполную чувствительность к тестируемым жидким антимикробным препаратам проявляли микроорганизмы К. pneumoniae и P. aeruginosa.

Заключение. Результаты мониторинга чувствительности госпитальных штаммов к антимикробным препаратам являются основанием для выбора препаратов в схемах местной терапии и профилактики раневой инфекции ожоговых пациентов.

Ключевые слова: антимикробные препараты местного действия; госпитальные штаммы; резистентность микроорганизмов к антисептикам; ожоговая рана.

#### CHARACTERISTICS OF THE SENSITIVITY OF HOSPITAL STRAINS OF MICROORGANISMS TO LOCAL ANTIMICROBIALS

#### I.Yu. Shirokova, N. A. Belyanina, D. V. Kvashnina, O. V. Kovalishena

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Objective: to analyze the results of microbiological monitoring of the resistance of microorganisms isolated from burn patients in 2018–2019 to local antiseptic and other local antimicrobials.

Materials and methods. Marketing (pharmacoeconomical) studies of local antimicrobials used for local treatment and prevention of wound infection in burn patients. Analysis of 1560 samples of clinical material from patients with burns and 896 swabs up from hospital environment burn departments. 350 isolates were studied, including 8 hospital strains of the most common pathogens.

Results. A wide range of antimicrobial agents in liquid (solutions), soft (ointments, creams, liniments) and solid (powder) dosage forms with various active substances in the composition were found to be used for prevention of infection of a burn wound and local treatment of infection. The leading microflora was gram-negative microorganisms with a wide prevalence of antibiotic resistance marker genes (MBL-metallo-β-lactamase Vim and OXA-40-like, mecA). Only 54.5% of the tested antiseptics showed the required level of effectiveness. Hospital strains of microorganisms showed the greatest resistance to alcohol-free solutions of antiseptics: furaciline, 0.05% aqueous solution of chlorhexidine, 3% hydrogen peroxide. The resistance was not detected in relation to alcohol-containing antiseptics, a halogen-containing drug and a combination drug based on biguanidine. K. pneumoniae and P. aeruginosa microorganisms showed the most frequent resistance and incomplete sensitivity to the tested liquid antimicrobials. The results of monitoring the sensitivity of hospital strains to local antimicrobials are the basis for choosing the schemes of local therapy and prevention of wound infection in burn patients.

Keywords: local antimicrobial agents; hospital strains; resistance of microorganisms to antiseptics; burn wound.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Резистентность к антимикробным препаратам, проявляемая госпитальными штаммами микроорганизмов — возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), является глобальной проблемой медицины. В настоящее время все больше внимания уделяется резистентности возбудителей к дезинфицирующим и антисептическим средствам [1-4]. Имеются данные о распространенности среди госпитальной флоры резистентности к различным антисептикам, в том числе генетически обусловленной [5-11]. Так, результаты систематического обзора [11] свидетельствуют о наличии резистентности актуальных возбудителей ИСМП к одному из наиболее часто применяемых антисептиков — хлоргексидину — в разных странах мира и о широком диапазоне распространенности устойчивости. В среднем распространенность устойчивости к хлоргексидину, определяемая по детекции генов, составила 21,3%, с колебаниями от 1,6 до 83,3% в разных исследованиях [4, 5, 9–11].

Высокий риск возникновения ИСМП имеется у ожоговых пациентов. Для профилактики и лечения раневой инфекции у них широко используются антисептики и другие антимикробные препараты местного применения. Оценка чувствительности госпитальных штаммов к данным препаратам имеет большое значение для обоснования адекватной антимикробной терапии.

**Цель исследования** — анализ результатов микробиологического мониторинга устойчивости микроорганизмов, выделенных от пациентов ожогового профиля в 2018–2019 гг., к антисептическим и другим антимикробным препаратам местного применения.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование носило комплексный характер и включала следующие этапы:

- 1) маркетинговые (фармакоэкономические) исследования изучение госпитального сегмента антимикробных препаратов для местного лечения и профилактики раневой инфекции в Ожоговом центре за 2018–2019 гг. по данным специализированного запроса в аптечную службу Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России и по расширенным годовым отчетам по профилактической и противоэпидемической работе медицинской организации;
- 2) анализ результатов микробиологического мониторинга устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам местного применения в отделениях ожогового профиля за 2018–2019 гг.

Клинической базой исследования являлся Ожоговый центр Университетской клиники ПИМУ, включая взрослое и детское ожоговые отделения, отделение реанимации и интесивной терапии. Лабораторная часть работы проводилась на базе отдела лабораторных исследований НИИ профилактической медицины ПИМУ. Основными объектами изучения были культуры микроорганизмов, выделенные из клинического материала от пациентов ожо-

гового профиля (раневое отделяемое) и из смывов с объектов внешней среды специализированных отделений.

За период 2018–2019 гг. в рамках микробиологического мониторинга в Ожоговом центре было отобрано 1560 проб клинического материала (раневое отделяемое) от пациентов с ожогами и 896 смывов из внешней среды ожоговых отделений. Исследованы 350 изолятов. Из них для изучения чувствительности к антисептическим препаратам выбраны 8 штаммов, выделенных из клинического материала и проявляющих мультирезистентные свойства к тестируемым антибиотиками, а также обладающих генами резистентности.

Забор, доставка и исследование клинического материала проводились на наличие аэробной, факультативно-анаэробной микрофлоры стандартными методами согласно действующим нормативным документам. Видовая идентификация микроорганизмов выполнялась на масс-спектрометре MALDI-TOFMS (Autoflex, BrukerDaltonics, Германия). Комплексная характеристика свойств микроорганизмов — возбудителей раневой инфекции — включала определение чувствительности к ряду антимикробных препаратов с использованием различных методов:

• чувствительность к антибиотикам определялась на полуавтоматическом бактериологическом анализаторе Multiskan FC. Для оценки результатов использовалась программа «Микроб-2» [12, 13], далее — генотипически с помощью метода ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени; • чувствительность к антисептикам оценивалась

• чувствительность к антисептикам оценивалась по утвержденной методике [14, 15].

При статистической обработке данных были учтены их бинарный и непрерывный характер, доли резистентных культур сопровождали 95% доверительными интервалами (95% ДИ) по Уилсону. Для средних значений рассчитана стандартная ошибка (М±m). Статистическая обработка данных проводилась с использованием приложения MS Excel.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

В маркетинговом исследовании было выявлено, что для профилактики инфицирования ожоговой раны и местного лечения инфекции применяется широкий спектр антимикробных средств в жидких (растворах), мягких (мази, кремы, линименты) и твердых лекарственных формах.

Для терапевтических и профилактических целей используется широкий спектр композиционных (n=6) и однокомпонентных антисептических препаратов (n=5). Наиболее распространенными были средства на основе комбинации спиртов и других веществ: этиловый спирт + хлоргексидин (хлоргексидин спиртовой 0,5%), изопропиловый спирт + четвертичное аммониевое соединение (Экобриз антисептик), смесь пропиловых спиртов + хлоргексидин (Миросептик экспресс ОП),

смесь пропиловых спиртов + ЧАС (Чистея-ОП). Так же использовались бесспиртовые комбинации: октенидина дигидрохлорид (поверхностно-активное вещество, группа бигуанидинов) + феноксиэтанол (Саниосепт, МестаМидин-сенс). Однокомпонентные препараты были представлены следующими растворами: хлоргексидин водный 0,05%, Йодопирон (концентрация активного йода не менее 1%), натрия гипохлорит, перекись водорода 3%, фурацилин.

Мягкие лекарственные формы, используемые в терапевтических целях, содержали активно действующие вещества противомикробной направленности (в основном антибиотики) в комбинации с другими элементами противовоспалительного/ регенерирующего/анестезирующего действия. Так, наиболее часто в клинике применялись такие препараты местного применения, как Аргосульфан (сульфатиазол серебра), Левомеколь (хлорамфеникол + диоксометилтетрагидропиримидин), Офломелид (офлоксацин + диоксометилтетрагидропиримидин (метилурацил) + лидокаина гидрохлорид), Хлорамфеникол. Также для лечения раневой инфекции использовался препарат Оксикорт (раствор, аэрозоль), содержащий глюкокортикоид, антибиотик тетрациклин и порошок ксероформа.

Для улучшения трофики и регенерации тканей назначались такие средства, как Солкосерил (мазь, содержащая депротеинизированный диализат из крови здоровых молочных телят), вазелин, облепиховое масло.

В целях комплексной характеристики микроорганизмов, являющихся возбудителями раневых инфекций у пациентов комбустиологического профиля, необходимо в общем оценить микробиологическую ситуацию в Ожоговом центре. Согласно результатам микробиологического мониторинга, во всех трех отделениях центра в этиологической структуре ИСМП лидируют грамотрицательные бактерии (рис. 1).

При анализе антибиотикорезистентности выделенных штаммов, полученных при использовании фенотипических методов, установлено, что удельный вес полирезистентных штаммов в популяции энтеробактерий составляет 31,32±4,10%.

Методом ПЦР с детекцией генов-маркеров антибиотикорезистентности была определена распространенность соответствующих генов среди лидирующих видов возбудителей ИСМП. Материалом послужили 34 культуры неферментирующих грамотрицательных бактерий (P. aeruginosa (n=25), A. baumanii (n=9)), 57 культур Staphylococcus spp. (S. aureus (n=25), CoNS, coagulase negative staphylococcus species (n=32)), выделенных путем первичного бактериологического посева клинического материала. Распространенность генов приобретенных карбапенемаз МВL-металло-β-лактамазы VIM и ОХА-40-подобных составила, соответственно, 2,94 [95% ДИ 0,2-5,64] на 100 исследований для *P. aeruginosa* и 5,88 [95% ДИ 1,47–10,29] для *A. baumanii*. Частота выделения MRSA и MRCoNS в ожоговом центре на основании выявления гена тесА, который обуславливает классическую резистентность к оксациллину/цефокситину, составляет 2,88 [95% ДИ 0,15-5,61] и 5,77 [95% ДИ 1,18-10,36] на 100 исследований соответственно.

Для оценки чувствительности возбудителей ИСМП

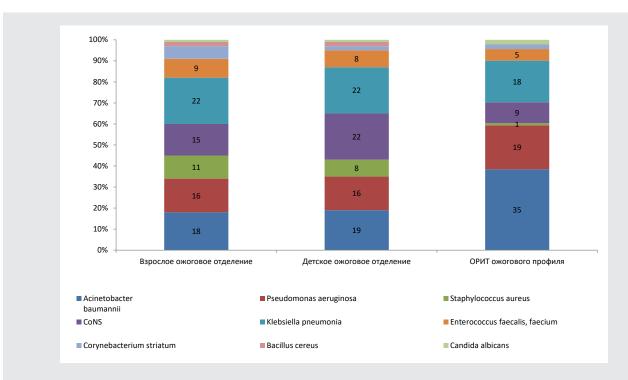


Рис. 1. Этиологическая структура ИСМП у пациентов с ожогами в трех отделениях Ожогового центра

к антимикробным препаратам местного применения были отобраны полирезистентные штаммы ведущих в этиологической структуре видов микроорганизмов.

Лабораторные испытания эффективности антисептических препаратов и резистентности микроорганизмов, а также интерпретация полученных результатов проводились на основе действующей нормативнометодической документации [14, 15] и валидированных методов. С учетом клинико-морфологических особенностей инфицированной ожоговой раны и задач терапевтической антисептики нами была модифицирована методика определения эффективности кожных антисептиков, предназначенных для обработки кожи операционного и инъекционного полей и локтевых сгибов доноров, описанная в соответствующем руководстве [14]. Так, тестирование производилось не в отношении естественной микрофлоры кожи, а на культурах полирезистентных госпитальных штаммов — возбудителей ИСМП у пациентов с ожогами. Критерий эффективности антисептика, однако, остался таким же — снижение общей микробной обсемененности на 100%. Для более детального анализа полученных данных были применены критерии для изучения чувствительности микроорганизмов и ее степени [15].

Наибольшую резистентность клинические штаммы микроорганизмов проявляли к фурацилину (100% тестируемых микроорганизмов были нечувствительны) (рис. 2, табл. 1). Гетерогенные результаты получены в отношении 0,05% водного раствора хлоргексидина и 3% перекиси водорода. 37,5±10,5% госпитальных

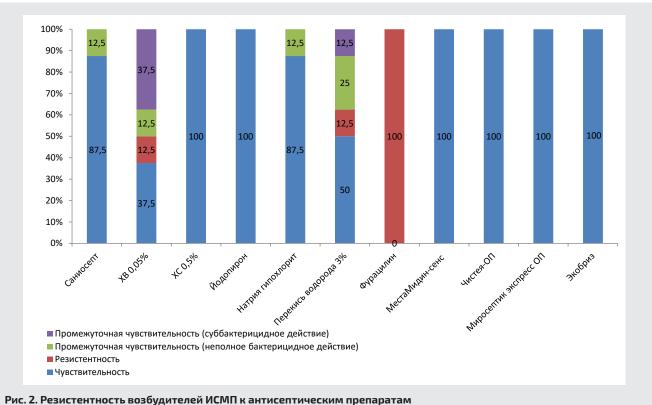
штаммов (n=3) были чувствительны к водному раствору хлоргексидина,  $50\pm13,5\%$  (n=4) проявляли промежуточную чувствительность. К перекиси водорода были чувствительны  $50,0\pm13,5\%$  (n=4) культур,  $12,5\pm7,9\%$  проявляли полную устойчивость.

Резистентность не была выявлена по отношению к спиртосодержащим антисептикам (0,5% спиртовой раствор хлоргексидина, Чистея-ОП, Миросептик экспресс ОП, Экобриз антисептик), галогенсодержащему препарату (Йодопирон) и комбинированному препарату (МестаМидин-сенс). Данные средства продемонстрировали требуемый уровень эффективности [14].

Полученные результаты подтверждают, что спиртосодержащие средства проявляют большую эффективность в сравнении с бесспиртовыми рецептурами. Однако для оказания качественной и безопасной медицинской помощи пациентам хирургического профиля, в том числе с ожогами, необходимо использовать бесспиртовые препараты, например для промывания ран. В клинической практике Ожогового центра имеется ограниченный (по бактерицидной эффективности) спектр препаратов для терапевтической антисептики. В первую очередь, это связано с увеличением устойчивости госпитальных штаммов к антимикробным препаратам, что и подтверждается в нашем исследовании.

Наиболее часто резистентность и неполную чувствительность к тестируемым жидким антимикробным препаратам (см. табл. 1) проявляли микроорганизмы *K. pneumoniae* и *P. aeruginosa.* 

Одной из широко практикуемых терапевтических тактик в отношении инфицированных ожоговых ран



гис. 2. гезистентность возоудителей испіт к антисентическим препарата

Таблица 1 Чувствительность микроорганизмов к применяемым в Ожоговом центре антисептическим и другим антимикробным средствам

и, чер			Антисептический/антимикробный препарат препарат, время экспозиции										
Микроорганизм, лабораторный номер штамма	Отделение	Саниосепт, 15 мин	ХВ, 15 мин	ХС, 15 мин	Йодопирон, 15 мин	Натрия гипохлорит, 15 мин	Перекись водорода 3%, 15 мин	Фурацилин, 15 мин	МестаМидинсенс, 30 с	Чистея-ОП, 5 мин	Миро-септик экспресс ОП, 5 мин	Эко-бриз, 5 мин	Оксикорт спрей, 5 мин
K. pneumoniae 188	B00	PH	250 KOE	PH	PH	35 KOE	100 KOE	СР	PH	PH	PH	PH	СР
P. aeruginosa 185	B00	60 KOE	15 KOE	PH	PH	PH	6 KOE	СР	PH	PH	PH	PH	PH
A. baumannii 186	B00	PH	150 KOE	PH	PH	PH	PH	СР	PH	PH	PH	PH	PH
K. pneumoniae 477	ОРИТ	PH	СР	PH	PH	PH	PH	СР	PH	PH	PH	PH	PH
E. cloaceae 477	ОРИТ	PH	150 KOE	PH	PH	PH	СР	СР	PH	PH	PH	PH	PH
S. aureus 1392	B00	PH	PH	PH	PH	PH	PH	СР	PH	PH	PH	PH	PH
A. baumannii 1399	Д00	PH	PH	PH	PH	PH	PH	СР	PH	PH	PH	PH	PH
K. pneumoniae 1400	Д00	PH	PH	PH	PH	PH	45 KOE	СР	PH	PH	PH	PH	СР

Примечания: ВОО — взрослое ожоговое отделение; ДОО — детское ожоговое отделение; РН — роста нет; СР — сплошной рост; ХВ хлоргексидин водный; ХС — хлоргексидин спиртовой.

Таблица 2 Литическая активность применяемых в Ожоговом центре мягких, твердых (порошок), жидких лекарственных форм антимикробных препаратов

Микроорганизм,		Антимикробный препарат, время экспозиции							
лабораторный номер штамма	Отделение	Аргосульфан, 24 ч	Левомеколь, 24 ч	Офломелид, 24 ч	Хлорамфеникол, 24 ч	Ксероформ, порошок, 24 ч			
S. aureus, 1392	B00	++++	++++	++++	++	+++			
A. baumannii, 1399	II.O.O.	+++	++++	++++	« <b>-</b> »	++			
K. pneumoniae ,1400	Д00	+++	++	+++	«-»	« <b>-</b> »			

Примечания: BOO — взрослое ожоговое отделение; ДOO — детское ожоговое отделение; «-» — отсутствие литической активности; + — низкая активность; ++ — образование зоны лизиса с большим количеством колоний вторичного роста бактерии; +++ — зона лизиса с единичными колониями вторичного роста; ++++ — прозрачная зона лизиса без колоний вторичного роста.

является местное применение мягких лекарственных форм — мазей, кремов, линиментов, а в некоторых случаях твердых форм — порошков. Испытание на антимикробное действие используемых в Ожоговом центре препаратов в данных формах происходило в рамках экспериментального подхода с помощью методики «стерильного пятна», используемой при оценке эффективности бактериофагов [16]. Учет результатов осуществлялся по пятибалльной шкале (по количеству «крестов») с итоговой оценкой литической активности (табл. 2).

Полученные результаты эксперимента также оказались гетерогенными. Наибольшую литическую активность в отношении всех тестируемых штаммов продемонстрировал комбинированный препарат Офломелид с активным актимикробным веществом — антибиотиком офлоксацином. Наименьшая активность выявлена у антибиотика широкого спектра действия хлорамфеникола; в отношении двух (A. baumannii, K. pneumoniae) из трех тестируемых штаммов отсутствовало противомикробное действие, в отношении S. aureus активность также была низкой.

Чтобы получить более углубленное представление об антимикробной активности всех применяемых в клинике средств локального наружного назначения, были протестированы препараты из клиникофармакологической группы «Препарат, стимулирующий процессы регенерации и трофики». Данные средства ожидаемо не проявили литической активности (табл. 3), т.е. у них отсутствует антимикробный эффект.

Таблица З Литическая активность применяемых в Ожоговом центре препаратов, улучшающих трофику и регенерацию тканей

		Название препарата, время экспозиции				
Микроорганизм, лабораторный номер штамма	Отделение	Облепиховое масло, 24 ч	Солкосерил, 24 ч	Вазелин, 24 ч		
S. aureus, 1392	B00	« <b>-</b> »	« <b>-</b> »	« <b>-</b> »		
A.baumannii, 1399	900	« <b>-</b> »	« <b>-</b> »	« <b>-</b> »		
K. pneumoniae, 1400	Д00	« <b>-</b> »	« <b>-</b> »	« <b>-</b> »		

Примечания: ВОО — взрослое ожоговое отделение; ДОО — детское ожоговое отделение; «-» — отсутствие литической активности.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

На основании локального маркетингового исследования, анализа данных мониторинга резистентности микроорганизмов и выборочных лабораторных экспериментов по изучению чувствительности микроорганизмов к антисептическим средствам установлено следующее.

Для профилактики инфицирования ожоговой раны и местного лечения инфекции применяется широкий спектр антимикробных средств в жидких (растворах), мягких (мази, кремы, линименты) и твердых (порошок) лекарственных формах с различными действующими веществами.

Лидирующей микрофлорой среди возбудителей ИСМП у пациентов ожогового профиля являются грамотрицательные микроорганизмы, с широкой распространенностью генов-маркеров антибиотикорезистентности.

Только 54,5% тестируемых антисептиков проявили требуемый уровень эффективности. Наибольшую резистентность госпитальные штаммы микроорганизмов обнаружили к бесспиртовым растворам антисептиков: фурацилину, 0,05% водному раствору хлоргексидина, 3% перекиси водорода. Резистентность не была выявлена по отношению к спиртосодержащим антисептикам, галогенсодержащему препарату и комбинированному препарату на основе бигуанидинов. Наиболее часто резистентность и неполную чувствительность к тестируемым жидким антимикробным препаратам проявляли микроорганизмы К. pneumoniae и P. aeruginosa.

Результаты мониторинга чувствительности госпитальных штаммов к антимикробным препаратам являются основанием для выбора препаратов в схемах местной терапии и профилактики раневой инфекции ожоговых пациентов.

Финансирование исследования. Работа выполнена по государственному заданию «Анализ причин антимикробной резистентности госпитальных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов» 2018–2020 гг. Номер государственного учета в ЕГИСУ НИОКТР № АААА-А18–118052190100–6

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Срабионов В.О., Липин А.Н., Хохлова И.М., Корнаухова Л.А.,

Петров С. В. Сравнительная эффективность диоксидина и хлоргексидина при местном лечении флегмон различной локализации. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова* 2013; 11: 53–57. Srabionov V.O., Lipin A.N., Khokhlova I.M., Kornaukhova L.A., Petrov S. V. Comparative efficacy of dioksidin and chlorhexidine in the local treatment of phlegmons of different localization. *Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova* 2013; 11: 53–57.

- 2. Гренкова Т.А., Селькова Е.П., Гусарова М.П., Ершова О.Н., Александрова И.А., Сазыкина С.Ю., Курдюмова Н.В. Контроль за устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам и дезинфицирующим средствам. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2014; 74(1): 28–32. Grenkova T.A., Sel'kova E.P., Gusarova M.P., Ershova O.N., Aleksandrova I.A., Sazykina S. Yu., Kurdyumova N. V. Stability control of microorganisms to antibiotics, antiseptics and disinfectants. Epidemiologia i vakcinoprofilaktika 2014; 74(1): 28–32.
- **3.** Shestopalov N.V., Gololobova T.V., Fedorova L.S., Serov A.A., Ruleva A.I. Microbiological monitoring of the resistance of hospital bacterial flora within the system of prevention of healthcare-associated infections. *Russian Journal of Infection and Immunity* 2018; 8(4): 609, https://doi.org/10.15789/2220-7619-2018-4-9.23.
- **4.** Johnson J.G., Saye E.J., Jimenez-Truque N., Soper N., Thomsen I., Talbot T.R., Creech C.B. Frequency of disinfectant resistance genes in pediatric strains of methicillin–resistant Staphylococcus aureus. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34(12): 1326–1327, https://doi.org/10.1086/673983.
- **5.** Prag G., Falk-Brynhildsen K., Jacobsson S., Hellmark B., Unemo M., Söderquist B. Decreased susceptibility to chlorhexidine and prevalence of disinfectant resistance genes among clinical isolates of Staphylococcus epidermidis. *APMIS*2014; 122(10): 961–967, https://doi.org/10.1111/apm.12239.
- **6.** Boost M.V., Chan J., Shi G.S., Cho P. Effect of multipurpose solutions against Acinetobacter carrying QAC genes. *Optom Vis Sci* 2014; 91(3): 272–277, https://doi.org/10.1097/opx.000000000000177.
- **7.** Babaei M.R., Sulong A., Hamat R., Nordin S., Neela V. Extremely high prevalence of antiseptic resistant Quaternary Ammonium Compound E gene among clinical isolates of multiple drug resistant Acinetobacter baumannii in Malaysia. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2015; 11(14): 11, https://doi.org/10.1186/s12941-015-0071-7.
- **8.** Shi G.S., Boost M., Cho P. Prevalence of antiseptic–resistance genes in staphylococci isolated from orthokeratology lens and spectacle wearers in Hong Kong. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56(5): 3069–3074, https://doi.org/10.1167/iovs.15–16550.
- **9.** Warren D.K., Prager M., Munigala S., Wallace M.A., Kennedy C.R., Bommarito K.M., Mazuski J.E., Burnham C.A. Prevalence of qacA/B genes and mupirocin resistance among methicillin–resistant Staphylococcus aureus (MRSA) isolates in the setting of chlorhexidine bathing without

mupirocin. Infect Control Hosp Epidemiol 2016; 37(5): 590-597, https://doi.org/10.1017/ice.2016.1.

- **10.** Ignak S., Nakipoglu Y., Gurler B. Frequency of antiseptic resistance genes in clinical staphycocci and enterococci isolates in Turkey. Antimicrob Resist Infect Control 2017; 6: 88, https://doi.org/10.1186/ s13756-017-0244-6.
- 11. Квашнина Д.В., Ковалишена О.В. Распространенность устойчивости микроорганизмов к хлоргексидину по данным систематического обзора и анализа регионального мониторинга резистентности. Фундаментальная и клиническая медицина 2018; 3(1): 63-71. Kvashnina D.V., Kovalishena O.V. Prevalence of microbial resistance to chlorhexidine: a systematic review and analysis of regional monitoring. Fundamental 'naa i klinicheskaa medicina 2018; 3(1): 63-71, https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-1-63-71.
- 12. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам: клинические рекомендации. НИИАХ; 2018. URL: https://www.antibiotic.ru/minzdrav/files/docs/clrecdsma2018.pdf. Opredelenie chuvstviteľ nosti mikroorganizmov k antimikrobnym preparatam: klinicheskie rekomendatsii [Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs: clinical guidelines]. NIIAKh; 2018. URL: https://www.antibiotic.ru/ minzdrav/files/docs/clrec-dsma2018.pdf.
- 13. Определение чувствительности к антимикробным препаратам. Диско-диффузионный метод EUCAST. Версия 6.0 (EUCAST Disk Diffusion Manual). URL: https://www.iacmac.ru/iacmac/ru/docs/eucast/eucast-disk-diffusion-slide-show-6.0-rus. pdf. Opredelenie chuvstviteľ nosti k antimikrobnym preparatam. Disko-diffuzionnyy metod EUCAST. Versiya 6.0 (EUCAST Disk Diffusion Manual) [Determination of antimicrobial sensitivity. Discodiffusion method EUCAST. Version 6.0 (EUCAST Disk Diffusion Manual)].URL: https://www.iacmac.ru/iacmac/ru/docs/eucast/ eucast-disk-diffusion-slide-show-6.0-rus.pdf.
- 14. Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности: Руководство Р 1.1.2.3.5. — 10. М: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии; 2010. 615 с. Metody laboratornykh issledovaniy i ispytaniy dezinfektsionnykh sredstv dlya otsenki ikh effektivnosti i bezopasnosti: Rukovodstvo R1.1.2.3.5. —10 [Methods for laboratory testing of disinfectants to assess their effectiveness and safety:

Guideline P 1.1.2.3.5.—10]. Moscow: Federal Center for Hygiene and Epidemiology, 2010. 615 p.

- 15. Шкарин В.В. и соавт. Способ определения чувствительности бактерий к дезинфицирующим средствам при мониторинге устойчивости к антимикробным препаратам в медицинских организациях: федеральные клинические рекомендации. М; 2015. 27 c. Shkarin V.V. et al. Sposob opredeleniya chuvstvitel'nosti bakteriy k dezinfitsiruyushchim sredstvam pri monitoringe ustoychivosti k antimikrobnym preparatam v meditsinskikh organizatsiyakh: federal'nye klinicheskie rekomendatsii [A method for determining the sensitivity of bacteria to disinfectants when monitoring antimicrobial resistance in medical organizations: Federal clinical recommendations]. Moscow; 2015. 27 p.
- 16. Биологический метод дезинфекции с использованием бактериофагов. Методические рекомендации. М: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2016. 12 с. Biologicheskiy metod dezinfektsii s ispol'zovaniem bakteriofagov. Metodicheskie rekomendatsii [Biological method of disinfection using bacteriophages. Guidelines]. Moscow: Federal center for hygiene and epidemiology of Rospotrebnadzor, 2016. 12 p.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- И.Ю. Широкова, к. м. н., зав. бактериологической лабораторией НИИ профилактической медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Н. А. Белянина, биолог бактериологической лаборатории НИИ профилактической медицины Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Д.В. Квашнина, к.м.н., старший преподаватель кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- О.В. Ковалишена, д. м. н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Ковалишена Ольга Васильевна, e-mail: kovalishena@mail.ru

# СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

# УРОВЕНЬ ФОЛИЕВОЙ КИСЛОТЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ДЛИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ МЕТОДОМ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА, КАК ВЕРОЯТНЫЙ ПРЕДИКТОР НЕЙРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

УДК: 616.092.6:616.8–005–616.61–78 14.01.11— нервные болезни Поступила 31.05.2020 г.

#### А. Е. Хрулев, Н. А. Шиянова, М. М. Саечникова, О. А. Воробьева, Н. Б. Мельникова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

**Цель:** определение уровня фолиевой кислоты в плазме крови пациентов, находившихся на длительном лечении методом программного гемодиализа, а также изучение возможных фолиеводефицитных неврологических и сосудистых расстройств у пациентов диализного периода.

**Материалы и методы.** Обследован 81 пациент, не принимавший витаминсодержащих препаратов в течение 1 года и более. Основную группу составил 41 пациент диализной стадии хронической болезни почек (ХБП). В 1-ю контрольную подгруппу вошли 20 пациентов додиализного периода (ХБП 3–4-й стадии). 2-ю контрольную подгруппу составили 20 относительно здоровых лиц. Содержание фолиевой кислоты в плазме крови оценивали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

**Результаты.** Большинство пациентов основной группы имели низкие уровни исследуемого витамина, его содержание у них в среднем оказалось менее половины нормы относительно нижней границы нормы (6–20 нг/мл). В контрольных подгруппах средний уровень фолиевой кислоты оставался в норме и превышал аналогичный показатель основной группы в 4,7 и 6,5 раза соответственно.

**Заключение.** Выраженное снижение содержания фолиевой кислоты в плазме крови большинства пациентов, длительное время получавших лечение методом программного гемодиализа, следует расценивать как предиктор неврологической и сосудистой патологии у данной категории пациентов.

**Ключевые слова:** программный гемодиализ; фолиевая кислота; витамин В9; неврологические нарушения; сосудистая патология; общая смертность.

## PLASMA FOLIC ACID LEVELS IN PATIENTS WITH LONG-TERM PROGRAM HEMODIALYSIS THERAPY AS A POSSIBLE PREDICTOR OF THE NEUROVASCULAR PATHOLOGY

#### A. E. Khrulev, N. A. Shiyanova, M. M. Saechnikova, O. A. Vorobyova, N. B. Melnikova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

**The aim of the study:** to study the plasma level of folic acid in patients with long-term program hemodialysis therapy as well as to study possible folio-deficient neurological and vascular disorders in the patients of the dialysis period.

**Material and methods.** 81 patients who didn't supplement their diet with vitamins for 1 year or more were examined. The main group included 41 patients presented the dialysis stage of CKD (dialysis experience 79.8±61.2 months). The control subgroup 1 included 20 patients of the pre-dialysis period (stages 3–4 CKD). The control subgroup 2 included 20 relatively healthy individuals. The content of folic acid was assessed by high performance liquid chromatography.

**Results.** Most of the patients in the main group had low levels of the vitamin, its content was on average less than half of the norm relative to the lower limit of the norm (6-20 ng/ml). In the control subgroups the average level of folic acid remained normal and exceeded the same indicator in the main group by 4.7 and 6.5 times, respectively.

**Conclusion.** A pronounced decrease in the content of folic acid in the blood plasma of most patients who have been treated for a long time by the automated hemodialysis method in the Russian Federation should be regarded as a predictor of neurological and vascular pathology in this patients category.

Key words: programmed hemodialysis; vitamin B9; folic acid; neurological disorders; vascular pathology; mortality.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Согласно прогнозам, к 2040 г. хроническая болезнь почек (ХБП) окажется на пятом месте среди наиболее частых причин сокращения продолжительности жизни во всем мире [1]. По данным систематического обзора, опубликованного в 2015 г., во всем мире более 2,62 млн. пациентов в год получают заместительную почечную терапию (ЗПТ) методом программного гемодиализа (ПГ). Прогнозируется, что к 2030 г. произойдет двухкратное увеличение данного показателя [2]. По последним данным регистра Российского диализного общества (31.12.2018), в РФ в 2018 г. насчитывалось около 55 тыс. пациентов диализной стадии ХБП.

В настоящее время проводится множество исследований по изучению состояния здоровья людей, получающих ЗПТ, что согласуется со стартовавшей в 2020 г. кампанией «Всемирный День Почки», которая направлена в первую очередь на решение вопросов по первичной, вторичной и третичной профилактике нейроваскулярной патологии у пациентов с данным заболеванием. Часть современных исследований посвящены уровням водорастворимых витаминов в плазме крови пациентов, находящихся на диализе.

Дефицит витаминов, в частности фолиевой кислоты, у больного, находящегося на ЗПТ, может быть объяснен различными причинами: особенностью диеты почечных больных, нарушениями всасывания витаминов в пищеварительном тракте (например, вследствие использования фосфат-связывающих и других лекарственных средств), плохим аппетитом, депрессией и уремической анорексией, ограничением способности покупать и готовить пищу, а также потерями витаминов во время самой процедуры ПГ [3-5]. Известно, что дефицит фолиевой кислоты повышает риск развития гипергомоцистеинемии, сердечнососудистых событий и общей смертности, мегалобластной анемии, когнитивных нарушений, фуникулярного миелоза, полинейропатии и других нейроваскулярных расстройств [6-8].

Некоторые авторы считают, что во время процедуры ПГ происходит значительное увеличение потерь водорастворимых витаминов. Это может быть обусловлено малым размером этих молекул (у фолиевой кислоты — 441,4 Да) и способностью высокопоточных мембран диализаторов пропускать частицы молекулярной массой менее 10000-15000 Да [4, 9, 10]. Другие исследователи опровергают эти данные и отмечают, что потери водорастворимых витаминов, в том числе фолиевой кислоты, во время процедуры ПГ не выявлялись или оказывались статистически незначимыми [11, 12]. Следовательно, вопрос о содержании водорастворимых витаминов в плазме крови диализных пациентов окончательно не решен и требует дальнейшего изучения.

Цель настоящего исследования — определение уровня содержания фолиевой кислоты в плазме крови пациентов терминальной стадии ХБП, находящихся на длительном лечении методом ПГ, а также изучение возможных фолиеводефицитарных неврологических и сосудистых расстройств у пациентов диализного периода.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Набор пациентов осуществляли методом сплошной выборки среди больных терминальной стадии ХБП, находившихся на амбулаторном лечении методом ПГ в 2018-2019 гг. в трех гемодиализных центрах: в отделении гравитационной хирургии крови и гемодиализа Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко, гемодиализных центрах «Нефролайн-НН» и «Фесфарм-НН» г. Н. Новгорода.

Критериями включения в исследование были возраст от 18 до 85 лет; наличие терминальной стадии ХБП, корригируемой программным гемодиализом; стаж ПГ более 1 года. Критериями исключения участия пациентов в исследовании являлись лечение пациента методом ПГ менее 12 мес, самостоятельный прием фолиевой кислоты (как в виде монотерапии, так и в составе поливитаминных комплексов) в течение предшествовавшего исследованию календарного года, неадекватная ЗПТ методом программного гемодиализа (Kt/V менее 1,2), наличие дисфункции сосудистого доступа и активного воспаления (СРБ более 7 мг/л), наличие известного злокачественного новообразования, неспособность обеспечить информированное согласие и данные о диетическом статусе.

В исследовании принял участие 81 пациент, не принимавший витаминсодержащих препаратов в течение 1 года и более. Были выделены основная группа и 2 подгруппы контроля, сопоставимые по полу и возрасту. Основная группа — 41 пациент диализной стадии ХБП (26 женщин (63%), 15 мужчин (37%)) в возрасте от 32 до 78 лет (в среднем 57,5±12,3 года). Диализный стаж составил от 17 до 292 мес (79,8±61,2 мес) (рис. 1).

В 1-ю контрольную подгруппу вошли 20 пациентов додиализного периода (ХБП 3-4-й стадии) (13 женщин (65%) и 7 мужчин (35%)) в возрасте от 33 до 70 лет (51,7±11,9 года). 2-ю контрольную подгруппу составили 20 относительно здоровых лиц

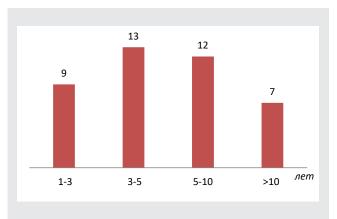


Рис. 1. Распределение пациентов основной группы по диализному стажу в абсолютных числах

(10 мужчин, 10 женщин) в возрасте от 22 до 51 года (34, $7\pm11$ ,1 года), не имевших заболеваний почек.

Продолжительность сеансов ПГ составила  $12,3\pm1,1$  в неделю, скорость кровотока — 280-300 мл/мин, диализата — 420-450 мл/мин. Тип мембраны — высокопоточный (коэффициент ультрафильтрации выше 40).

Были проанализированы демографические и клинические данные: возраст, пол, стаж ПГ, наличие сопутствующей патологии. Данные факторы учитывались как потенциально влияющие на содержание фолиевой кислоты в плазме крови.

Образцы крови собирали непосредственно после сеанса ПГ в пробирки без добавок.

Пробоподготовку образцов проводили следующим образом. К 1 мл отцентрифугированной плазмы добавляли 0,4 мл уксусной кислоты, 0,6 мл метанола, 0,05 мл трихлоруксусной кислоты. Образцы центрифугировали в течение 5 мин при 3000 об./мин. Надосадочную жидкость пропускали через фильтр с диаметром пор 0,22  $\mu$ m.

Анализ уровней фолиевой кислоты плазмы крови проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на хроматографе «LC-20 Prominance» (Shimadzu, Japan) в обращенно-фазовом режиме с матричным фотодиодным детектором УФ и видимого спектров (SPD-M20A) при следующих условиях хроматографирования: колонка — C18 HPLC Column, 5 µm, 25 cm x 4,6 mm (Supelco), изократический поток с подвижной фазой 30% раствора гексансульфоновой кислоты (0,09%) в метаноле с добавлением 0,5% ледяной уксусной кислоты — 70% воды, длина волны детектирования для фолиевой кислоты — 297 нм, температура термостата —  $40^{\circ}$ C, скорость потока — 0,7 мл/мин, объем инжекции — 20 мкл [13]. Полученные результаты сравнивались с нормой содержания фолиевой кислоты в плазме здорового человека, принятой ВОЗ (6-20 нг/мл) [14, 15].

Настоящее исследование проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации и одобрено Этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие.

При выполнении обработки данных выбор критериев проверки гипотез проводился в зависимости от типа распределения. Соответствие нормальному распределению проверялось с помощью критерия Шапиро–Уилка. Для нормально распределенных данных указаны среднее (М) и среднеквадратичное отклонение:  $M\pm\delta$ . При проведении множественных сравнений для попарного сравнения независимых групп использовался критерий Манн–Уитни. Данные выражаются в виде чисел и процентов в зависимости от ситуации. Обработка данных осуществлялась в программах PSPP (2017) и Microsoft Office Excel (2013). В качестве уровня статистической значимости различий принято p<0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты в исследуемых группах были сопоставимы по полу, возрасту, массе тела, этиологии раз-

вития ХБП. Основные отличия касались структуры сопутствующей патологии (табл. 1). У пациентов додиализной стадии ХБП (1-я контрольная подгруппа) наиболее часто регистрировались анемия, хроническая ишемия мозга и артериальная гипертензя. У пациентов диализной стадии ХБП (основной группы) отмечалось более частое развитие неврологических расстройств и анемии.

При анализе структуры причин развития ХБП (см. табл. 1) в основной группе и 1-й подгруппе контроля установлено, что ведущими причинами являлись сахарный диабет, хронический гломерулонефрит, хронический пиелонефрит и поликистоз почек.

Из 81 обследуемого только 16 пациентам (20%) когда-либо (в период более 1 года до включения в исследование) назначалось лечение фолиевой кислотой (синоним — витамин В9) в виде монотерапии или в составе комплексных витаминных препаратов. Остальные пациенты терапию фолиевой кислотой и/или поливитаминными препаратами, нутрицевтиками никогда не получали.

При анализе содержания фолиевой кислоты в плазме крови у 93% пациентов основной группы (38 из 41) были обнаружены низкие уровни этого витамина. В среднем его содержание у этих пациентов составило 46,7±25,7% (от нижней границы нормы, принятой ВОЗ, 6-20 нг/мл) (рис. 2). Выраженный дефицит фолиевой кислоты определялся у 78% пациентов, получающих ПГ (табл. 2), средний уровень содержания витамина В9 (табл. 3) у них равнялся 36,4% относительно нижней границы нормы (6 нг/мл)). Умеренный дефицит фолиевой кислоты регистрировался в 12% случаев (см. табл. 2), уровень витамина В9 составлял 60,1% от нижней границы нормы (см. табл. 3). У 1 пациента (см. табл. 2) наблюдалась недостаточность витамина В9 в плазме крови, содержание фолиевой кислоты было на уровне 89%. У 3 пациентов основной группы (7%) содержание витамина В9 в плазме крови оценено как нормальное, средний уровень у них составил 119,4% от нижней границы нормы (см. табл. 3).

Статистически значимых различий в содержании витамина В9 между мужчинами и женщинами основной группы выявлено не было. Так, среди женщин, получавших ПГ, средний уровень витамина В9 составил  $48,1\pm22,0\%$  (n=26, p>0,05), у мужчин этой же группы данный показатель был  $45,2\pm33,3\%$  (n=15, p>0,05).

В 1-й контрольной подгруппе (пациенты с ХБП 3-4-й стадии, сопоставимые по полу и возрасту с основной группой), а также во 2-й контрольной подгруппе (относительно здоровые исследуемые более молодого возраста) наблюдался нормальный уровень фолиевой кислоты у всех пациентов (абсолютные значения исследуемого показателя находились в нормальном диапазоне). При этом средний уровень витамина В9 относительно нижней границы нормы (6 нг/мл) в 1-й подгруппе оказался в 4,7 раза выше аналогичного показателя основной группы (см. рис. 2), а содержание фолиевой кислоты во 2-й контрольной подгруппе было в 6,5 раз выше сред-

Таблица 1 Характеристика групп по возрасту, полу, массе тела, наличию коморбидной патологии и этиологии развития ХБП

Характеристики	Основная группа (n=41)	Группа контроля № 1 (n=20)	Группа контроля № 2 (n=20)	
Возраст, лет	57,5±12,3	51,7±11,9	34,7±11,1	
Пол				
Женщины, %	63,4±9,82	65±14,42	50±11,07	
Мужчины, %	36,6±5,64	35±7,71	50±11,07	
Масса тела, кг				
Женщины	73,1±18,1	70,1±17,7	73,7±13,2	
Мужчины	81,1±17,4	71,6±19,5	67,2±8,7	
Коморбидная патология, %				
Анемия	34,2±5,26*	35±7,71*	Не применимо	
MNX	46,3±7,15*	25±5,48*	Не применимо	
ИБС	22,0±3,36*	-	Не применимо	
АГ	29,3±4,5*	20±4,36*	Не применимо	
пнп	39,0±6,01*	-	Не применимо	
Ретинопатия	17,1±2,59	-	Не применимо	
Этиология ХБП, %				
Хронический гломерулонефрит	22,0±3,36*	25±5,48*	Не применимо	
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	7,3±1,06	-	Не применимо	
Сахарный диабет	36,6±5,64*	30±6,6*	Не применимо	
Хронический пиелонефрит	14,6±2,2*	25±5,48*	Не применимо	
Поликистоз	14,6±2,2*	-	Не применимо	

Примечания: ХБП — хроническая болезнь почек; ХИМ — хроническая ишемия мозга; ПНП — полинейропатия; \* — статистически значимые различия, р<0,05.

Таблица 2 Частота недостаточности и дефицита витамина В9 в исследованных группах, абс. (%)

Уровень содержания витамина В9 плазмы крови	Основная группа, n=41	Контрольная подгруппа № 1, n=20	Контрольная подгруппа № 2, n=20
Выраженный дефицит (<50% от нормы)	32 (78±12,1%)	-	-
Умеренный дефицит (50–74% от нормы)	5 (12±1,79%)	-	-
Недостаточность (75–99%)	1 (2±0,22%)	-	-
Норма (6–20 нг/мл)	3 (7±1,01%)	20 (100±22,25%)	20 (100±22,25%)

Таблица 3 Средние значения ( $M\pm\delta$ ) содержания витамина В9 плазмы крови (%) в группах с разной степенью выраженности дефицита относительно нижней границы нормы (6 нг/мл)

Уровень содержания витамина В9 плазмы крови	Основная группа, n=41	Контрольная подгруппа № 1, n=20	Контрольная подгруппа № 2, n=20
Выраженный дефицит, n=32 (<50% от нормы)	36,4±8,7	-	-
Умеренный дефицит, n=5 (50–74% от нормы)	60,1±6,4	-	-
Недостаточность, n=1 (75–99%)	89	-	-
Норма, n=3 (6-20 нг/мл)	119,4±30,0	219,9±61,7	303,6±36,8



Рис. 2. Средние уровни содержания фолиевой кислоты в плазме крови исследованных групп, %

него уровня витамина В9 в плазме крови основной группы.

При сравнении результатов содержания фолиевой кислоты плазмы крови основной группы и контрольных подгрупп выявлена статистически значимая разница (p<0,001). При этом внутригрупповых статистически значимых различий по половому признаку в подгруппах контроля не определено (p>0,05).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

В результате малого многоцентрового нерандомизированного одномоментного когортного исследования выявлено значительное снижение уровня фолиевой кислоты в плазме крови пациентов, получавших лечение в течение продолжительного времени (более 1 года) методом ПГ. Результаты сравнивались с нормой содержания фолиевой кислоты в плазме крови здорового человека, принятой ВОЗ (6-20 нг/мл). В 93% случаев уровень фолиевой кислоты в основной группе непосредственно после процедуры диализа находился ниже нормы, при этом у большинства обследованных (78%) наблюдался выраженный дефицит (менее 50% от нижней границы нормы) витамина В9 в плазме крови. Среди пациентов с ХБП 3-4-й стадии (1-я контрольная подгруппа) и в группе относительно здоровых лиц (2-я контрольная подгруппа) средний уровень фолиевой кислоты плазмы крови оставался в норме и превышал аналогичный показатель основной группы в 4,7 и 6,5 раза соответственно.

Полученные нами данные свидетельствуют о наличии непосредственно после сеанса диализа выраженного дефицита фолиевой кислоты у пациентов, длительное время находившихся на ПГ. Гипотетически данный факт объясняется различными механизмами, роль каждого из которых до конца не изучена. В целом, описанные механизмы формирования дефицитарного состояния можно условно разделить на 3 группы:

1) наличие условий для дополнительных диализассоциированных потерь во время самой процедуры ПГ;

- 2) наличие дополнительных потребностей организма в фолиевой кислоте в случае длительного ПГ;
- 3) нарушения поступления или всасывания/синтеза витаминов в пищеварительном тракте.

Возможно, дополнительные диализ-ассоциированные потери фолиевой кислоты в нашем исследовании были обусловлены слабым связыванием витамина В9 с белками плазмы крови, низкой молекулярной массой фолиевой кислоты (441,4 Да), свойствами высокопоточных мембран диализаторов пропускать молекулы до 10-15 кДа, и, как следствие, с дополнительными потерями данного витамина при его прохождении через диализную мембрану.

Анализ литературы позволяет сделать вывод о противоречивости данных о наличии/отсутствии дефицита фолиевой кислоты у пациентов, находящихся на ПГ. Полученные нами результаты согласуются с наблюдениями в исследованиях М. Soohoo и соавт. (2017), а также G. Kosmadakis и соавт. (2014), согласно которым после процедуры ПГ регистрировалось значительное снижение уровней фолиевой кислоты плазмы крови пациентов [4, 9]. Кроме того, вероятный дефицит водорастворимых витаминов у пациента, находящегося на ПГ, может быть объяснен особенностью диеты почечных больных (например, ограничением листьев салата и другой зелени из-за высокого содержания в них калия), нарушениями всасывания фолиевой кислоты в пищеварительном тракте и изменениями микробиома кишечника (например, вследствие использования антибиотиков, фосфат-биндеров для лечения гиперфосфатемии при ХБП и других лекарственных средств), а также плохим аппетитом, депрессией, уремической анорексией, ограничением мобильности пациентов, способности самостоятельно покупать и готовить пищу. Необходимо отметить, что отдельные немногочисленные исследования, посвященные изучению содержания витамина В9 у пациентов на ПГ, опровергают наличие фолиеводефицитных нарушений в данной категории пациентов либо свидетельствуют о незначительном снижении концентрации фолиевой кислоты в плазме крови [11].

Противоречивость полученных авторами результатов может быть объяснена разными факторами: отличием дизайна и критериев включения/исключения в исследования, отличительными характеристиками тяжести пациентов (стаж диализа), анализируемых методов ЗПТ, временем взятия крови относительно процедуры ПГ, исключением из исследования пациентов, ранее принимавших поливитаминные комплексы, наличием или отсутствием национальных программ по фортификации (обогащению фолиевой кислотой) продуктов питания в стране, где проводилось исследование. Представляются актуальными дальнейшие научные исследования в данной области.

Другим высокочувствительным методом диагностики дефицита фолиевой кислоты в плазме крови больных (альтернативным использованному в настоящем исследовании методу ВЭЖХ) может быть хемилюминесцентный иммуноферментный анализ. На наш взгляд, значимым выводом из проведенного

анализа для практикующего врача являются не столько полученные низкие абсолютные значения содержания фолиевой кислоты в основной группе, сколько значительные относительные различия снижения уровней фолатов у пациентов, находящихся на ПГ, по сравнению с додиализными пациентами и относительно здоровыми лицами (в 4,7 и 6,5 раза соответственно).

Важность обсуждаемого вопроса о необходимости дополнительного назначения фолиевой кислоты пациентам, долго находящимся на ПГ, в нашей стране обусловлена двумя наборами фактов. Во-первых, согласно систематическому обзору, опубликованному в 2013 г., низкий уровень фолиевой кислоты (<6,2 нг/ мл) у пациентов, находящихся на ПГ, ассоциирован с более высоким риском общей смертности [4, 16]. Во-вторых, известно, что дефицит фолиевой кислоты очень редко встречается среди пациентов, проходящих лечение методом ПГ в США и Канаде, что связывают с дополнительной национальной программой по фортификации зерновых продуктов, принятой в этих странах [17]. В РФ подобная практика в настоящее время отсутствует. Между тем, некоторые исследователи сообщают о том, что у пациентов, получающих ПГ на фоне дополнительного приема фолатов, уровень фолиевой кислоты в плазме крови находился в пределах нормы [18, 19].

Согласно Европейским практическим рекомендациям по питанию диализных пациентов, данной категории больных показано дополнительное назначение витамина В9 в дозе 1 мг/сут, что согласуется с результатами, полученными в нашей работе. В условиях отсутствия в РФ национальной программы по фортификации продуктов питания одним из возможных решений данной проблемы может являться дополнительное назначение таблетированных форм фолиевой кислоты в указанных дозировках. Добавление фолатов в более высокой суточной дозе, по-видимому, нецелесообразно.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Среди пациентов с терминальной стадией ХБП, проходящих процедуру программного гемодиализа, отмечается высокий риск развития дефицитарных состояний по ряду водорастворимых витаминов, в том числе витамину В9. Основными причинами витаминодефицитных состояний являются следующие условия, реализующиеся у диализного пациента: 1) условия для дополнительных диализ-ассоциированных потерь во время самой процедуры ПГ; 2) повышенная потребность в фолиевой кислоте организма пациента, находящегося длительное время на ПГ; 3) нарушения поступления или всасывания/синтеза витаминов в пищеварительном тракте. Дефицит фолиевой кислоты у пациентов, находящихся на ПГ, ассоциирован с риском развития анемии, сердечно-сосудистых и неврологических нарушений, общей смертности. В результате исследования обнаружено выраженное снижение содержания фолиевой кислоты (47% от нижней границы нормы) в плазме крови большинства

пациентов (78%), длительное время получавших лечение методом ПГ в РФ. В соответствии с полученными результатами целесообразен пересмотр традиционных нутритивных подходов к данной категории пациентов с целью профилактики и лечения сердечнососудистых и неврологических расстройств. Пациентам, длительное время находящимся на лечении методом ПГ, необходимо назначать дополнительный прием фолиевой кислоты в дозе 1 мг/сут.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

#### Конфликта интересов не отмечено.

Авторы выражают благодарность руководителям и врачам диализных центров Нижегородской областной клинической больницы (Линевой Наталье Юрьевне), «Фесфарм-НН» (Лобановой Надежде Анатольевне), «Нефролайн-НН» за помощь в обследовании больных.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Ли Ф., Кам Т., Гарсия-Гарсия Г., Луи С.Ф., Андреоли Ш., Уинстон В., Градски А., Кумарасвами Л., Лиакопулос В., Рахимова З., Саади Г., Страни Л., Уласи И., Калантар-Заде К. Здоровые почки всем и везде: от профилактики и выявления до равного доступа к медицинской помощи. Нефрология и диализ 2020; 22(1): 10-23, https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-1-10-23. Li F., Kam T., Garsiya-Garsiya G., Lui S.F., Andreoli Sh., Uinston V., Gradski A., Kumarasvami L., Liakopulos V., Rakhimova Z., Saadi G., Strani L., Ulasi I., Kalantar-Zade K. Kidney health for everyone everywhere — from prevention to detection and equitable access to care. Nefrologia i dializ 2020; 22(1): 10-23, https://doi.org/10.28996/2618-9801-2020-1-10-23.
- 2. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V., Neal B., Patrice H.M., Okpechi I., Zhao M.H., Lv J., Garg A.X., Knight J., Rodgers A., Gallagher M., Kotwal S., Cass A., Perkovic V. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. Lancet 2015; 385(9981): 1975-1982, https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(14)61601-9.
- 3. Хрулев А.Е., Шиянова Н.А., Голубева Д.В., Воробьева О.А., Мельникова Н.Б. Уровень тиамина плазмы крови и тиаминдефицитарные неврологические расстройства у пациентов, находящихся на программном гемодиализе. Саратовский научно-медицинский журнал 2020; 16(1): 389–393. Khrulev A.E., Shiyanova N.A., Golubeva D.V., Vorob'eva O.A., Mel'nikova N.B. Plasma thiamine levels and thiamine deficiency neurological disorders in patients on programmed hemodialysis Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal 2020; 16(1): 389–393.
- 4. Kosmadakis G., Da Costa Correia E., Carceles O., Somda F., Aguilera D. Vitamins in dialysis: who, when and how much? Ren Fail 2014; 36(4): 638-650, https://doi.org/10.3109/0886022X.2014.882714.
- 5. Saka Y., Naruse T., Kato A., Tawada N., Noda Y., Mimura T., Watanabe Y. Thiamine status in end-stage chronic kidney disease patients: a single-center study. Int Urol Nephrol 2018; 50(10): 1913–1918, https://doi.org/10.1007/s11255-018-1974-y
- 6. Capelli I., Cianciolo G., Gasperoni L., Zappulo F., Tondolo F., Cappuccilli M., La Manna G. Folic acid and vitamin B12 administration in CKD, why not? *Nutrients* 2019; 11(2): 383, https://doi.org/10.3390/ nu11020383.
- 7. Камчатнов П.Р., Дамулин И.В. Когнитивные нарушения при дефиците витамина в, фолиевой кислоты и гипергомоцистеинемии. Клиницист 2015; 9(1): 18-23, https://doi.org/10.17650/1818-8338-2015–1–18–23. Kamchatnov P.R., Damulin I.V. Cognitive impairments in vitamin b and folic acid deficiencies and hyperhomocysteinemia.

Klinicist 2015; 9(1): 18–23, https://doi.org/10.17650/1818–8338–2015–1–18–23.

- **8.** Каражанова Л.К., Жунуспекова А.С. Гипергомоцистеинемия как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний (обзор литературы). *Наука и здравоохранение* 2016; 4. Karazhanova L.K., Zhunuspekova A.S. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for cardiovascular diseases (literature review). *Nauka i zdravoohranenie* 2016; 4.
- **9.** Soohoo M., Ahmadi S.F., Qader H., Streja E., Obi Y., Moradi H., Rhee C.M., Kim T.H., Kovesdy C.P., Kalantar-Zadeh K. Association of serum vitamin B12 and folate with mortality in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(6): 1024–1032, https://doi.org/10.1093/ndt/gfw090.
- **10.** Yeh E.L., Huang Y.C., Tsai S.F., Yu T.M., Wu M.J., Chen C.H. Relationship between plasma levels of homocysteine and the related B vitamins in patients with hemodialysis adequacy or inadequacy. *Nutrition* 2018; 53: 103–108, https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.02.004.
- **11.** Лобанова Н.А. Значение метаболических нарушений в генезе анемии у больных с хронической почечной недостаточностью. Дисс. ... канд. мед наук. Нижний Новгород; 2010. Lobanova N.A. Znachenie metabolicheskikh narusheniy v geneze anemii u bol'nykh s khronicheskoy pochechnoy nedostatochnost'yu. Diss. ... kand. med nauk [The importance of metabolic disorders in the genesis of anemia in patients with chronic renal failure. PhD Thesis]. Nizhny Novgorod; 2010.
- **12.** Clase C.M., Ki V., Holden R.M. Water-soluble vitamins in people with low glomerular filtration rate or on dialysis: a review. *Semin Dial* 2013; 26(5): 546–567, https://doi.org/10.1111/sdi.12099.
- **13.** Descombes E., Hanck A.B., Fellay G. Water soluble vitamins in chronic hemodialysis patients and need for supplementation. *Kidney Int* 1993; 43(6): 1319–1328, https://doi.org/10.1038/ki.1993.185.
- **14.** Tucker B.M., Safadi S., Friedman A. N. Is routine multivitamin supplementation necessary in US chronic adult hemodialysis patients? A systematic review. *J Ren Nutr* 2015; 25(3): 257–264, https://doi.org/10.1053/j.jrn.2014.09.003.
- **15.** Таширова О.А., Раменская Г.В., Власов А.М., Хаитов М.Р. Разработка и валидация методики количественного определения тиамина в плазме крови методом жидкостной хроматографии с масс-детектором. *Химико-фармацевтический журнал* 2012; 46(12): 46–48, https://doi.org/10.30906/0023–1134–2012–46–12–46–48. Tashirova O.A., Ramenskaya G.V., Vlasov A.M., Khaitov M.R. Development and validation of LC/MS method for quantitative determination of thiamine in blood plasma. *Himiko-farmacevticheskij zhurnal* 2012; 46(12): 46–48, https://doi.org/10.30906/0023–1134–2012–46–12–46–48.
- **16.** ВОЗ. Оценка фолатного статуса у различных групп населения по концентрации фолата в сыворотке крови и красных кровяных клетках. Информационная система данных о содержании витаминов и минералов в продуктах питания. Женева: Всемирная организация здравоохранения; 2012. WHO. Otsenka folatnogo statusa и razlichnykh grupp naseleniya po kontsentratsii folata v syvorotke krovi i krasnykh krovyanykh kletkakh. Informatsionnaya sistema dannykh o soderzhanii vitaminov i mineralov v produktakh pitaniya [Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations]. Geneva: World Health Organization; 2012.
- 17. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. *Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid. biotin, and choline.* National Academies Press (US): 1998.
- **18.** de Benoist B. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food Nutr Bull* 2008; 29(2\_suppl1): 5238-5244, https://doi.org/10.1177/156482650802925129.

- 19. Томилина Н.А., Андрусев А.М., Перегудова Н.Г., Шинкарев М.Б. Заместительная терапия терминальной хронической почечной недостаточности в Российской Федерации в 2010–2015 гг. Отчет по данным Общероссийского Регистра заместительной почечной терапии Российского диализного общества, Часть первая. Нефрология и диализ 2017; 19(Приложение): 1–95, https://doi.org/10.28996/1680–4422–2017–4Suppl-1–95. Tomilina N.A., Andrusev A.M., Peregudova N.G., Shinkarev M.B. Renal replacement therapy for end stage renal disease in Russian Federation, 2010–2015. Russian National Renal Replacement Therapy Registry Report of Russian Public Organization of Nephrologists "Russian Dialysis Society" Part 1. Nefrologia i dializ 2017; 19(Supplement): 1–95, https://doi.org/10.28996/1680–4422–2017–4Suppl-1–95.
- **20.** Khan K.M., Jialal I. *Folic acid (folate) deficiency.* StatPearls Publishing; 2019.
- **21.** Комиссаров К.С., Пилотович В.С., Золотухина С.Ф. Коррекция нарушения метаболизма гомоцистеина у пациентов с терминальной ХПН. *Peqenm* 2006; 1: 64–67. Komissarov K.S., Pilotovich V.S., Zolotukhina S.F. Correction of impaired homocysteine metabolism in patients with end-stage CRF. *Recept* 2006; 1: 64–67.
- **22.** Schaefer R.M., Teschner M., Kosch M. Folate metabolism in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 Suppl 5: 24–27., https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl\_5.24.
- **23.** Jamison R.L., Hartigan P., Kaufman J.S., Goldfarb D.S., Warren S.R., Guarino P.D., Gaziano J.M.; Veterans Affairs Site Investigators. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298(10): 1163–1170, https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1163.
- **24.** Wrone E.M., Hornberger J.M., Zehnder J.L., McCann L.M., Coplon N.S., Fortmann S.P. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(2): 420–426, https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000110181.64655.6C.
- **25.** Хрулев А.Е., Григорьева В.Н., Соловьянова Е.Н., Линева Н.Ю. Предикторы церебральных сосудистых событий у пациентов хронической болезнью почек. *Медицинский альманах* 2017; 5: 52–55. Hrulev A.E., Grigorieva V.N., Solovianova E.N., Lineva N. Yu. Predictors of cerebral vascular events in the case of patients having chronic kidneys disease. *Medicinskij al'manah* 2017; 5: 52–55.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **А. Е. Хрулев,** к. м.н, доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России:
- **Н.А. Шиянова,** студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **М. М. Саечникова**, студент 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- О. А. Воробьева, к. ф. н., старший преподаватель кафедры фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Н.Б. Мельникова,** д. х. н., профессор, заведующая кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

**Для контактов:** Хрулев Алексей Евгеньевич, e-mail: alexey\_khrulev@mail.ru

#### ОСОБЕННОСТИ ПОЛИПОВ ЭНДОМЕТРИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

УДК 618.14-006.5 14.01.01 — Акушерство и гинекология Поступила 23.06.2020 г.

## Р.Х. Усеинова¹, А.Н. Сулима¹, ², А.А. Давыдова¹, А.Н. Рыбалка¹, ², Д.А. Беглицэ¹, ², З.С. Румянцева¹, П.Н. Баскаков¹, ², С.С. Аникин¹

 $^{1}$ «Медицинская академия им. С. И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В. И. Вернадского», Симферополь;

 $^{2}$ ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1», Симферополь

**Цель исследования** — изучение особенностей клинической, гистероскопической и гистологической картины полипов тела матки в различных возрастных категориях женщин.

Материалы и методы. Проанализировано 90 карт стационарных больных, находившихся на лечении в гинекологическом отделении ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1» в 2019 г. Исследуемую когорту составили три группы женщин по 30 человек в возрасте 25–34, 35–44 и 45–54 года.

Результаты. У женщин I группы клиника заболевания проявлялась аномальными маточными кровотечениями. У пациенток II группы преобладали тянущие боли внизу живота и сочетание данного симптома с кровянистыми выделениями из половых путей. Во II группе (35–44 года) отмечена связь между системными эндокринными нарушениями и развитием заболеваний женской репродуктивной сферы. У 20% женщин было диагностировано ожирение. Ожирение присутствовало и у пациенток III группы. Особенностью гистероскопической картины полипов эндометрия в разные периоды жизни женщины явилось то, что в репродуктивном возрасте они чаще выявлялись на фоне слизистой эндометрия различных фаз менструального цикла и железистой гиперплазии эндометрия, а в постменопаузе — на фоне атрофии эндометрия.

**Заключение.** Возникновение и клиническое течение данного гиперпластического процесса имеет возрастную специфику. Анализ маршрутизации пациенток с полипом эндометрия показывает несвоевременность диагностики данной гинекологической патологии. Трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза остается золотым стандартом в диагностике данной патологии у женщин всех возрастных групп.

Ключевые слова: полип эндометрия; возраст; гистероскопия; гистология.

#### CLINICAL FEATURES OF THE ENDOMETRIAL POLYPS IN THE AGE ASPECT

R. Kh. Useinova¹, A. N. Sulima¹, ², A. A. Davydova¹, A. N. Rybalka¹, ², D. A. Beglitse¹, ², Z. S. Rumyantseva¹, P. N. Baskakov¹,², S. S. Anikin¹

 $^{1}$ Medical Academy named after S. I. Georgievsky (structural unit) V. I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol;

**The purpose of the study** was the investigation of the characteristics of the clinical, hysteroscopic and histological picture of polyps of the uterus in women of a wide age range.

**Materials and methods.** We analyzed 90 cards of hospitalized patients treated in the gynecological department of the Simferopol Clinical Maternity Hospital  $\mathbb{N}_2$  1 in 2019. The studied cohort consisted of three groups of women of 30 people each aged 25–34 years, 35–44 years and 45–54 years.

**Results.** The younger women of the group I presented the abnormal uterine bleeding. The lower abdominal nagging pains combined with bloody discharge from the genital tract were presented in the patients of group II. In group II (35–44 years old), the association was also noted between systemic endocrine disorders and the development of female reproductive diseases. Thus, obesity was diagnosed in 20% of women. The obesity was also mentioned in patients of group III (perimenopausal age).

The peculiarity of the hysteroscopic clinical picture of endometrial polyps at different periods of a woman's life was found to be more often detected in reproductive age against the background of the endometrial mucosa of various phases of the menstrual cycle and glandular endometrial hyperplasia, and in postmenopausal women against the background of endometrial atrophy.

**Conclusion.** The occurrence and course of this hyperplastic process has an age specific pattern. The analysis of routing the patients with endometrial polyp shows the untimely diagnosing of this gynecological pathology. Transvaginal ultrasound examination of the pelvic organs remains the "gold standard" in the diagnosis of this pathology in women of all age groups.

Keywords: endometrial polyp; age; hysteroscopy; histology.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Simferopol Clinical Maternity Hospital No. 1, Simferopol

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Полип тела матки, или полип эндометрия (ПЭ) (код по МКБ-10 — N84.0), — часто встречающееся гинекологическое заболевание, являющееся одной из основных причин аномальных маточных кровотечений (АМК), бесплодия и других патологических состояний. Полипы тела матки могут протекать бессимптомно и диагностироваться случайно при гинекологическом обследовании либо доставлять значительный дискомфорт пациенткам.

Начать эффективное лечение и предотвратить негативные последствия в виде АМК и злокачественной трансформации полипа позволяют своевременная диагностика и определение гистологического типа полипа эндометрия.

Основные методы диагностики  $\Pi \Im$  — трансвагинальное ультразвуковое исследование и гистероскопия. Информативность транвагинального УЗИ при подозрении на полип эндометрия по данным различных авторов составляет от 80 до 98% [1, 2]. Окончательный диагноз с указанием вида  $\Pi \Im$  устанавливают после гистологической оценки соскоба эндометрия, взятого при проведении гистероскопии или гистерорезектоскопии.

**Цель данного исследования** — изучение особенностей клинической, гистероскопической и морфологической картины полипов тела матки в различных возрастных категориях женщин; частоты встречаемости сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии; частоты выявляемости полипов тела матки с помощью современных методов диагностики.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано 90 медицинских карт стационарных больных, поступивших в гинекологическое отделение ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1» в 2019 г. Все пациентки дали добровольное письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Исследуемую когорту составили три группы женщин по 30 человек, разделенных по возрасту: І группа – 25-34 года, II группа — 35-44 года и III группа — 45-54 года. В ходе анализа учитывались диагнозы направившего учреждения, жалобы пациенток, наличие или отсутствие сопутствующей экстрагенитальной и гинекологической патологии, данные УЗИ органов малого таза, особенности гистероскопической картины и гистологического исследования соскоба эндометрия.

Всем пациенткам проведен базовый спектр исследований, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопия. УЗИ проводили на оборудовании экспертного класса WS80 Samsung Medison™ конвексными датчиками с частотой 3,5 МГц для трансабдоминального доступа и 6,5 МГц внутриполостным датчиком для трансвагинального доступа. Оценивали топографические взаимоотношения органов малого таза, структуру эндометрия путем определения М-эхо, миометрия, придатков матки.

Гистерорезектоскопия проводилась по общепринятой методике в условиях гинекологического стационара с использованием эндоскопической установки KarlStorz™, укомплектованной биполярным резектоскопом и оптической установкой. После введения офисного гистероскопа последовательно осматривали цервикальный канал и производили обзорную гистероскопию. У всех пациенток прицельно брали биопсию эндометрия при помощи биопсийных щипцов. При диагностике полипа тела матки проводили расширение цервикального канала расширителями Гегара до № 10 и после введения гистерорезектоскопа электропетлей выполняли прицельную полипэктомию, затем последовательно извлекали фрагменты из полости матки с последующим забором материала на патоморфологическое исследование.

Фиксацию производили немедленно после получения биоматериала в 10% формалине с нейтральным рН. Преаналитический этап исследования выполнялся на базе кафедры патологической анатомии с секционным курсом Медицинской академии имени С.И. Георгиевского. Обезвоживание и обезжиривание материала с последующим заключением в парафин проводили согласно общепринятой методике. Все образцы окрашивали стандартным методом с применением гематоксилина и эозина.

Морфометрию осущестляли на светооптическом уровне с использованием цифрового сканера Leica Aperio CS2 для сканирования гистологических образцов в светлом поле.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

**I группа.** Средний возраст пациенток в этой группе составил  $29,03\pm0,40$  года. В процессе сбора анамнеза было отмечено, что жалобы на кровянистые выделения из половых путей предъявляли 12 женщин  $(40,0\pm9,0\%)$ . Из них  $58,3\pm6,5\%$  отметили появление кровянистых выделений на 5-28-й день менструального цикла,  $41,7\pm8,5\%$  — возникновение более обильных менструаций, чем обычно. Тянущие боли внизу живота, возникающие вне зависимости от фазы менструального цикла, отмечали 11 пациенток  $(36,7\pm9,5\%)$ , сочетание обоих симптомов присутствовало у  $10\pm13,5\%$  (3 пациентки), не было жалоб у 4 женщин  $(13,3\pm13,0\%)$ .

Среди экстрагенитальной патологии, выявленной у данной категории пациенток, преобладала железодефицитная анемия  $(23,3\pm11,5\%)$ ,  $13,3\pm13,0\%$  страдали заболеваниями органов желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, язва желудка и двенадцатиперстной кишки), которые являются известным фактором риска возникновения гиперпластических процессов эндометрия за счет относительной гиперэстрогении [3]; у  $6,6\pm14,5\%$  женщин было выявлено ожирение I степени, обусловленное избыточным поступлением энергетических ресурсов.

Другие заболевания репродуктивной сферы, помимо ПЭ, были выявлены у  $24,0\pm11,5\%$  пациенток. Из них 7% женщин был выставлен диагноз синдрома

поликистозных яичников, 10% — гиперплазии эндометрия и 7% — миомы матки малых размеров.

При анализе маршрутизации пациенток в ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1» было выявлено, что большинство женщин (53,3±7,0%) были госпитализированы в экстренном порядке бригадой скорой медицинской помощи (СМП) с диагнозом врача (фельдшера) СМП «Аномальное маточное и влагалищное кровотечение неуточненное» (код по МКБ-10 — N93.9). В плановом порядке путем направления из других лечебно-профилактических учреждений были госпитализированы 40,0±9,0% женщин, из них 27% — с диагнозом «Полип эндометрия» (код по МКБ-10 — N84.0), 13% — с диагнозом «Железистая гиперплазия эндометрия» (код по МКБ-10 — N85.0).

В ходе диагностического поиска всем пациенткам было проведено УЗИ органов малого таза. При четкой визуализации полипа тела матки ультразвуковая картина демонстрировала овоидные, реже округлые включения повышенной или средней эхогенности в структуре M-эхо и полости матки. В I группе трансвагинальное УЗИ подтвердило диагноз полипа эндометрия в 86,7±2,0% случаев. Диагностические затруднения возникли в 13,3±13,0% случаев, из которых у 3,3% пациенток полип эндометрия даже не был заподозрен. Как правило, неясная ультразвуковая картина наблюдается при железистых полипах эндометрия, которые в соответствии с формой полости матки бывают листовидными, уплощенными, могут не приводить к утолщению М-эхо и по эхогенности близки к окружающему эндометрию [4].

Гистероскопически полипы эндометрия определялись как образования округлой или овальной формы с гладкой поверхностью бледно-розового цвета на ножке. Размеры ПЭ по данным гистероскопии составляли в среднем до  $1,0\,$  см  $(56,7\pm6,5\%)$ , мелкие полипы,  $3-5\,$  мм, встречались у  $43,3\pm8,5\%$  женщин. В репродуктивном периоде полипы характеризовались мелкими и средними размерами с покрытым функциональным слоем эндометрием.

При гистологическом исследовании железистые полипы эндометрия обнаруживались у  $86,7\pm2,0\%$  пациенток, железисто-фиброзные — в  $13,3\pm13,0\%$  случаев. Фиброзных и аденоматозных полипов выявлено не было.

**II группа.** Средний возраст пациенток в этой группе составил  $39,4\pm0,6$  года. Среди жалоб, которые предъявляли пациентки этой группы, преобладали жалобы на тянущие боли внизу живота ( $46,7\pm8,0\%$ ). На втором месте было появление кровянистых выделений из половых путей ( $23,3\pm11,5\%$ ). Сочетание обоих симптомов отмечали  $20,0\pm12,0\%$  женщин, и у  $10,0\pm13,5\%$  полип эндометрия был выявлен при отсутствии какой-либо клинической симптоматики.

Из экстрагенитальной патологии лидирующие позиции занимали такие заболевания, как ожирение  $(20,0\pm12,0\%)$  и гипертоническая болезнь  $(13,3\pm13,0\%)$ .

В ходе анализа гинекологической патологии была выявлена отличительная особенность именно дан-

ной категории женщин: у  $40,0\pm9,0\%$  диагностирована миома матки, наиболее распространенная доброкачественная опухоль [5, 6]. Также у  $13,3\pm13,0\%$  пациенток при проведении УЗИ был выявлен спаечный процесс в малом тазу, у  $3,3\pm14,5\%$  — фолликулярные кисты яичников и у 1 пациентки ( $3,3\pm14,5\%$ ) была диагностирована врожденная аномалия развития тела матки — двурогая матка.

Все пациентки были госпитализированы в ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1». Направлены врачом женской консультации в плановом порядке  $53,3\pm7,0\%$  (16 женщин). Из них диагноз «полип эндометрия» (код по МКБ-10 — N84.0) и диагноз «железистая гиперплазия эндометрия» (код по МКБ-10 — N85.0) были у 40,0 и 13,3% пациенток соответственно. Доставлены в приемное отделение линейной бригадой СМП с диагнозом «аномальное маточное и влагалищное кровотечение неуточненное» (код по МКБ-10 — N93.9)  $36,7\pm8,0\%$  женщин.

При проведении ультразвукового исследования полип эндометрия был обнаружен в  $56,7\pm6,5\%$  случаев, заподозрен в  $20,0\pm12,0\%$  случаев и не выявлен у  $23,3\pm11,5\%$  женщин.

Гистероскопически ПЭ в позднем репродуктивном возрасте визуализировались как образования серо-розового цвета, продолговатой и/или округлой формы. Преобладали средние по размерам полипы — до 1 см  $(83,3\pm2,5\%)$  и крупные — до 2–3 см  $(16,7\pm12,5\%)$ . Патологические выросты характеризовались преимущественно средними размерами с покрытым функциональным слоем эндометрием.

Железистые полипы эндометрия были выявлены у  $60.0\pm6.0\%$  пациенток, железисто-фиброзные — у  $36.7\pm9.5\%$  и фиброзные — в  $3.3\pm14.5\%$  случаев.

**III группа.** Среди жалоб пациенток в периоде менопаузального перехода и постменопаузе при поступлении преобладали тянущие боли внизу живота  $(36,7\pm9,5\%)$  и спонтанные кровянистые выделения из половых путей при отсутствии каких-либо болевых ощущений  $(30,0\pm10,5\%)$ . Бессимптомное течение заболевания отмечали  $16,7\pm12,5\%$  женщин, сочетание болей и кровянистых выделений из половых путей —  $16,7\pm12,5\%$ .

Частота встречаемости экстрагенитальной патологии среди женщин перименопаузального и раннего постменопаузального возраста оказалась значительно выше, чем в I и II группах. Среди сопутствующей патологии у  $50,0\pm7,5\%$  пациенток была диагностирована гипертоническая болезнь (15 женщин из 30), у  $43,3\pm8,5\%$  (13 женщин из 30) — ишемическая болезнь сердца, сахарным диабетом и ожирением страдало 4 ( $13,3\pm13,0\%$ ) и 6 ( $20,0\pm12,0\%$ ) женщин соответственно. Также у  $16,7\pm12,5\%$  пациенток была обнаружена железодефицитная анемия.

В структуре гинекологической патологии превалировала миома матки ( $50\pm7,5\%$  женщин), в  $16,7\pm12,5\%$  случаев диагностировались фолликулярные кисты яичников, в  $6,7\pm14,0\%$  случаев — фиброаденома мо-

	I группа, 25–34 года			II групп	III группа, 45–54 года				
Критерий	Доминирующий показатель	Абс. число	σр, %	Доминирующий показатель	Абс. число	σр, %	Доминирую- щий показатель	Абс. число	<b>σр,</b> %
Жалобы	Кровянистые выделения из половых путей	12	40,0±9,0	Тянущие боли внизу живота	14	46,7±8,0	Тянущие боли внизу живота	11	36,7±9,5
Экстрагенитальная патология	жда	7	23,3±11,5	Ожирение	6	20,0±12,0	LP	15	50,0±7,5
Гинекологическая патология	Гиперплазия эндометрия	3	10,0±13,5	Миома матки	12	40,0±9,0	Миома матки	15	50,0±7,5
Диагноз направив- шего учреждения (СМП)	АМК	16	53,3±7,0	ПЭ	12	40,0±9,0	ПЭ	18	60,0±6,0
Верификация диагноза по УЗИ	ПЭ обнаружен	26	86,7±2,0	ПЭ обнаружен	17	56,7±6,5	ПЭ обнаружен	14	46,7±8,0
Результат мор- фологического	Железистый ПЭ	26	86,7±2,0	Железистый ПЭ	18	60,0±0,0	Фиброзно-желе-	19	63,3±5,5

Максимальные показатели установленных критериев анализа в исследуемых группах

Примечания: ПЭ — полип эндометрия; АМК — аномальное маточное кровотечение; ЖДА — железодефицитная анемия; ГБ — гипертоническая болезнь.

лочной железы; у 1 женщины  $(3,3\pm14,5\%)$  было выявлено злокачественное заболевание молочной железы.

Все 30 пациенток были госпитализированы в ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом» № 1. Из них  $60,0\pm6,0\%$  поступили в плановом порядке с диагнозом «полип эндометрия» (код по МКБ-10-N84.0),  $13,3\pm13,0\%-$  «железистая гиперплазия эндометрия» (код по МКБ-10-N85.0). Экстренно госпитализированы бригадой скорой медицинской помощи  $10,0\pm13,5\%$  пациенток, и  $16,7\pm12,5\%$  обратились самостоятельно в ургентном порядке.

В результате УЗИ органов малого таза с использованием трансвагинального датчика полип эндометрия был диагностирован в  $46.7\pm8.0\%$  случаев, не был обнаружен у  $40.0\pm9.0\%$  женщин и заподозрен в  $13.3\pm13.0\%$  случаев.

Гистероскопически визуализировались овальные образования бледно-розового цвета с гладкой поверхностью и незначительной васкуляризацией на ножке. Среди размеров ПЭ преобладали средние — в  $76,7\pm3,5\%$  случаев (1,0 см), крупные отмечались в  $20,0\pm12,0\%$  (1,5–2,0 см) и мелкие (менее 1,0 см) в  $3,3\pm14,5\%$  случаев.

Морфологический анализ биоптата эндометрия установил наличие фиброзных полипов тела матки в  $20,0\pm12,0\%$  случаев, фиброзно-железистых полипов «сенильного типа», в которых отмечалось избыточное разрастание фиброзной ткани с небольшим количеством кистозно расширенных желез, выстланных индифферентным эпителием,— в  $63,3\pm5,5\%$  и железистых — в  $16,7\pm12,5\%$  случаев [7].

В ходе анализа вышеупомянутых показателей у женщин различных возрастных групп были выявлены некоторые закономерности, которые позволяют установить общие критерии клинических про-

явлений и диагностики полипов тела матки в возрастном аспекте (см. таблицу).

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Возникновение и клиническое течение данного гиперпластического процесса имеет свою специфику и обязательно должно рассматриваться специалистами с учетом возраста пациентки.

Частая госпитализация пациенток с полипом эндометрия в экстренном порядке говорит о несвоевременности диагностики данной гинекологической патологии и об актуальности организации плановых профилактических осмотров, комплаенсе врача акушера-гинеколога и пациентки и её партисипативности.

Подтверждение диагноза «полип эндометрия» у большинства пациенток всех исследуемых групп с помощью трансвагинального УЗИ свидетельствует о том, что данный метод исследования остается золотым стандартом в диагностике данной патологии у женщин во всех возрастных группах. Врач акушергинеколог как амбулаторного звена, так и стационара должен владеть базовыми навыками ультразвукового исследования органов малого таза, что входит в стандарт оказания ургентной гинекологической помощи согласно приказу № 572н МЗ РФ.

**Финансирование исследования.** Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Радзинский В.Е., Фукс А.М. *Гинекология: учебник*. М: ГЭО-TAP-Медиа; 2019. Radzinskiy V.E., Fuks A.M. *Ginekologiya: uchebnik* [Gynecology: textbook]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019.
- **2.** Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Каппушева Л. М. Гистероскопия: атлас и руководство. М: ГЭОТАР-Медиа; 2018. Savel'eva G.M., Breusenko V.G., Kappusheva L. M. *Gisteroskopiya: atlas i rukovod*-

stvo [Hysteroscopy: atlas and guide]. Moscow: GEOTAR-Media; 2019.

- 3. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Карева Е.Н., Голова Ю.А., Тихонов Д.А., Ивановская Т.Н. Патогенез полипов эндометрия у пациенток в пре- и постменопаузе. Экспрессия генов рецепторов эстрадиола и прогестерона в их ткани. Акушерство и гинекология 2015; 3: 33–39. Savel'eva G.M., Breusenko V.G., Kareva E.N., Golova Yu.A., Tihonov D.A., Ivanovskaya T.N. Pathogenesis of endometrial polyps in pre- and postmenopausal patients. Expression of estradiol and progesterone receptor genes in their tissues. Akusherstvo i ginekologia 2015; 3: 33-39.
- **4.** AlChami A., Saridogan E. Endometrial polyps and subfertility. *J* Obstet Gynaecol India 2017; 67(1): 9-14, https://doi.org/10.1007/ s13224-016-0929-4.
- 5. Pereira A.K., Garcia M.T., Pinhiero W., Ejzenberg D., Soares Jr J.M., Baracat E.C. What is the influence of cyclooxygenase-2 on postmenopausal endometrial polyps? Climacteric 2015; 18(4): 498-502, https://doi.org/10.3109/13697137.2014.966240.
- 6. Хардиков А.В., Газазян М.Г., Иванова О.Ю., Лунева И.С. Неспецифические хронические воспалительные заболевания органов малого таза и перинатальные проблемы. Женское здоровье и репродукция: сетевое издание 2019; 4. Hardikov A.V., Gazazyan M.G., Ivanova O. Yu., Luneva I.S. Non-specific chronic inflammatory diseases of the pelvic organs and perinatal problems. Zhenskoe zdorov'e i reproduktsiya: setevoe izdanie 2019; 4.
- 7. Махина Е.В., Пичигина А.К., Колдышева Е.В., Молодых О.П., Лушникова Е.П. Диагностическая и прогностическая значимость оценки пролиферативной активности клеточных популяций эндометрия при гиперпластических и неопластических процессах. Фундаментальные исследования 2015; 10(2): 420-427. Makhina E.V., Pichigina A.K., Koldysheva E.V., Molodykh O.P., Lushnikova E.P. Diagnostic and prognostic value of assessment of endometrial cell proliferative activity in hyperplastic and neoplastic processes. Fundamental'nye issledovania 2015; 10(2): 420-427.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Р.Х. Усеинова, студент 6-го курса 2-го медицинского факульте-

- та, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
- А. Н. Сулима, д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
- А.А. Давыдова, к. м. н., доцент кафедры патологической анатомии с секционным курсом, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
- А. Н. Рыбалка, академик КАН, д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
- Д.А. Беглицэ, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», главный врач ГБУЗ РК «Симферопольский клинический родильный дом № 1»;
- 3. С. Румянцева, к. м. н., доцент, и. о. заведующего кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
- П. Н. Баскаков, д. м. н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»;
- С.С. Аникин, к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии № 1, Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского».

Для контактов: Сулима Анна Николаевна, e-mail: gsulima@yandex.ru

### ВЛИЯНИЕ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У МОЛОДЫХ ПАЦИЕНТОВ С АБДОМИНАЛЬНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

УДК: 616.43 14.01.02 — эндокринология Поступила 05.06.2020 г.

#### Н.В. Жданкина

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

**Цель исследования** — выявить влияние гиперинсулинемии на формирование морфологических и функциональных изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ) у молодых пациентов с ожирением при артериальной гипертензии (АГ) и без нее.

**Материалы и методы.** Обследовано 98 мужчин, страдающих абдоминальным ожирением первой степени, как с АГ, так и без нее, в возрасте 24[20;26] лет. Все пациенты были разделены на две основные группы: страдающие абдоминальным ожирением в сочетании с АГ и пациенты с ожирением без АГ. Секреция инсулина оценивалась по уровню С-пептида в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак. Контрольную группу составили 20 практически здоровых мужчин того же возраста.

**Результаты.** У большинства больных с ожирением и АГ обнаружена гипертрофия межжелудочковой перегородки, реже встречалась гипертрофия задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) и сочетание поражения обеих стенок. У пациентов без АГ регистрировалась гипертрофия ЗСЛЖ, реже сочетание гипертрофии МЖП и ЗСЛЖ, а также изолированная гипертрофия МЖП. Масса миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка у больных, страдающих ожирением с АГ, были выше, чем в группе с ожирением без АГ и в группе контроля. Основным типом гипертрофии миокарда, независимо от АГ, является эксцентрический недилатационный. В обеих группах с ожирением было выявлено повышение уровня С-пептида, подтверждающее наличие гиперинсулинемии. Корреляционный анализ показал существование положительной связи между уровнем инсулина и толщиной межжелудочковой перегородки, а также с показателем массы миокарда левого желудочка в группе пациентов без АГ.

**Заключение.** Гипертрофия ЛЖ формируется у трети пациентов с висцеральным ожирением без АГ. Это может свидетельствовать о наличии дополнительных факторов риска ремоделирования миокарда. Гиперинсулинемия, характерная для пациентов с андроидным ожирением, является одним из патогенетических факторов формирования гипертрофии миокарда даже при отсутствии АГ.

Ключевые слова: абдоминальное ожирение; гиперинсулинемия; гипертрофия левого желудочка.

# INFLUENCE OF HYPERINSULINEMIA ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE MYOCARDIUM IN YOUNG PATIENTS WITH ABDOMINAL OBESITY

#### N. V. Zhdankina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

**The aim of the study** to reveal the effect of hyperinsulinemia on the formation of morphological and functional changes in the left ventricle myocardium (LV) in young patients suffering from abdominal obesity with arterial hypertension (AH) and without it.

**Materials and methods.** We have examined 98 young men who have been suffering from abdominal obesity. The age of those patients was 24 [20;26] years old. Every patient has undergone some investigations such as 24-hours blood pressure monitoring and ultrasound investigation of the heart. According to the results of the investigations, all patients were divided into two groups. The first group comprised men with central obesity and AH. The second one comprised patients without AH. The insulin secretion was estimated according to the level of C-peptide in serum. Moreover, there were 20 healthy persons in the control group.

Results. In the majority of patients with obesity and hypertension, hypertrophy of the interventricular septum was found, less often there was hypertrophy of the posterior wall of the left ventricle (LVLV) and a combination of damage to both walls. In patients without hypertension, hypertrophy of the IVS was recorded, less often a combination of IVS and LVS hypertrophy, as well as isolated IVS hypertrophy. Myocardial mass and myocardial mass index of the left ventricle in obese patients with hypertension were higher than in the obese group without hypertension and in the control group. The main type of myocardial hypertrophy, regardless of hypertension, is eccentric non-dilated. In both obese groups, an increase in the level of C-peptide was detected, confirming the presence of hyperinsulinemia. Correlation analysis showed the existence of a positive relationship between the insulin level and the thickness of the interventricular septum, as well as with the indicator of the mass of the left ventricular myocardium in the group of patients without hypertension.

**76 М<sub>А</sub> №** 3 (64) 2020 Н.В. Жданкина

**Conclusion.** LV hypertrophy was detected in 1/3 of young men suffering from abdominal obesity without AH. The main type of myocardial hypertrophy in obese patients, regardless of the presence of AH, is eccentric without dilatation. The occurrence of LV hypertrophy in patients with abdominal obesity without hypertension may indicate the presence of additional risk factors in obesity that aggravate the myocardial remodeling. Hyperinsulinemia being detected in men with central obesity, is one of the most important pathogenetic mechanisms of the LV hypertrophy.

Key words: abdominal obesity; hyperinsulinemia; left ventricular hypertrophy.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Ожирение, наряду с такими болезнями цивилизации, как сахарный диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания, является одной из основных проблем общественного здравоохранения в XXI веке [1]. Начиная с 1980-х годов, распространенность ожирения во многих странах Европейского региона ВОЗ утроилась, и количество страдающих от ожирения людей продолжает расти стремительными темпами [2]. В России, по самым скромным оценкам, избыточный вес имеется у 25-30%, а ожирением страдают почти 20% населения. Коморбидные состояния, связанные с ожирением, диагностируются у 2/3 больных с этой патологией. Проблема становится особенно значимой в условиях ежегодного роста распространенности поражения сердечнососудистой системы у пациентов с ожирением.

Доказано, что при ожирении основным патогенетическим механизмом, приводящим к морфологическим и функциональным изменениям миокарда, является гемодинамический механизм [3]. Проведено множество исследований, выявивших дополнительные факторы формирования поражения миокарда у данной группы пациентов. К таким механизмам относят прежде всего метаболические отклонения, такие как гиперинсулинемия, гиперлептинемия, активация ренин-аниотензин-альдостероновой системы, низкий уровень адипонектина [4-6]. В отдельных публикациях встречаются данные о том, что какое-либо одно из метаболических нарушений не является решающим в формировании морфологических и функциональных изменений миокарда [3], поражение сердечной мышцы — результат комплекса гормонально-метаболических изменений.

Кроме того, обнаружено липотоксическое действие ожирения на сердечную мышцу, зависящее не столько от его степени, сколько от локализации жировой ткани в организме [7, 8]. Увеличение содержания висцерального жира, особенно эпикардиального, активирует ряд метаболических нарушений в сердечной мышце, ведущих, в свою очередь, к первичному поражению как структуры миокарда, так и его функционального состояния [9, 10]. Такие изменения в миокарде получили название липотоксической кардиомиопатии. При этом нормализация массы тела способствует обратному развитию изменений миокарда, а также уменьшает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Таким образом, изучение влияния абдоминального ожирения на формирование морфологических и функциональных изменений сердечной мышцы остается актуальным.

**Цель исследования** — выявить влияние гиперинсулинемии на формирование морфологических и функциональных изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ) у молодых пациентов с висцеральным ожирением при АГ и без нее.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На клинической базе кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России были обследованы 98 мужчин, страдающих висцеральным типом ожирения первой степени, в возрасте от 18 до 27 лет (средний возраст 24[20;26] лет). Наличие и степень выраженности ожирения оценивали по величине индекса массы тела (ИМТ). Для определения типа ожирения рассчитывали соотношение обхвата талии к обхвату бедер (ОТ/ОБ). Всем пациентам проводилось эхокардиографическое исследование (эхоКГ) с определением толщины задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (ТМЖП) в диастолу, конечно-диастолического размера ЛЖ (КДР ЛЖ), конечно-систолического размера ЛЖ (КСР ЛЖ), фракции выброса (ФВ), фракционной сократимости (ФС); рассчитывались масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) по отношению к площади поверхности тела, относительная толщина стенки миокарда ЛЖ (ОТС ЛЖ). На основе показателей ИММЛЖ, ОТС ЛЖ и КДР, в соответствии с классификацией A. Ganau и соавт. [12] типов гипертрофии ЛЖ (ГЛЖ), определяли геометрическую модель ЛЖ.

Оценка профиля артериального давления и исключение АГ проводились по результатам суточного мониторирования АД [13].

Секреция инсулина у всех пациентов оценивалась по уровню С-пептида в сыворотке венозной крови, взятой утром натощак.

Статистическая обработка выполнена с использованием программы Statistica 6.0. Характер распределения результатов оценивался критериями Колмогорова-Смирнова (для выборок с числом наблюдений более 50) и Шапиро-Уилка (для выборок с числом наблюдений менее 50). При распределении результатов, отличных от нормального, данные представлялись в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Ме [25р;75р]). Процентные доли представлены в виде  $p \pm \sigma_p$ %, где p — процентная доля,  $\sigma_{\rm p}$  — стандартное отклонение процентной доли. Значимость различий между двумя несвязанными между собой выборками оценивалась критерием Манна-Уитни. Анализ корреляционных взаимоотношений между исследуемыми показателями осуществлялся с помощью коэффициента корреляции Спирмена. Критический уровень значимости (р) в исследовании принимался равным 0,05.

#### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

Все пациенты были разделены на две группы: первую группу составили мужчины с АГ (68 человек), вторую — мужчины без АГ (30 человек). Обе группы были сопоставимы по возрасту (средний возраст в группе с АГ — 24[20;25] года, в группе без АГ — 24[19;24] года, p=0,3), по степени ожирения (ИМТ пациентов с АГ составил 33[31,1;34,3 кг/м², ИМТ пациентов без АГ — 31,4[30,3;32,4] кг/ м², p=0,1), а также по соотношению ОТ/ОБ (у пациентов с ожирением и АГ индекс «талия/бедро» равнялся 0,96[0,91;0,97], у обследованных с АГ — 0,9[0,9;0,94], p=0,2).

В группе пациентов с висцеральным ожирением и АГ в результате суточного АД-мониторирования выявлена стойкая систолическая АГ первой степени преимущественно в дневные часы: среднее систолическое АД в данный период времени составило 142[136;149] мм рт.ст., индекс времени — 52[37;77]%. Офисное систолическое АД у обследованных этой группы достигало 150[145;160] мм рт.ст., диастолическое — 75[70;85] мм рт.ст. Гипертонический анамнез в данной группе составил 2,7[2,1;3,2] года.

В контрольную группу вошло 30 практически здоровых мужчин (возраст 23[22;26] года, ИМТ 22,3[20,4;24,1] кг/м², ОТ/ОБ — 0,8[0,76;0,82]). Обследованные контрольной группы были сопоставимы с пациентами из групп с абдоминальным ожирением: как с АГ (для возраста p=0,09, для ИМТ p=0,1, для ОТ/ОБ p=0,08), так и без нее (для возраста p=0,1, для ИМТ p=0,08, для ОТ/ОБ=0,07).

При исследовании гормонального профиля обращало на себя внимание статистически значимое повышение уровня С-пептида в обеих группах мужчин с ожирением: как с АГ, так и без нее (табл. 1).

Изучение показателей ЭхоКГ продемонстрировало, что у большинства больных с висцеральным ожирением и АГ обнаружена гипертрофия МЖП (26 обследованных,  $38,0\pm5,9\%$ ), реже встречалась гипертрофия ЗСЛЖ (18 человек,  $27,0\pm5,4\%$ ), а также у 14 мужчин ( $21,0\pm4,9\%$ ) регистрировалось сочетание поражения МЖП и ЗСЛЖ. Частота всех типов гипертрофий у больных абдоминальным ожирением с АГ достигала статистической значимости по сравнению с группой контроля (p=0,001; p=0,007 и p=0,03 соответственно). У оставшихся пациентов (10 человек,  $14,0\pm4,2\%$ ) толщина стенок миокарда не превышала нормальных значений. Исходя из этого, логично пред-

положить, что формирование ГЛЖ у данной группы больных начинается с МЖП.

У пациентов группы без АГ преобладали нормальные показатели толщины стенок миокарда (20 пациентов,  $66,0\pm8,6\%$ ). Однако, несмотря на нормальное АД в этой группе, в ряде случаев регистрировалась гипертрофия стенок ЛЖ, как изолированная, так и сочетанная: увеличение толщины ЗСЛЖ выявлено у  $24,0\pm7,8\%$  (7 человек, p=0,02 по сравнению со здоровыми); сочетание поражения МЖП и ЗСЛЖ обнаружено в  $10,0\pm5,5\%$  случаев (3 пациента). Таким образом, у части больных с абдоминальным ожирением формируется ГЛЖ даже при отсутствии стойкой АГ.

У всех мужчин, составлявших контрольную группу, толщина стенок миокарда ЛЖ была в пределах нормы.

Размеры полостей сердца у всех обследованных не превышали нормальных значений (табл. 2). У больных, страдающих висцеральным ожирением с АГ, ТЗ-СЛЖ, ТМЖП, ММЛЖ, ИММЛЖ были ожидаемо выше, чем в группе с ожирением без АГ и в группе контроля. Это свидетельствует об основной роли гемодинамического механизма в формировании гипертрофии миокарда.

Обращает на себя внимание наличие статистически значимой разницы в ТМЖП и ММЛЖ между группой пациентов с ожирением без АГ и здоровыми. Данный факт может свидетельствовать о существовании при абдоминальном ожирении специфических факторов, усугубляющих риск ремоделирования миокарда.

Функциональные показатели миокарда во всех группах соответствовали норме. Нормальная функция миокарда ЛЖ у пациентов с АГ может быть обусловлена молодым возрастом обследованных и небольшой продолжительностью гипертонии.

В обеих группах больных с ожирением преобладала эксцентрическая недилатационная ГЛЖ (табл. 3). Кроме того, среди пациентов с АГ статистически значимо чаще встречалась концентрическая гипертрофия (p=0,01) по сравнению с пациентами 2-й группы, что можно связать с наличием нагрузки давлением у пациентов с АГ. По частоте встречаемости концентрического ремоделирования статистически значимой разницы между 1-й и 2-й группой не выявлено.

Анализ корреляционной взаимосвязи показателей С-пептида и показателей эхоКГ группы с висцеральным ожирением без АГ выявил наличие положительной связи между уровнем инсулина и ТМЖП ( $p_0$ =0,47; p=0,034), а также с показателем ММЛЖ ( $p_0$ =0,49; p=0,012).

Таблица 1

Уровень C-пептида у пациентов с абдоминальным ожирением и здоровых (Me [25p;75p])

Показатель	Ожирение с АГ	Ожирение без АГ	Здоровые	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
Уровень С-пептида (мкМЕ/мл)	1470 [867;1980]	1435 [891;1914]	1025 [1021;1056]	0,04	0,7	0,045

Примечания:  $p_1$  — при сравнении группы «Ожирение с АГ» со здоровыми;  $p_2$  — при сравнении группы «Ожирение с АГ» с группой «Ожирение без АГ»;  $p_3$  — при сравнении группы «Ожирение без АГ» со здоровыми.

**78 Мд** № 3 (64) 2020 Н.В. Жданкина

Таблица 2 Структурные показатели миокарда у больных с ожирением и здоровых (Ме [25р;75р])

Показатель	Ожирение с АГ (n=68)	Ожирение без АГ (n=30)	Здоровые (n=20)	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>	p <sub>3</sub>
ЛП (мм)	37 [36;39]	37[35;38]	35[34;35]	0,06	0,4	0,06
КДР ЛЖ (мм)	52[50;54]	52[50;54,5]	49[44;52]	0,06	0,5	0,06
КСР ЛЖ (мм)	34[31;36]	33[31;36]	32[30;34]	0,3	0,7	0,4
ТЗС ЛЖ (мм)	10,2[9,7;11]	9,6[9;10]	9[8,4;9]	<b>6·10</b> −5	0,0002	0,08
ТМЖП (мм)	10,8[9,8;12]	9,5[9;10,4]	8,7[8;9]	<b>6·10</b> −5	<b>1·10</b> -5	0,04
МЖП/ ЗСЛЖ	1,05[1;1,11]	1[0,9;1,1]	0,97[0,92;1]	0,01	0,07	0,3
ММЛЖ (г)	243,8 [218,2;282,8]	228,5 [187,6;242,1]	105 [93,7;133]	<b>1·10</b> -6	0,004	<b>1·10</b> -6
ИММ $(г/м^2)$	114,3 [99,8;132,3]	100,1 [93,4;117,1]	80,8 [66,9;121]	0,0001	0,005	0,2
отс лж	0,41 [0,37;0,44]	0,36 [0,34;0,4]	0,35 [0,34;0,38]	0,006	<b>5.10</b> -5	0,5

Примечания: p<sub>1</sub> — при сравнении группы «Ожирение с АГ» со здоровыми; p<sub>2</sub> — при сравнении группы «Ожирение с АГ» с группой «Ожирение без  $A\Gamma$ »;  $p_3$  — при сравнении группы «Ожирение без  $A\Gamma$ » со здоровыми.

Таблица 3 Частота типов ремоделирования миокарда ЛЖ по A.Ganau у больных с абдоминальным ожирением

			.,			Гипе	ертрофия Л	лж
Группа	Нормальная геометрия		Концентрическое ремоделирование		Концентрическая гипертрофия		Эксцентрическая недилятационная	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ожирение с АГ (n=68)	13	19,0±4,8	5	7,0±3,1	8	11,0±3,8	42	63,0±5,9
Ожирение без AГ (n=30)	13	43,0±9,0	1	3,0±2,9	2	7,0±4,7	14	47,0±1,1

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Выявленное формирование гипертрофии миокарда у пациентов, страдающих висцеральным ожирением без наличия определяющего гемодинамического механизма, согласуется с данными последних исследований о влиянии жировой ткани на миокард [3-5, 11] путем активации ряда дополнительных метаболических механизмов.

Что касается типа ремоделирования ЛЖ у пациентов с абдоминальным ожирением без АГ, то выявление преимущественно эксцентрической недилатационной гипертрофии миокарда несколько отличается от данных других исследований [11, 14], где преобладающим признаётся концентрический тип. В нашем исследовании концентрическая гипертрофия по частоте встречаемости находилась на втором месте.

При наличии ГЛЖ нарушений функций миокарда мы не выявили. Нормальные функциональные показатели ЛЖ во всех группах могут быть связаны с молодым возрастом обследованных и небольшой длительностью заболевания. Данные изученной литературы свидетельствуют о том, что продолжительная ГЛЖ у пациентов с ожирением приводит к изменениям функций миокарда: как диастолической, так и систолической [11, 14, 15].

Полученные нами данные о влиянии гиперинсу-

линемии на формирование гипертрофии миокарда у пациентов с ожирением без АГ в целом согласуются с данными других научных работ: подобные результаты были продемонстрированы во Фрамингемском исследовании [4], а также в ряде других исследований [14-16]. Однако встречаются отдельные публикации, в которых роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в формировании ГЛЖ не признаётся значимой [3].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Гипертрофия ЛЖ выявлена у трети молодых пациентов, страдающих абдоминальным ожирением без АГ. Независимо от наличия АГ, основным типом гипертрофии миокарда у пациентов с ожирением является эксцентрический недилатационный. Гипертрофия ЛЖ у обследованных с абдоминальным ожирением без АГ может свидетельствовать о наличии при ожирении дополнительных факторов, усугубляющих риск ремоделирования миокарда.

Гиперинсулинемия, характерная для пациентов с абдоминальным ожирением, является одним из патогенетических факторов формирования гипертрофии ЛЖ даже при отсутствии АГ.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Kopp W. How western diet and lifestyle drive the pandemic of obesity and civilization diseases. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2019; 12: 2221–2236, https://doi.org/10.2147/DMSO.S216791.
- **2.** Loring B., Robertson A. *Obesity and inequities. Guidance for addressing inequities in overweight and obesity.* WHO; 2014. URL: https://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/obesity-and-inequities.-guidance-for-addressing-inequities-in-overweight-and-obesity-2014.
- **3.** Rotar O.P., Boyarinova M.A., Moguchaia E.V., Kolesova E.P, Erina A.M., Solntsev V.N., Konradi A.O., Shlyakhto E. V. Subclinical target organ damage in subjects with different components of metabolic syndrome. *Clin Exp Hypertens* 2018; 40(5): 421–426, https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1384488.
- **4.** Long M.T., Fox C. S. The Framingham Heart Study-67 years of discovery in metabolic disease. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(3): 177–183, https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.226.
- **5.** Hu D., Xu T., Li J., Wang W., Lu X. Advances in the relationship between leptin and hypertensive-left ventricular hypertrophy. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2015; 40(7): 811–815, https://doi.org/10.11817/j.issn.1672–7347.2015.07.018.
- **6.** Lieb W., Sullivan L. M., Harris T.B., Ronenn R., Benjamin E.J. Levy D., Fox C.S., Wang T.J., Wilson P.W., Kannel W.B., Vasan R.S. Plasma leptin levels and incidence of heart failure, cardiovascular disease, and total mortality in elderly individuals. *Diabetes Care* 2009; 32(4): 612–616, https://doi.org/10.2337/dc08–1596.
- **7.** Phillips C.M. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann N Y Acad Sci* 2017; 1391(1): 85–100, https://doi.org/10.1111/nyas.13230.
- **8.** Smith U. Abdominal obesity: a marker of ectopic fat accumulation. *J Clin Invest* 2015; 125(5): 1790–1792, https://doi.org/10.1172/JCI81507.
- **9.** Hatem S.N., Redheuil A., Grandjbakhch E. Cardiac adipose tissue and atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2016; 109(4): 502–509, https://doi.org/10.1093/cvr/cvw001.
- **10.** Kosmala W., Sanders P., Marwick T.H. Subclinical myocardial impairment in metabolic diseases. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10(6): 692–703, https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.04.001.
- **11.** Murdolo G., Angeli F., Reboldi G., Di Giacomo L., Aita A., Bartolini C., Vedecchia P. Left ventricular hypertrophy and obesity: only a matter of

- fat?  $High\ Blood\ Press\ Cardiovasc\ Prev\ 2015;\ 22(1):\ 29-41,\ https://doi.org/10.1007/s40292-014-0068-x.$
- **12.** Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J., de Simone G., Pickering T.G., Saba P.S., Vargiu P., Simongini I., Laragh J. H. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19(7): 1550–1558, https://doi.org/10.1016/0735–1097(92)90617-v.
- **13.** O'Brien E., Parati G., Stergiou G., Asmar R., Beilin L., Bilo G., Clement D., de la Sierra A., de Leeuw P., Dolan E., Fagard R., Graves J., Head G.A., Imai Y., Kario K., Lurbe E., Mallion J.-M., Mancia G., Mengden T., Myers M., Ogedegbe G., Ohkubo T., Omboni S., Palatini P., Redon J., Ruilope L.M., Shennan A., Staessen J.A., van Montfrans G., Verdecchia P., Waeber B., Wang J., Zanchetti A., Zhang Y.; European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 2013; 31(9): 1731–1768, https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328363e964.
- **14.** Yoneyama K., Venkatesh B.A., Wu C.O., Mewton N., Gjesdal O., Kishi S., McClelland R.L., Bluemke D.A., Lima J.A.C. Diabetes mellitus and insulin resistance associate with left ventricular shape and torsion by cardiovascular magnetic resonance imaging in asymptomatic individuals from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2018; 20(1): 53, https://doi.org/10.1186/s12968-018-0472-9.
- **15.** Cauwenberghs N., Knez J., Thijs L., Haddad F., Vanassche T., Yang W.Y., Wei F.F., Staessen J.A., Kuznetsova T. Relation of insulin resistance to longitudinal changes in left ventricular structure and function in a general population. *J Am Heart Assoc* 2018; 7(7): e008315, https://doi.org/10.1161/JAHA.117.008315.
- **16.** Nadruz W. Myocardial remodeling in hypertension. *J Hum Hypertens* 2015; 29(1): 1–6, https://doi.org/10.1038/jhh.2014.36.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Н.В. Жданкина,** к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

**Для контактов**: Жданкина Наталья Викторовна, e-mail: zhdankina@list.ru

80 Ма № 3 (64) 2020 Н.В. Жданкина

# ОСОБЕННОСТИ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У СТУДЕНТОВ-СПОРТСМЕНОВ РАЗЛИЧНОГО ПРОФИЛЯ

УДК: 612.1 14.01.05 — Кардиология 14.02.03 — Общественное здоровье и здравоохранение Поступила 17.06.2020 г.

#### А. К. Мартусевич<sup>1,2</sup>, И. В. Бочарин<sup>1,2</sup>, М. С. Гурьянов<sup>1</sup>, С. Б. Мамонова<sup>1</sup>

 $^{1}$ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия», Нижний Новгород

**Цель исследования** — анализ параметров вариабельности сердечного ритма у студентов различного спортивного профиля.

**Материалы и методы.** Обработаны результаты кардиоинтервалографического исследования 96 студентов (возраст 18–21 год), входящих в сборные команды по легкой атлетике (n=49) и флорболу (n=47). Для регистрации ЭКГ и анализа гемодинамических показателей, в том числе характеризующих вариабельность сердечного ритма, применяли систему спортивного тестирования Medical Soft (вариант MS FIT Pro, Россия). Для мониторинга использовали стандартные гемодинамические параметры (уровень артериального давления, частота пульса, ударный объем, сердечный выброс и др.), статистические и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма, а также интегральный критерий состояния микроциркуляции. Анализ данных производили в соответствии с возрастными нормативами.

**Результаты.** Изученные параметры вариабельности сердечного ритма у большинства студентов-спортсменов укладывались в пределы физиологической возрастной нормы. Большими адаптивными резервами и, следовательно, более оптимальным уровнем тренированности миокарда обладали легкоатлеты по сравнению с флорболистами.

**Заключение.** На состояние сердечной деятельности у студентов-спортсменов влияет их профиль спортивной подготовки.

Ключевые слова: студенты; спортсмены; гемодинамика; вариабельность сердечного ритма.

# PARTICULARITIES OF HEART RATE VARIABILITY IN STUDENTS-ATHLETES OF DIFFERENT SPORT SPECIALTY

#### A. K. Martusevich<sup>1,2</sup>, I. V. Bocharin<sup>1,2</sup>, M. S. Gur'yanov<sup>1</sup>, S. B. Mamonova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Agricultural Academy, Nizhny Novgorod

The aim of the study was to analyze the parameters of heart rate variability in students of various sports specialties. Material and methods. The research included the results of a cardiointervalographic study of 96 students (age 18–21 years) being the members of the national teams of their Universities in athletics (n=49) and floorball (n=47). We used the «Medical Soft» sports testing system («MS FIT Pro» version, Russia) to register ECG and to analyze the hemodynamic parameters, including characterizing the heart rate variability. The routine hemodynamic parameters (blood pressure level, pulse rate, shock volume, cardiac output, etc.), statistical and spectral parameters of heart rate variability as well as an integral criterion of microcirculation status were used for monitoring. The data analysis was performed in accordance with the age standards.

**Results**. The conducted research allowed us to establish that the studied parameters of heart rate variability in the majority of student-athletes generally fell within the limits of the physiological age range. At the same time, track and field athletes had greater adaptive reserves and as a result a more optimal level of myocardial fitness compared to floorball players.

Conclusion. Thus, the sports training profile of student-athletes affects the state of their heart functioning.

**Key words:** students; athletes; hemodynamics; heart rate variability.

Оценка вариабельности сердечного ритма (ВСР) является одним из наиболее универсальных индикаторов состояния сердечно-сосудистой системы [1–3]. Показано, что анализ ВСР способен верифицировать как внутрисердечные механизмы регуляции гемодинамики, так и характер внешних (нейрогуморальных, метаболических и др.) влияний на сердечный ритм [1, 2, 4, 5]. Комплексное изучение ВСР продемонстрировало свою информативность при различных заболеваниях и патологических состояниях, включая непосредственно кардиологическую (например, эссенциальную гипертензию [6]) и внекардиальную патологии (в частности, тяжелые ожоги [7] и алкогольную абстиненцию [8]).

Отдельным аспектом применения кардиоинтервалографии является мониторинг состояния различных групп населения, в том числе студенческой молодежи, которая априорно должна относиться к категории «практически здоровых лиц» [9, 10]. С другой стороны, у данной группы выявлены различные нарушения состояния сердечно-сосудистой системы [3, 9, 10]. Однако эта проблема, в том числе с позиций диагностики преморбидной патологии, изучена недостаточно подробно. Еще одной, слабо освещенной проблемой оказался анализ кардиоваскулярных резервов у значительной доли студентов, активно занимающихся спортом [3, 11, 12]. Имеются некоторые сведения, касающиеся переносимости нагрузок [12, 13] и стрессовых ситуаций [11, 14]. Указано наличие связи между успеваемостью студентов и уровнем их физической работоспособности по параметрам ВСР [11, 14, 15]. В то же время в литературе присутствуют лишь единичные косвенные свидетельства неодинаковости различий состояния сердечного ритма в зависимости от спортивного профиля студента [16, 17]. Важно отметить, что учет данного параметра способен влиять на степень выявляемости негативных кардиоваскулярных инцидентов [18–20]. Это детерминирует необходимость более подробного рассмотрения состояния ВСР у различных групп студентов-спортсменов [21].

**Цель исследования** — анализ параметров вариабельности сердечного ритма у студентов различного спортивного профиля.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обрабатывались результаты кардиоинтервалографического исследования 96 студентов (возраст 18–21 год), входящих в сборные команды своих вузов по легкой атлетике (n=49) и флорболу (n=47). Исследование проводили в середине учебного дня, в спокойном состоянии (в межсессионный период, вне дней сдачи зачетов или коллоквиумов), в полном соответствии со стандартными правилами процедуры снятия электрокардиограммы [1, 2, 5, 6]. Для регистрации ЭКГ и анализа гемодинамических показателей, в том числе характеризующих вариабельность сердечного ритма, применяли систему спортивного тестирования Medical Soft (вариант MS FIT Pro, Россия). Для мониторинга использовали

стандартные гемодинамические параметры (уровень артериального давления, частота пульса, ударный объем, сердечный выброс и др.), статистические и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма, а также интегральный критерий состояния микроциркуляции. Анализ данных производили в соответствии с возрастными нормативами, сформированными разработчиками оборудования на основании возрастных нормативов [1–5].

Полученные данные были обработаны статистически в программном пакете Statistica 6.0. Нормальность распределения значений параметров оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Результаты представлены в виде  $M\pm\sigma$ , где M — среднее значение, а  $\sigma$  — среднее квадратичное отклонение. Для оценки существенности межгрупповых различий выборок использовали t-критерий Стьюдента. Меж-групповые различия считали статистически значимыми при p<0,05.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ

На первом этапе осуществляли оценку классических (статистических) показателей, характеризующих ВСР студентов, входящих в сформированные группы. Установлено, что представители обеих групп по уровню артериального давления не демонстрируют отклонений от возрастного норматива (рис. 1).

В то же время значения систолического давления у флорболистов превышают таковые у легкоатлетов (p<0,05). По диастолическому давлению различий не обнаружено.

Также особенностью сердечного ритма флорболистов является относительная тахикардия (p<0,05 по сравнению со студентами-атлетами) (рис. 2), однако практически у всех представителей обеих групп значения показателя не выходят за границы физиологического диапазона [1, 3, 4, 10]. Следует отметить, что выявленная тенденция может свидетельствовать о большей физической тренированности легкоатлетов, так как создает резерв для увеличения частоты сердечных сокращений [4, 15]. Об аналогичном свидетельствуют и сопряженные с ЧСС параметры — ударный объем (см. рис. 2) и сердечный выброс (рис. 3), которые у легкоатлетов оказались более низкими (p<0,05), что обусловлено адаптивной перестройкой кардиогемодинамики [4, 11–14].

В отношении параметра, характеризующего скорость переключения ВСР — показателя pNN50 (указывает на долю кардиоинтервалов, отличающихся от предыдущего на 50 мс и более) — флорболисты значительно превосходят легкоатлетов (p<0,05), демонстрируя уровень около 35% (рис. 4). Это может свидетельствовать о повышенном риске аритмогенных инцидентов у студентов данной группы.

Следующим компонентом комплексного анализа явился спектральный анализ сердечного ритма (рис. 5). Установлено, что соотношение мощностей спектра в диапазонах низких и высоких частот (LF/HF), рассматриваемое как основной спектральный показатель вегетативного обеспечения кардиоритма,

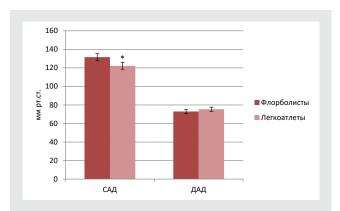


Рис. 1. Уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления у студентов в зависимости от их спортивного профиля (\* — различия с уровнем, характерным для флорболистов, статистически значимы, p<0,05)

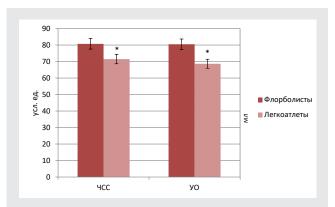


Рис. 2. Частота сердечных сокращений (ЧСС) и ударный объем (УО) у студентов в зависимости от их спортивного профиля (\* — различия с уровнем, характерным для флорболистов, статистически значимы, p<0,05)

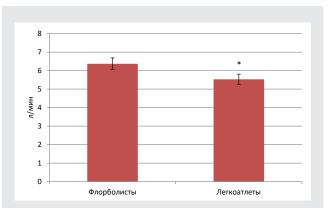


Рис. 3. Уровень сердечного выброса (СВ) у студентов в зависимости от их спортивного профиля (\* — различия с уровнем, характерным для флорболистов, статистически значимы, p<0,05)

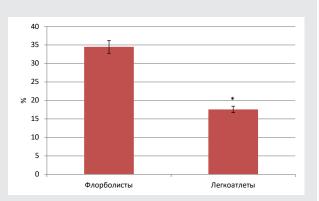


Рис. 4. Параметр pNN50 у студентов в зависимости от их спортивного профиля (\* — различия с уровнем, характерным для флорболистов, статистически значимы, p<0,05)

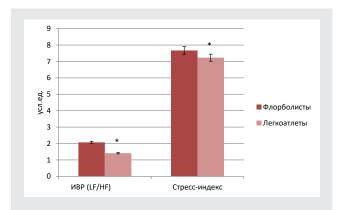


Рис. 5. Индекс вегетативного равновесия (ИВР) и стрессиндекс у студентов в зависимости от их спортивного профиля (\* — различия с уровнем, характерным для флорболистов, статистически значимы, p<0,05)

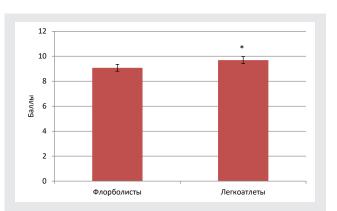


Рис. 6. Уровень микроциркуляции у студентов в зависимости от их спортивного профиля (\* – различия с уровнем, характерным для флорболистов, статистически значимы, p<0,05)

указывает на его смещение у флорболистов в сторону симпатической стимуляции миокарда [2, 4, 6, 17]. Об этом же свидетельствует и уровень стрессиндекса у представителей сформированных групп.

Наконец, используемый диагностический комплекс позволил произвести балльную оценку микроциркуляции у студентов-спортсменов (рис. 6). Выявлено, что активность микроциркуляции существенно выше у легкоатлетов, чем у флорболистов (р<0,05). В то же время у представителей обеих групп уровень микроциркуляции оставался в физиологических пределах.

#### ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние здоровья студенческой молодежи продолжает ухудшаться вследствие не всегда правильного образа жизни, увеличивающегося объема учебной нагрузки и снижения двигательной активности [3, 5, 16]. Особенно это касается студентов, обучающихся в медицинском вузе: они испытывают высокий уровень психоэмоционального стресса, связанного с большим объемом усваиваемого материала и обширной практической подготовкой [5, 10]. Показано, что объем теории и практики неодинаков и прогрессирует в течение учебного года [10, 14, 15]. В этом плане своевременной представляется развертываемая программа «Спорт — вторая профессия врача». В то же время необходим строгий врачебный контроль основных функциональных систем организма в процессе занятия спортом [11-16, 18-21]. С указанных позиций мониторинг параметров системной гемодинамики, осуществляемый в том числе путем оценки вариабельности сердечного ритма [10, 11, 13-16, 19], служит информативным индикатором направленности влияния спортивной деятельности на организм студента.

Были зарегистрированы более низкий уровень систолического давления, частоты сердечных сокращений и, как следствие, уменьшенные значения ударного объема и сердечного выброса у легкоатлетов относительно флорболистов, измеренные в состоянии физиологического покоя. Кроме того, более высокий уровень параметра, характеризующего микроциркуляцию, отмечен также у легкоатлетов. Полученные данные свидетельствуют о том, что, несмотря на нахождение всех показателей в пределах возрастной нормы у представителей обеих групп, легкоатлеты обладают большими резервами адаптации сердечно-сосудистой системы к интенсивным, в том числе спортивным, нагрузкам. Таким образом, выбранный вид спорта влияет на кардиоваскулярную приспособленность к нагрузкам.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Большие адаптивные резервы и, следовательно, более оптимальный уровень тренированности миокарда у легкоатлетов по сравнению с флорболистами указывает на то, что профиль спортивной подготовки у студентов-спортсменов влияет на состояние сердечной деятельности.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма в космической медицине. Физиология человека 2002; 28(2): 70–82. Baevsky R. M. Analysis of heart rate variability in space medicine. Fiziologia cheloveka 2002; 28(2): 70-82.
- 2. Ноздрачев А.Д, Щербатых Ю.В. Современные способы оценки функционального состояния автономной (вегетативной) нервной системы. Физиология человека 2001; 27(6): 95–101. Nozdrachev A.D., Scherbatykh Yu. V. Modern methods of evaluating the functional state of the Autonomous (vegetative) nervous system. Fiziologia cheloveka 2001: 27(6): 95-101.
- 3. Pichon A., Nuissier F., Chapelot D. Heart rate variability and depressed mood in physical education students: a longitudinal study. Auton Neurosci 2010; 156(1–2): 117–123, https://doi.org/10.1016/j. autneu.2010.03.019.
- 4. Котельников С.А., Ноздрачев А.Д., Одинак М.М., Шустов Е.Б., Коваленко И.Ю., Давыденко В.Ю. Вариабельность ритма сердца: представления о механизмах. Физиология человека 2001; 28(1): 130-143. Kotelnikov S.A., Nozdrachev A.D., Odinak M.M., Shustov E.B., Kovalenko I. Yu., Davydenko V. Yu. The heart rate variability: understanding the mechanisms. Fiziologia cheloveka 2001; 28(1): 130–143.
- **5.** Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. Swiss Med Wkly 2004; 134(35-36): 514-522.
- 6. Остроумова О.Д., Мамаев В.И., Нестерова М.В., Кузьмичев И.А., Мартынов А. И. Спектральный анализ колебаний частоты сердечных сокращений у больных эссенциальной артериальной гипертензией. Российский кардиологический журнал 2000; 26(6): 64-71, https://doi.org/10.15829/1560-4071-2000-6-60-64. Ostroumova O.D., Mamayev V.I., Nesterova M.V., Kuzmichev I.A., Martynov A.I. Spectral analysis of heart rate fluctuations in patients with essential arterial hypertension. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal 2000; 26(6): 64-71, https://doi.org/10.15829/1560-4071-2000-6-60-64.
- 7. Перетягин С.П., Мартусевич А.К., Борисов В.И. Исследование особенностей вариабельности сердечного ритма у пациентов с ожогами. Вестник анестезиологии и реаниматологии 2011; 8(4): 10-14. Peretyagin S.P., Martusevich A.K., Borisov V.I. Investigation of heart rate variability in patients with burns. Vestnik anesteziologii i reanimatologii 2011; 8(4): 10-14.
- 8. Мартусевич А.К., Жукова Н.Э. Вариабельность сердечного ритма в динамике купирования алкогольного абстинентного синдрома. Вопросы наркологии 2011; 4: 11–16. Martusevich A.K., Zhukova N.E. Heart rate variability in the dynamics of alcohol withdrawal syndrome relief. Voprosy narkologii 2011; 4: 11–16.
- 9. Бочарин И.В., Мартусевич А.К., Гурьянов М.С., Киселев Я.В., Канатьев К.Н., Полебенцев С.Н. Результаты скринингового обследования состояния сердечно-сосудистой системы студенческой молодежи г. Нижнего Новгорода. International Journal of Medicine and Psychology 2020; 3(1): 118–121. Bocharin I.V., Martusevich A.K., Guryanov M.S., Kiselev Ya.V., Kanatyev K.N., Polebentsev S.N. Results of screening examination of the cardiovascular system of students of Nizhny Novgorod. International Journal of Medicine and Psycholoav 2020: 3(1): 118-121.
- 10. Першина Т.А., Спицин А.П. Особенности гемодинамики у студенток с наследственной отягощенностью по артериальной гипертензии в условиях экзаменационного стресса. Гигиена

и санитария 2013; 3: 80–85. Pershina T.A., Spitsin A.P. Features of hemodynamics in students with hereditary burden of arterial hypertension in the conditions of exam stress. Gigiena i sanitaria 2013; 3: 80-85.

- 11. Britton D.M., Kavanagh E.J., Polman R.C. Validating a self-report measure of student athletes' perceived stress reactivity: associations with heart-rate variability and stress appraisals. J Front Psychol 2019; 10: 1083, https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.01083.
- 12. Misigoj-Durakovic M., Durakovic Z., Prskalo I. Heart rate-corrected QT and JT intervals in electrocardiograms in physically fit students and student athletes. Ann Noninvasive Electrocardiol 2016; 21(6): 595-603, https://doi.org/10.1111/anec.12374.
- 13. Boettger S., Puta C., Yeragani V.K., Donath L., Müller H.J., Gabriel H.H., Bär K.J. Heart rate variability, QT variability, and electrodermal activity during exercise. Med Sci. Sports Exerc 2010; 42(3): 443-448, https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3181b64db1.
- 14. Deschodt-Arsac V., Lalanne R., Spiluttini B., Bertin C., Arsac L. M. Effects of heart rate variability biofeedback training in athletes exposed to stress of university examinations. PLoS One 2018; 13(7): e0201388, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201388.
- **15.** Hulka O.V. Dynamics of spectral indexes of heart variability rate of the students with different character of the educational loading. Fiziol Zh 2015; 61(4): 98–104, https://doi.org/10.15407/fz61.04.098.
- 16. Redondo B., Vera J., Luque-Casado A., García-Ramos A., Jiménez R. Associations between accommodative dynamics, heart rate variability and behavioural performance during sustained attention: A test-retest study. Vision Res 2019; 163: 24-32, https://doi. org/10.1016/j.visres.2019.07.001.
- 17. Wang X., Yan C., Shi B., Liu C., Karmakar C., Li P. Does the temporal asymmetry of short-term heart rate variability change during regular walking? A pilot study of healthy young subjects. Comput Math Methods Med 2018; 2018: 3543048, https://doi.org/10.1155/2018/3543048.
- 18. Drezner J.A., Peterson D.F., Siebert D.M., Thomas L.C., Lopez-Anderson M., Suchsland M.Z., Harmon K.G., Kucera K.L. Survival after exercise-related sudden cardiac arrest in young athletes:

can we do better? Sports Health 2019; 11(1): 91–98, https://doi. org/10.1177/1941738118799084.

- 19. Perkins S.E., Jelinek H.F., Al-Aubaidy H.A., de Jong B. Immediate and long term effects of endurance and high intensity interval exercise on linear and nonlinear heart rate variability. J Sci Med Sport 2017; 20(3): 312–316, https://doi.org/10.1016/j.jsams.2016.08.009.
- 20. Sharashdze N.S., Pagava Z.T., Saatashvili G.A., Agladze R.A. Heart rhythm abnormalities in middle-aged veteran elite athletes. Georgian Med News 2008; (159): 31-34.
- 21. Adams J.A., Patel S., Lopez J.R., Sackner M.A. The effects of passive simulated jogging on short-term heart rate variability in a heterogeneous group of human subjects. J Sports Med 2018; 2018: 4340925, https://doi.org/10.1155/2018/4340925.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- А.К. Мартусевич, д.б.н., руководитель лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры физиологии и биохимии животных ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия»;
- И.В. Бочарин, преподаватель кафедры физического воспитания и спорта ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, аспирант кафедры физиологии и биохимии животных ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия»;
- М.С. Гурьянов, д. м. н., доцент, зав. кафедрой физического воспитания и спорта ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- С. Б. Мамонова, соискатель, сотрудник лаборатории медицинской биофизики Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Для контактов: Мартусевич Андрей Кимович, e-mail: cryst-mart@yandex.ru

# СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

## ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

УДК: 616.132.2-036.111:616.379-008.64 14.01.04 — внутренние болезни 14.01.02 — эндокринология 14.01.05 — кардиология Поступила 26.06.2020 г.

#### Н.Г. Беляева<sup>1</sup>, Д.В. Волков<sup>2</sup>, В.В. Ярыгин<sup>2</sup>, Е.А. Баранов<sup>2</sup>

 $^{1}$ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

Приведен разбор клинического случая пациента, страдающего сахарным диабетом 2-го типа, поступившего в стационар в связи с развитием острого коронарного синдрома с подъемом сегмента ST на фоне тромбоза шунта. Рассматриваются причины частых рестенозов после выполнения коронарных вмешательств у коморбидных пациентов. Обсуждаются преимущества механической проводниковой реканализации и мануальной тромбаспирации, а также метода сахароснижающей терапии при высоком уровне гликемии у пациента с сочетанной патологией.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; острый коронарный синдром; гликемия; коронарография; мануальная тромбаспирация.

# THE PECULIARITY AND TREATMENT OF ACUTE CORONARY SYNDROME WITH ST-SEGMENT ELEVATION IN PATIENTS PRESENTING TYPE 2 DIABETES MELLITUS

#### N. G. Belyaeva<sup>1</sup>, D. V. Volkov<sup>2</sup>, V. V. Yarygin<sup>2</sup>, E. A. Baranov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

The article is devoted to the clinical case report of the patient suffered from type 2 diabetes and acute coronary syndrome with ST segment elevation developed due to the shunt thrombosis. The reasons for the frequent restenosis after coronary interventions in comorbid patients are considered. The question of choosing the tactics of surgical treatment in favor of mechanical recanalization and manual thrombospiration as well as the method of glucose-lowering therapy in case of high level of glycemia in a patient with combined pathology is discussed.

Key words: diabetes mellitus; acute coronary syndrome; glycemia coronarography; manual thrombospiration.

Сахарный диабет 2-го типа (СД) является частой коморбидной патологией у госпитализированных пациентов любого профиля [1–3], часто протекает с осложнениями и может усугублять течение сопутствующих заболеваний [1, 3, 4]. Известно, что у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, подвергнутых эндоваскулярным коронарным вмешательствам, выше частота осложнений и летальность, а повторные реваскуляризации по поводу рестенозов выполняются чаще, чем у лиц без СД [4–14].

Патофизиологическая основа рестеноза у больных с СД — пролиферация тканей и гиперплазия интимы после стентирования коронарных артерий

(КА). Скорость этих процессов находится в прямой корреляционной зависимости с уровнем гликемии. В то же время у пациентов с СД 2-го типа и оптимизированными показателями гликемии нет отличий в частоте повторных реваскуляризаций [15–18].

\*\*\*

У пациента К., 1970 года рождения, при проведении медицинского осмотра в 2009 г. был диагностирован сахарный диабет 2-го типа и артериальная гипертензия. Семейный анамнез отягощенной наследственности по СД и АГ не выявил. Эндокринолог назначил Глюкофаж 500 мг по 1 таблетке вечером

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Municipal clinical hospital № 5, Nizhny Novgorod

и Диабетон МВ 60 мг по 1 таблетке утром. Нормализация АД осуществлялась Нолипрелом А (0,625 мг — 2,5 мг), однако ни контроля АД, ни контроля гликемического профиля пациент не выполнял, рекомендованной диеты не придерживался.

В начале 2010 г. его стали беспокоить давящие боли в области сердца, отдающие под нижний край левой лопатки. Несмотря на снижение толерантности к физической нагрузке, пациент к врачам не обращался. В феврале 2010 г. с приступом удушья был доставлен в отделение кардиореанимации. Проведена коронарография и выявлено трехсосудистое поражение коронарных артерий: хроническая окклюзия правой коронарной артерии (ПКА), передней нисходящей артерии (ПНА) и ветви тупого края (ВТК). Проведено аортокоронарное шунтирование (АКШ). После операции больной периодически принимал назначенные антиагреганты, продолжал курить до двух пачек в день.

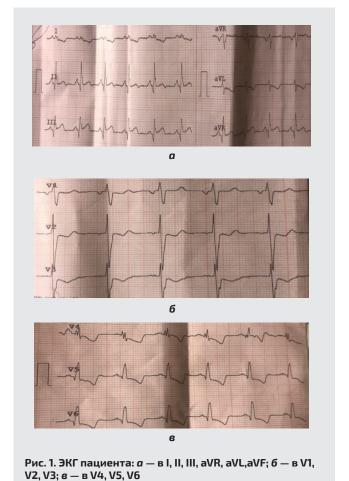
Спустя 10 лет у больного вновь возникли боли в области сердца и выраженная слабость, в связи с чем поступил в отделение ОРИТ ОКС. При физикальном осмотре: рост 168 см, вес 90 кг, индекс массы тела 31,8. Кожные покровы обычной окраски, кожа сухая, периферических отеков нет. Аускультация легких — без особенностей. Частота дыхания — 19 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 86 ударов в минуту. АД 140/80. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень — у края реберной дуги. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Дизурических явлений нет. Пульсация на аа. dorsalis pedis сохранена.

При проведении лабораторных и инструментальных исследований получены следующие результаты. Клинический анализ крови: эритроциты 9,8·10<sup>9</sup>/л, лейкоциты 4,31·10<sup>12</sup>/л; Hb 133 г/л, COЭ 7 мм/ч. В общем анализе мочи наблюдалась протеинурия, глюкозурия. Биохимический анализ крови: мочевина 3,32 ммоль/л, креатинин 151,8 мкмоль/л, КФК-МВ 116,2 Ме/л, АЧТВ 78,6 с, МНО 1,36, фибриноген 3,9 г/л, общий билирубин 12 ммоль/л, тропонин 0,5 нг/мл. Глюкоза крови при поступлении 16,2 ммоль/л. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1C) 9,2%.

Данные ЭКГ: ритм синусовый регулярный, с ЧСС 83 удара в минуту. Нижний Q-инфаркт в острой стадии с переходом на боковую стенку левого желудочка. Перегрузка правого предсердия (рис. 1).

По данным эхокардиографии: камеры сердца не расширены, гипокинезия задне-боковых отделов, фракция выброса 50%.

По результатам обследования был диагностирован острый коронарный синдром (ОКС) с подъемом сегмента ST. Выполнена экстренная селективная коронарография и шунтография. Выявлено трехсосудистое поражение коронарных артерий — хроническая окклюзия ПКА, ПНА и ВТК, маммаро-коронарный шунт (МКШ)–ПНА был проходим на всем протяжении, острая окклюзия АКШ — задней нисходящей артерии (ЗНА). (рис. 2). Было принято решение об экстренной реваскуляризации миокарда и выполнена механическая



проводниковая реканализация, мануальная тромбаспирация (ТА), катетерная баллонная ангиопластика и стентирование АКШ-ЗНА с хорошим ангиографическим, клиническим и электрокардиографическим результатом (рис. 3, 4).

Выбранная тактика была обусловлена тем фактом, что пациент поступил с ОКС с подъемом сегмента ST, и промедление могло привести к фатальным результатам, а при дефиците времени заниматься реканализацией хронической окклюзии правой коронарной артерии недопустимо.

\*\*\*

Наиболее крупным рандомизированным исследованием, связанным с мануальной ТА при выполнении первичного ЧКВ на сегодняшний день является исследование ТОТАL [16]. В нем сравнивались результаты тромбаспирации и традиционной баллонной ангиопластики с последующим стентированием, на примере 10732 больных с острым инфарктом миокарда. Мануальная ТА сопровождалась улучшением перфузии миокарда по данным ангиографии и нормализации ЭКГ, однако эти положительные результаты, по данным статистики, не приводили к снижению смертности. Был сделан вывод о неэффективности мануальной ТА в рутинной практике. Однако последние данные, клинические и практи-



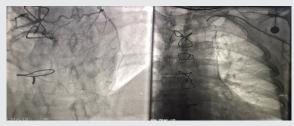




Рис. 2. Коронарошунтография: a — окклюзия ПНА и ВТК; b — окклюзия ПКА и проходимый МКШ-ПНА; b — острая окклюзия АКШ-ЗНА

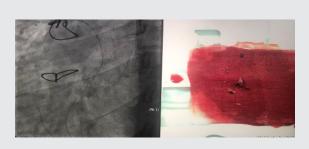


Рис. 3. Тромбоаспирация из АКШ–ЗНА и аспирированный тромб из аорто-коронарного шунта



Рис. 4. Итог ЧКВ: восстановлена проходимость АКШ–ЗНА с хорошим ангиографическим результатом

ческие, требуют пересмотра этих рекомендаций. В данном клиническом случае показана возможность и эффективность мануальной тромбаспирации при ОКС с поражением аортокоронарных шунтов у пациента с СД 2-го типа.

Согласно алгоритмам специализированной медицинской помощи больным СД 2-го типа, при остром коронарном синдроме к показаниям к инсулинотерапии относятся следующие [17]:

глюкоза плазмы при поступлении стабильно выше 10 ммоль/л;

тяжелое либо критическое состояние;

тяжелые нарушения ритма;

выраженная застойная сердечная недостаточность; артериальная гипотония и кардиогенный шок.

В соответствии с принятыми на настоящий момент алгоритмами, уровень гликемии у пациентов с СД и ОКС должен находиться в пределах 6,1–7,8 ммоль/л. При этом делается оговорка, что при наличии медицинских, организационных или социальных факторов, препятствующих достижению указанных значений, допускается периодическое повышение гликемии до 10 ммоль/л. Настоятельно рекомендуется избегать снижения глюкозы плазмы менее 6 ммоль/л [17].

Учитывая неудовлетворительные показатели гликемического контроля и тяжелое состояние пациента К., было принято решение о переводе пациента на инсулинотерапию. Пациенту был также отменен метформин из-за вероятности развития лактацидоза вследствие имеющейся тканевой гипоксии и недостаточно изученного влияния на ранние клинические исходы острого коронарного синдрома.

Оптимальным способом достижения целевых гликемических диапазонов является непрерывная инфузия инсулина короткого действия, на фоне ежечасного контроля уровней глюкозы плазмы [17–19]. Этот способ и был использован у данного пациента, в качестве препарата выбран Актрапид ЧМ.

Скорость введения инсулина составляла от 1 до 6 ЕД в час и определялась уровнем гликемии (рис. 5).

Данный график демонстрирует динамику уровня глюкозы крови при проведении 20-часовой непрерывной инфузии инсулина и удержание ее значений в пределах целевых с отсутствием гипогликемических реакций у пациента.

Таким образом, анатомические и клинические особенности ОКС при СД 2-го типа создают трудности как в период оперативного лечения, так и в отдаленный период. Возможность модифицировать эти факторы остается чрезвычайно трудной задачей. Наиболее перспективными подходами будет выбор оптимального метода реваскуляризации, а также качественная коррекция нарушений углеводного обмена.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

**Источник финансирования.** Проведение разбора данного клинического случая осуществлялось на личные средства автора.



#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Беляева Н.Г. Сахарный диабет 2 типа, как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Уральский медицинский журнал 2019; 1(169): 56-61. Belyaeva N.G. Type 2 diabetes mellitus as a risk factor for cardiovascular disease. Ural'skij medicinskij zhurnal 2019; 1(169): 56-61.
- 2. Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Соловьянова Е.Н. Место сахарного диабета 2-го типа в структуре причин развития хронической болезни почек по данным регионального регистра Нижегородской области. Медицинский альманах 2017; 1(46): 103–106. Yarkova N.A., Borovkov N.N., Solov'yanova E.N. The place of type 2 diabetes mellitus in the structure of the causes of chronic kidney disease according to the regional register of the Nizhny Novgorod region. Medicinskij al'manah 2017; 1(46): 103-106.
- 3. Яркова Н.А. Нефрин ранний маркер повреждения почек при сахарном диабете 2-го типа. Медицинский альманах 2017; 2(47): 101–103. Yarkova N.A. Nephrine — an early marker of kidney damage in type 2 diabetes. Medicinskij al'manah 2017; 2(47): 101-103.
- 4. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Потолинская Ю.В., Зырянов И.П., Сапожников С.С. Влияние гипергликемии на результаты чрескожных коронарных вмешательств у больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Терапевтический архив 2017; 89(9): 25-29, https://doi.org/10.17116/terarkh201789925-29. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Potolinskaya Y.V., Zyrianov I.P., Sapozhnikov S.S. Impact of hyperglycemia on the results of percutaneous coronary interventions in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. Terapevticheskij arhiv 2017; 89(9): 25-29, https://doi.org/10.17116/terarkh201789925-29.
- 5. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Зырянов И.П., Сапожников С.С., Потолинская Ю.В. Влияние сахарного диабета и уровня гликемии на результаты лечения пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST, подвергшихся чрескожным коронарным вмешательствам. Кардиология 2019; 59(3S): 16-22. Bessonov I.S., Kuznetsov V.A., Zyrianov I.P., Sapozhnikov S.S., Potolinskaya Y.V. Influence of diabetes mellitus and glycemic levels on treatment outcomes in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary interventions. Kardiologia 2019; 59(35): 16-22.
- 6. Какорин С.В., Карамышев Д.В., Мкртумян А.М., Нефедова Г.А. Клинико-морфологические особенности острого инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. Сердце: журнал для практикующих врачей 2014; 13(6): 347–353. Kakorin S.V., Karamyshev D.V., Mkrtumyan A.M., Nefedova G.A. Clinico-morphological features of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. Serdce: zhurnal dlja praktikujuschih vrachej 2014; 13(6): 347–353.
- 7. Руднов В.А. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях. Медицина

- неотложных состояний 2013; 2(49): 54-61. Rudnov V. A. Clinical significance and possible ways of correcting hyperglycemia in critical conditions. Medicina neotlozhnyh sostojanij 2013; 2(49): 54–61.
- 8. Hathi V., Anadkat M. A Comparative study of in-hospital outcome of patients with ST-segment elevation myocardial infarction with and without diabetes mellitus; in government hospital of Rajkot, Gujarat, India. J Assoc Physicians India 2017; 65(11): 22–25.
- 9. Ramanathan K., Abel J.G., Park J.E., Fung A., Mathew V., Taylor C.M., Mancini G.B.J., Gao M., Ding L., Verma S., Humphries K.H., Farkouh M.E. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 2017; 19(24): 2995-3006, https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.029.
- 10. Kumar A., Wagener J.F., Wojdyla D., Jones W.S., Patel M.R., Rao S. V. Lower repeat revascularization rates among patients with prior coronary artery bypass graft surgery are due to lack of adequate target vessels. J Invasive Cardiol 2018; 30(2): 51-55.
- 11. Mashaly A., Rha S.W., Choi B.G., Baek M.J., Ryu Y.G., Choi S.Y., Byun J.K., Li H., Shim M.S., Jang W.Y., Kim W., Kang J.H., Park E.J., Choi J.Y., Na J.O., Choi C.U., Lim H.E., Kim E.J., Park C.G., Seo H.S., Oh D.J. Impact of diabetes mellitus on 5-year clinical outcomes in patients with chronic total occlusion lesions. Coron Artery Dis 2018; 29(2): 119-126, https://doi.org/10.1097/MCA.000000000000562.
- 12. Strongin L.G., Beliaeva N.G. Aggressive glycemic control preserves cardiac function in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus. Diabetologia 2007; S1: 47.
- 13. Gao H.Y., Zhang E.L., Liu Q.R., Gu H.Q., Zhang H., Zheng Z., Yang Y.J., Gao R.L., Wu Y. J. Impact of diabetes duration on 3-year clinical outcomes following coronary revascularization. Coron Artery Dis 2017; 28(2): 151-158, https://doi.org/10.1097/MCA.000000000000441.
- 14. Li Y., Dong R., Hua K., Liu T.S., Zhou S.Y., Zhou N., Zhang H.J. Outcomes of coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients aged 18-45 years with diabetes mellitus. Chin Med J (Engl) 2017; 130(24): 2906–2915, https://doi. org/10.4103/0366-6999.220305.
- 15. Wang L., Qian X., Wang M., Tang X., Ao H. Which factor is the most effective one in metabolic Sydrome on the outcomes after coronary artery bypass graft surgery? A cohort study of 5 Years. J Cardiothorac Surg 2018; 13(1): 1, https://doi.org/10.1186/s13019-017-0682-5.
- **16.** Sharma V., Jolly S.S., Hamid T., Sharma D., Chiha J., Chan W., Fuchs F., Bui S., Gao P., Kassam S., Leung R.C., Horák D., Romppanen H.O., El-Omar M., Chowdhary S., Stanković G., Kedev S., Rokoss M.J., Sheth T., Džavík V., Overgaard C.B. Myocardial blush and microvascular reperfusion following manual thrombectomy during percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: insights from the TOTAL trial. Eur Heart J 2016; 37(24): 1891–1898, https://doi. org/10.1093/eurheartj/ehw157.

#### Случай из практики

**17.** Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Р., Артемова Е.В., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Григорян О.Р., Гомова И.С., Джемилова З.Н., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Сахарный диабет 2019; 14(3): 2-72, https://doi.org/10.14341/DM221S1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O. Yu., Tokakova A. Yu., Shamkhalova M. Sh., Yarek-Martynova I.R., Artemova E.V., Beshlieva D.D., Bondarenko O.N., Volevodz N.N., Grigoryan O.R., Gomova I.S., Dzhemilova Z.N., Esayan R.M., Ibragimova L.I., Kalashnikov V. Yu., Kononenko I.V., Laptev D.N., Lipatov D.V., Motovilin O.G., Nikonova T.V., Rozhivanov R.V., Shestakova E.A. Standards of specialized diabetes care (9th Edition). Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu. Saharnyj diabet 2019; 14(3): 2–72, https://doi. org/10.14341/DM22151.

18. Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Занозина О.В. Основы лечения сахарного диабета. Нижний Новгород: Издательство НижГМА; 2016, c. 52. Yarkova N.A., Borovkov N.N., Zanozina O.V. Osnovy lecheniya sakharnogo diabeta [Basics of diabetes treatment]. Nizhny Novgorod: Izdatel'stvo NizhGMA; 2016, p. 52.

19. Стронгин Л.Г., Беляева Н.Г., Панова Е.И. Значение гликемического контроля в остром периоде инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет 2008; 1: 15–18. Strongin L.G., Belyaeva N.G., Panova E.I. The importance of glycemic control in the acute period of myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. Saharnyj diabet 2008; 1: 15–18.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н.Г. Беляева, к. м. н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Д.В. Волков, врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5»; В.В. Ярыгин, зав. отделением ОРИТ ОКС ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5»;

**Е.А. Баранов,** врач ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5».

Для контактов: Беляева Наталия Геннадьевна, e-mail: beliaeva\_ng@mail.ru

### ОШИБКИ ДИАГНОСТИКИ И СЛОЖНОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНЫМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМОМ

УДК: 616.125.2–006.325.03:616.12–008.331.2 14.01.04 — внутренние болезни 14.01.02 — эндокринология Поступила 04.06.2020 г.

#### Е.В. Соловьева<sup>1</sup>, Н.А. Попова<sup>1</sup>, Т.В. Власова<sup>1</sup>, М.Л. Горбунова <sup>1</sup>, А.В. Шестакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

<sup>2</sup>ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13» г. Нижнего Новгорода

Описан клинический случай поздней диагностики первичного гиперальдостеронизма. Проведен анализ тактических и диагностических ошибок. Продемонстрирована низкая настороженность врачей в отношении данной патологии.

**Ключевые слова**: альдостерома; первичный гиперальдостеронизм; альдактон; артериальная гипертензия; гипокалиемия.

# DIAGNOSTIC ERRORS AND DIFFICULTIES IN MANAGING PATIENTS WITH PRIMARY HYPERALDOSTERONISM

### E. V. Solovyova<sup>1</sup>, N. A. Popova<sup>1</sup>, T. V. Vlasova<sup>1</sup>, M. L. Gorbunova<sup>1</sup>, A. V. Shestakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

A clinical case of delayed diagnosis of primary hyperaldosteronism is described. The analysis of tactical and diagnostic errors was carried out. The decreased alertness of doctors conserning this pathology has been demonstrated. **Keywords:** aldosteroma; primary hyperaldosteronism; aldactone; arterial hypertension; hypokalemia.

Первичный гиперальдостеронизм (ПГА) — клинический синдром, развивающийся в результате избыточной секреции альдостерона функционально автономным от ренин-ангиотензин-альдостероновой системы опухолевым или гиперпластическим процессом в коре надпочечника. ПГА является одной из наиболее частых причин вторичной артериальной гипертензии (АГ) [1, 2]. По данным исследований, его общая распространенность составляет 5,9% [2, 3] в общей популяции пациентов с АГ и возрастает пропорционально выраженности повышения артериального давления вплоть до 11,8% в группе людей, страдающих АГ 3-й степени [2]. Альдостеронпродуцирующая аденома (синдром Конна) — одна из наиболее часто встречаемых нозологий, которые вызывают ПГА.

Для ПГА характерно высокое содержание альдостерона в крови при низком уровне ренина.

Своевременная диагностика ПГА остается сложной задачей, несмотря на накопленный клинический опыт, совершенствование лабораторно-инструментальных методов исследования, наличие клинических рекомендаций, что нередко обусловливает тяжелые осложнения и даже летальные исходы.

Согласно российским и европейским клиническим

рекомендациям по ПГА, компьютерная томография (КТ) — обязательный этап, позволяющий установить морфологию надпочечников, выявить образование и оценить его злокачественный потенциал. В частности, при нативной плотности опухоли менее 10 единиц Хаунсфилда (НU) опухоль носит предположительно доброкачественный характер [1, 3].

Информативность альдостерон-ренинового соотношения (АРС) превосходит информативность отдельных показателей — уровней альдостерона или калия (низкая чувствительность) и ренина (низкая специфичность). Определение АРС рекомендовано в качестве начального скринингового исследования при подозрении на ПГА. По различным данным, диагностическое значение АРС составляет 20–40%.

Для дифференциальной диагностики одно- и двустороннего поражения надпочечников проводится сравнительный селективный забор крови на альдостерон из правой и левой надпочечниковых вен [3, 4]. Согласно рекомендациям по ПГА, при сочетании гипокалиемии, неопределяемого уровня ренина или активности ренина плазмы и плазменной концентрации альдостерона >20 нг/дл (550 пмоль/л) диагноз ПГА считается установленным без подтверждающих тестов [1].

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> "City clinical hospital №13" of Nizhny Novgorod

Легкая гипокалиемия (калий сыворотки 3,0-3,5 ммоль/л) редко вызывает клинические симптомы.

Хроническая гипокалиемия становится причиной формирования гипокалиемической почки — нефропатии с поражением эпителия канальцев, особенно проксимальных, с возможным развитием канальцевого некроза. При сывороточном уровне калия <3,0 ммоль/л поражение поперечнополосатой скелетной мускулатуры дает клиническую симптоматику. Ее выраженность зависит от уровня снижения калия и варьирует от мышечной утомляемости, слабости, судорог до полной потери возможности самостоятельно передвигаться, параличей и рабдомиолиза (крайняя степень миопатии).

Мышечная ткань обладает повышенной чувствительностью к гипокалиемии. Рабдомиолиз представляет угрозу для жизни, поскольку при разрыве мембран миоцитов во внеклеточное пространство и кровоток выходит миоглобин. Поступая в почки, он приводит к их острому повреждению. Одним из диагностических критериев рабдомиолиза служит повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) [2, 5, 6].

«Классическую» клиническую картину ПГА составляют сердечно-сосудистый (АГ и ее проявления — головные боли, головокружения), нейро-мышечный (мышечная слабость, парестезии, судороги), почечный синдромы (полиурия, полидипсия, никтурия).

Однако до 30% случаев ПГА протекает с нормальными уровнями калия в крови (до 50%) и с допустимыми значениями уровня альдостерона [3].

АГ является практически постоянным симптомом, ее частота составляет 75–98% [5, 7]. Результатами многих исследований доказано, что гиперпродукция альдостерона пагубно влияет на функцию сердечно-сосудистой системы. Пациентов, у которых диагностируется данная проблема, сопровождает повышенный риск кардио- и цереброваскулярных осложнений по сравнению с пациентами с эссенциальной АГ и тем же профилем рисков [4, 6, 7]. Резистентность к гипотензивной терапии типична для ПГА и становится поводом к дообследованию пациентов с АГ для исключения этой патологии [1, 8].

Вместе с тем, ПГА широко распространен у пациентов с гипертензией и необъяснимой фибрилляцией предсердий. Таким пациентам рекомендовано проводить скрининг для выявления этого заболевания.

Для коррекции метаболических нарушений при ПГА в качестве консервативной терапии применяют Альдактон. Альдактон, будучи антагонистом альдостерона, конкурентно связывается с его рецепторами. В результате повышается экскреция натрия, воды и хлора, замедляется выведение калия и мочевины почками. Благодаря этому альдактон оказывает диуретический и антигипертензивный эффект. Препарат обладает 100% биодоступностью. При всех положительных свойствах препарат имеет побочные эффекты. Зачастую появление новых клинических симптомов воспринимается как обостре-

ние хронических заболеваний или дебют другого заболевания. Также необходимо учитывать наличие пациентов с повышенной чувствительностью к увеличению дозы препарата во время титрации. У таких больных в ответ на повышение дозы Альдактона манифестирует клиническая симптоматика. Это могут быть проявления со стороны органов пищеварения в виде рвоты, резких болей в эпигастральной области, кишечных колик, диареи, кровотечений. Центральная нервная система реагирует появлением сонливости, головокружения, атаксии, заторможенности. Развивающаяся болевая гинекомастия у мужчин (чаще при дозе выше 50 мг/сут) требует коррекции дозы, так как является дозозависимой. При суточной дозе Альдактона 150 мг гинекомастия выявляется у 52% пациентов и развивается чаще если препарат принимается длительно. У женщин побочные эффекты выражаются нарушениями менструального цикла, гирсутизмом, болезненностью в молочных железах. Карцинома молочных желез — самый опасный побочный эффект.

На безопасность спиролактона влияет скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Если СКФ низкая, необходима тщательная титрация дозы и строгий лабораторный контроль. При СКФ меньше 30 мл/мин препарат отменяется [9]. На этом фоне перспективной является разработка новых антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Это нестероидные АМРК и производные пиразолина. В класс нестероидных входят два препарата. Это финеренон, SM-368229 и BR-4628. SM-368229 обладает антигипертрофическим, кардиопротективным и гипотензивным свойствами по сравнению с Альдактоном. BR-4628 имеет выраженную селективность по отношению к не-МКР стероидным рецепторам и к кальциевым каналам L-типа [10].

\*\*\*

Пациентка 3., 57 лет, служащая. С 36 лет отмечала повышение АД до 160/100 мм рт.ст., по поводу которого получала гипотензивную терапию различными комбинациями препаратов (чаще 2–3 препаратами) с нестойким эффектом. Иногда после продолжительного отдыха АД снижалось до 130/85 мм рт.ст. В 37 лет практически одновременно с АГ возникли редкие (1–3 раза в год) пароксизмы фибрилляции предсердий, которые купировались медикаментозно. Неоднократно повторно исследовалась функция щитовидной железы как возможная причина аритмии у молодой женщины без органического (на тот момент) поражения сердца, но нарушений выявлено не было.

Отмечала наклонность к задержке жидкости (пастозность нижних конечностей, кистей рук). В последние 3 года АГ стала постоянной — 180/110 мм рт.ст., резистентной к комбинированной терапии (3–4 препарата различных групп). Альдактон, как гипотензивный препарат, никогда не назначался. Временами АД поднималось до 240/120 мм рт.ст. Неоднократно исключалась симптоматическая АГ: УЗИ почек и надпо-

чечников (последний раз 3 года назад), ангиография сосудов почек, ЯМРТ головного мозга. Многократные анализы мочи — без патологии, с хорошим удельным весом (до 1025). Пациентка много работала, уставала и прогрессирующее ухудшение самочувствия связывала с переутомлением и нерегулярным лечением.

В течение 2 последних лет постоянно отмечала головную боль, головокружение, выраженную сухость слизистых ротовой полости вплоть до затруднения речи, присоединились жажда, обильное мочеотделение, особенно по ночам (до 8-10 мочеиспусканий за ночь), из-за чего резко нарушился сон, периодически массивные отеки голеней (которые расценивались ангиохирургами как лимфостаз), выраженную мышечную слабость. Пароксизмы фибрилляции предсердий стали частыми — 2-3 раза в неделю, купировались Пропанормом или Амиодароном. Пациентка отказывалась от обследования и госпитализации. Дважды на протяжении последних 6 мес отмечались длительные эпизоды (до 3-4 дней) слабости в мышцах левой стопы (не могла ходить без посторонней помощи), купирующиеся самостоятельно.

Патология расценивалась неврологами как повторные преходящие острые нарушения мозгового кровообращения на фоне высокой АГ. При КТ головного мозга очаговых изменений не выявлено.

В марте 2017 г. впервые при амбулаторном обследовании выявлена гипокалиемия — 3,2 ммоль/л (3,5–5,1; здесь и далее в скобках указаны референсные интервалы), которая не была оценена.

Резкое ухудшение состояния произошло 28.06.2017: появилась слабость и боли в правой кисти (не могла держать ручку), на следующий день — слабость в обеих руках и мышечные боли в области бедер с прогрессированием в течение суток до тетрапареза. Вызвана бригада скорой помощи с подозрением на «миастенический криз».

Экстренно госпитализирована в реанимационное отделение больницы  $N^{o}$  13 г. Н. Новгорода 29.05.2017.

При поступлении: АД 210/110 мм рт.ст., на ЭКГ — пароксизм фибрилляции предсердий. Заключение невролога: генерализованный тетрапарез.

Результаты лабораторных исследований: общеклинический анализ крови, коагулограмма и общий анализ мочи (уд. вес 1015–1025) — без особенностей.

Биохимический анализ крови, в том числе в динамике: калий 2,3–1,7–2,4 ммоль/л; натрий 143,5 ммоль/л (136–145); креатинин 74,0–82,0 мкмоль/л (50–98); мочевина 3,1–6,5 ммоль/л (2,5–6,7); АлАТ 182 мкмоль/л (7–41); АсАТ 286 мкмоль/л (10–38); КФК 16060–3840 МЕ (<130).

При мониторировании ЭКГ постоянно регистрировались нарушения ритма и проводимости: частая политопная желудочковая экстрасистолия, идиовентрикулярный ритм с ЧЖС 74–92 уд./мин, АВ-диссоциация, пароксизмы ФП/ТП, блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса. Гипертрофия левых отделов сердца, удлинение QТ-интервала до 0,47 мс, выраженные диффузные изменения процессов реполяризации желудочков.

На эхоКГ — умеренная концентрическая гипертрофия левого желудочка, ФВ ЛЖ 64%. В клинике сохранялись тетрапарезы. Внутривенные инфузии хлорида калия и его пероральный прием не повышали уровень калия в крови. Первоначально не исключался диагноз полимиозита, в том числе вторичного, в связи с чем дважды была проведена пульс-терапия метилпреднизолоном (по 1000 мг внутривенно) без клинического эффекта, но с дальнейшим снижением уровня калия до 1,7 ммоль/л.

На 3-и сутки госпитализации при УЗИ органов брюшной полости было заподозрено объемное образование левого надпочечника. При дальнейшем обследовании в результате мультиспиральной компьютерной томографии забрюшинного пространства в латеральной ножке левого надпочечника выявлено объемное образование овальной формы с четкими и ровными контурами, размерами 14,8х10,8х1,8 мм, средней нативной плотностью 6,5 HU.

Впервые был заподозрен ПГА.

Проводилось комплексное лечение, включавшее внутривенную инфузию раствора калия хлорида, введение в схему терапии на постоянной основе антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМКР) спиронолактона, титрация дозы которого осуществлялась по уровню калия в крови. Максимальная доза спиронолактона была 300 мг/сут. Наблюдалась положительная динамика: АД контролировалось оптимально (для усиления гипотензивного эффекта добавлен валсартан 160 мг/сут), вернулась мышечная сила, исчезли нарушения сердечного ритма, полиурия, нормализовалась КФК. По результатам повторных анализов — нормокалиемия (4,3 ммоль/л).

Диагноз при выписке: первичный гиперальдостеронизм (аденома левого надпочечника). Симптоматическая артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, миокардиодистрофия, пароксизмальная фибрилляция предсердий; гипокалиемическая почка; генерализованная миопатия (тетрапарез, рабдомиолиз от 29.05.2017).

Амбулаторно пациентка самостоятельно перешла на монотерапию спиронолактоном 100 мг в сутки, которая позволяла сохранять уровень калия в крови 4,1–4,3 ммоль/л. АД оставалось стабилизированным в пределах целевых значений: 120–140/80–90 мм рт.ст. При попытке снизить дозу альдактона быстро развивалась гипокалиемия (3,3–3,2 ммоль/л), которая вызывала нарушения сердечного ритма (частую желудочковую экстрасистолию и пароксизмы фибрилляции предсердий) и выраженную мышечную слабость.

Для уточнения диагноза и выбора дальнейшей тактики лечения госпитализирована в стационар.

Данные биохимического обследования (через 4 нед после отмены альдактона и блокаторов РААС): калий крови 2,8 ммоль/л (3,5–5,1 ммоль/л); натрий 145 ммоль/л (136–145 ммоль/л)).

Исследование крови (лежа): альдостерон 698 пмоль/л (28,0-291,0); активность ренина плазмы

0,1 нг/мл·ч (0,5-1,9); АРС (соотношение между концентрацией альдостерона плазмы и активностью ренина плазмы — альдостерон-рениновое соотношение) — 6980 пмоль/нг/мл/ч (<750-1000).

Для исключения смешанной гормональной активности объемного образования надпочечника проводилось исследование в суточной моче метанефринов, норметанефринов, на основании результатов которого исключено наличие феохромоцитомы.

Также проводилась малая дексаметазоновая проба. Показатели этого исследования позволили исключить эндогенный гиперкортицизм.

На основании результатов обследования диагностирован первичный гиперальдостеронизм (ПГА).

От проведения дифференциальной диагностики одно- и двустороннего поражения надпочечников в виде сравнительного селективного забора крови на альдостерон из правой и левой надпочечниковых вен пациентка отказалась.

С учетом анамнеза и представленных результатов исследований, у пациентки имели место все вышеперечисленные признаки ПГА, что позволило диагностировать заболевание без подтверждающего тестирования.

Было рекомендовано удаление альдостеромы. До оперативного лечения назначен прием альдактона.

Однако в этот период (4 мес) пациентка демонстрировала высокую чувствительность к титрованию дозы альдактона: уровень калия 4,1-4,3 ммоль/л обеспечивал хорошее самочувствие: отсутствие АГ, нарушений сердечного ритма и мышечной слабости. Но при превышении дозы альдактона более 100 мг появлялась тошнота, сильнейшая неукротимая рвота, купируемая только инъекциями аминазина, схваткообразные боли в животе. Побочные эффекты альдактона хорошо известны, но они не всегда правильно интерпретируются. Так, в нашем случае вышеописанные симптомы первоначально трактовались как обострение хронического панкреатита, вместе с тем, они сопровождались снижением уровня натрия в сыворотке крови до 135-134 ммоль/л.

12.10.2017 была выполнена лапароскопическая левосторонняя адреналэктомия. При гистологическом исследовании выявлена адренокортикальная аденома надпочечника. Послеоперационный период протекал без осложнений.

В настоящее время (спустя 2 года после операции) АД стабильно нормальное: 125-130/80-85 мм рт.ст., исчезли пароксизмы ФП. Альдактон не принимает.

\*\*\*

У нашей пациентки анамнестические данные свидетельствовали о предположительном возникновении первых клинических проявлений ПГА. С 36 лет АГ было практически постоянным симптомом, сопровождавшим пациентку, с классическими проявлениями: головные боли, ощущения тяжести в голове, головокружения. Очень рано появились «необъяснимые» пароксизмы фибрилляции предсердий, практически одновременно с АГ. Известно, что ПГА

широко распространен у гипертонических пациентов с необъяснимой фибрилляцией предсердий. Данным пациентам рекомендовано проводить скрининг для выявления этого заболевания.

Однако заболевание было диагностировано только в возрасте 53 лет, когда в клинической картине стали доминировать признаки тяжелой гипокалиемии: поражение скелетной мускулатуры, почек.

У нашей пациентки наблюдались тяжелейшие проявления нейромышечного синдрома вплоть до тетрапареза и рабдомиолиза. КФК в тысячи раз превышала нормальные показатели, однако нарушения азотовыделительной функции не отмечалось.

Ранние признаки гипокалиемии в виде мышечной слабости, парезов расценивались как преходящие ОНМК или как результат компрессии периферических нервов, что свидетельствует о недостаточном знании клиники проявлений гипокалиемии.

Поражение сердечной мышцы проявлялось тяжелыми аритмиями, удлинением интервала QT, что могло привести к фибрилляции желудочков.

У пациентки в течение последних 2–3 лет наблюдалась выраженная полиурия, никтурия и полидипсия.

Из примера клинического наблюдения пациентки видна низкая настороженность в отношении ПГА у пациентов с резистентной АГ. Ошибки диагностики и сложности ведения этих больных ассоциированы с высоким риском осложнений, поэтому рекомендованные показания к диагностике заболевания среди пациентов с АГ не вызывают сомнения.

В нашем случае имела место поздняя (через 17 лет) диагностика ПГА, хотя у пациентки уже в 2012 г. зафиксирована АГ, плохо поддающаяся лечению, и «необъяснимая ФП», что само по себе должно было явиться поводом для дообследования.

Данный клинический случай демонстрирует, что настороженность к ПГА остается низкой среди врачей различных специальностей, что отражается на качестве жизни пациентов и прогнозе заболевания.

Вместе с тем, доза альдактона, применяемая для коррекции, прежде всего, гипокалиемии, должна титроваться осторожно с учетом индивидуальной чувствительности к препарату и его возможных побочных эффектов, в том числе развития гипонатриемии, которая может проявляться тошнотой и неукротимой рвотой.

Следует подчеркнуть, что после постановки диагноза тактику ведения должна разрабатывать команда врачей (эндокринолог, кардиолог, хирург и специалисты по сопутствующей патологии) с учетом индивидуальных особенностей и предпочтений пациента.

Таким образом, своевременная постановка диагноза, выбор диагностических мероприятий, а также проведение правильного лечения являются залогом выздоровления, улучшения качества жизни пациентов и предотвращения тяжелых осложнений.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась никакими источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 1. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С., Сусарева О.В. Ведение пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. Клинические рекомендации по выявлению, диагностике и лечению. Эндокринология: новости, мнения, обучение 2018; 7(3): 88-96. Demidova T. Yu., Kishkovich Yu.S., Sukhareva O.V. Management of patients with primary hyperaldosteronism. Clinical recommendations for detection, diagnosis, and treatment. Endokrinologia: novosti, mnenia, obuchenie 2018; 7(3): 88-96.
- 2. Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., Юкина М.Ю., Молашенко Н.В., Трошина Е.А Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. Concilium medicum 2017; 19(4): 75-85. Mel'nichenko G.A., Platonova N.M., Bel'tsevich D.G., Yukina M. Yu., Molashenko N.V., Troshina E. A. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. A new look at the problem. According to the materials of the Russian Association of endocrinologists clinical guidelines for primary hyperaldosteronism diagnosis and treatment. Consilium medicum 2017; 19(4): 75-85.
- 3. Реброва Д.В., Ворохобина Н.В., Баранов В.Л., Великанова Л.И. Способ дифференциальной диагностики основных форм первичного гиперальдостеронизма с применением высокоэффективной жидкостной хроматографии. Артериальная гипертензия 2017; 23(3): 212-223. Rebrova D.V., Vorokhobina N.V., Baranov V.L., Velikanova L.I. Method for differential diagnosis of the main forms of primary hyperaldosteronism using high-performance liquid chromatography. Arterial 'naa gipertenzia 2017; 23(3): 212-223.
- 4. Ситкин И.И., Романова Н.Ю., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Трошина Е. А. Метод сравнительного селективного забора крови из надпочечниковых вен в дифференциальной диагностике первичного альдостеронизма на примере клинического случая. Concilium medicum 2019; 19(4): 75-85. Sitkin I.I., Romanova N. Yu., Platonova N.M., Molashenko N.V., Troshina E. A. Method of comparative selective blood sampling from adrenal veins in the differential diagnosis of primary aldosteronism on the example of a clinical case. Consilium medicum 2019; 19(4): 75–85.
- 5. Надеева Р.А., Камашева Г.Р., Ягфарова Р.Р. Первичный гиперальдостеронизм в структуре артериальной гипертонии: актуальность. Вестник современной клинической медицины 2015; 8(6): 98-102. Nadeeva R.A., Kamasheva G.R., Yagfarova R.R. Primary hyperaldosteronism in the structure of arterial hypertension: actu-

- ality of problem. Vestnik sovremennoj klinicheskoj mediciny 2015; 8(6): 98-102.
- 6. Калягин А.Н., Белобородов В.А., Максикова Т.М. Симптоматическая артериальная гипертензия на фоне первичного гиперальдостеронизма. Артериальная гипертензия 2017; 23(3): 224-230. Kalyagin A.N., Beloborodov V.A., Maximova T.M. Symptomatic arterial hypertension on the background of primary hyperaldosteronism. Arterial'naa gipertenzia 2017; 23(3): 224-230.
- 7. Нашатырева М.С., Федотова В.Н., Фадеева Т.М., Черных С.Ю., Куимов П.А., Белобородов В.А., Зимина И.А., Горбачева М.В., Колмаков С.А., Калягин А.Н. Первичный гиперальдостеронизм в терапевтической практике. Сибирский медицинский журнал 2016; 144(5): 41–43. Nashatyreva M.S., Fedotova V.N., Fadeeva T.M., Chernykh S. Yu., Kuimov P.A., Beloborodov V.A., Zimina I.A., Gorbacheva M.V., Kolmakov S.A., Kalyagin A.N. Primary hyperaldosteronism in therapeutic practice. Sibirskij medicinskij zhurnal 2016; 144(5): 41-43.
- 8. Beldhuis I.E., Myhre P.L., Claggett B., Damman K., Fang J.C., Lewis E.F., O'Meara E., Pitt B., Shah S.J., Voors A.A., Pfeffer M.A., Solomon S.D., Desai A.S. Efficacy and safety of spironolactone in patients With HFpEF and chronic kidney disease. JACC: Heart Fail 2019; 7(1): 25–32, https://doi. org/10.1016/j.jchf.2018.10.017.
- 9. Bramlage P., Swift S.L., Thoenes M., Minguet J., Ferrero C., Schmieder R. E. Non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonism for the treatment of cardiovascular and renal disease. Eur J Heart Fail 2016; 18(1): 28-37, https://doi.org/10.1002/ejhf.444.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- Е.В. Соловьева, к. м. н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Н.А. Попова, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- Т.В. Власова, к.м.н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- М.Л. Горбунова, к. м. н., доцент кафедры терапии и кардиологии, ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- А.В. Шестакова, врач-рентгенолог ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 13» г. Нижнего Новгорода.

Для контактов: Попова Наталия Алексеевна, e-mail: pna70@mail.ru

### ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА-ТЕРАПЕВТА

УДК: 616.379–008.64:618.2 14.01.04 — внутренние болезни 14.01.02 — эндокринология Поступила 29.06.2020 г.

#### Ю.В. Халтурина<sup>1</sup>, О.М. Московцева<sup>2</sup>, Ю.А. Парамонова<sup>1</sup>

 $^{1}$ ГБУЗ НО «Нижегородская областная больница им. Н. А. Семашко», Нижний Новгород

Описан клинический случай впервые выявленного гестационного сахарного диабета у беременной 34 нед. Представлены особенности ведения, факторы риска (предгестационные и гестационные). Рассмотрена тактика диагностики и лечения сахарного диабета во время беременности.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет; сахарный диабет; беременность.

# GESTATIONAL DIABETES MELLITUS IN THE PRACTICE OF A GENERAL PRACTITIONER

#### Yu. V. Khalturina<sup>1</sup>, O. M. Moskovtseva<sup>2</sup>, Yu. A. Paramonova<sup>1</sup>

 ${\small 1}\ {\small Nizhniy\ Novgorod\ Regional\ Hospital\ named\ after\ N.\ A.\ Semashko,\ Nizhny\ Novgorod;}$ 

A clinical case of newly diagnosed gestational diabetes mellitus in a 34-week pregnant woman is described. The disease specific care, risk factors (pre-gestational and gestational) are presented. The strategies for the diagnostics and management of diabetes mellitus during pregnancy are considered.

Key words: gestational diabetes mellitus; diabetes mellitus; pregnancy.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» СД [1–4]. По данным ВОЗ, в мире частота ГСД составляет 3–17,8%, в России — 6,3% и более. Такая вариабельность объясняется отсутствием единых критериев диагностики ГСД, а также неспецифическими клиническими проявлениями, а порой бессимптомностью течения заболевания [2, 4–8].

Существуют предгестационные и гестационные факторы риска ГСД. В исследовании Nurses Health Study Cohort (USA), включающем 14613 женщин, были выявлены несколько предгестационных факторов риска, ассоциируемых с высокой распространенностью ГСД:

- избыточная масса тела или ожирение;
- значительная прибавка массы тела после 18 лет;
- возраст более 30 лет;
- семейный анамнез по сахарному диабету (сахарный диабет у родителей);
- анамнез рождения крупного плода, глюкозурии или ГСД при предыдущей беременности;
- поликистоз яичников.

К факторам, которые как минимум в 2 раза увеличивают относительный риск развития ГСД, относятся: избыточная масса тела (ИМТ 25–29,9 кг/м $^2$ ) и ожирение (ИМТ >30 кг/м $^2$ ) по сравнению с худыми женщинами (ИМТ <20 кг/м $^2$ ); прибавка

массы тела  $\geq 10$  кг после 18 лет по сравнению с прибавкой массы тела  $\leq 5$  кг или ее снижением; возраст женщины 40 лет и старше по сравнению с 25–29 годами; монголоидная раса по сравнению с европейской.

Избыточная жировая ткань у женщин с ГСД прежде всего локализуется в области живота (андроидный тип ожирения), что подтверждается увеличением соотношения «окружность талии/окружность бедер» (ОТ/ОБ). Низкорослость тоже является фактором риска развития ГСД приблизительно у 20% женщин. И наконец, синдром поликистозных яичников (СПКЯ), а также артериальная гипертензия, несомненно, связаны с повышенным риском ГСД.

Полагают, что рассмотренные ранее предгестационные факторы риска ГСД (абдоминальное ожирение, низкорослость, этническая принадлежность, СПКЯ, артериальная гипертензия и другая патология сердечно-сосудистой системы) непосредственно сопровождаются инсулинорезистентностью [4–8].

Существуют факторы риска развития ГСД, связанные с беременностью (т.е. гестационные факторы риска). Наиболее важный из них — многоплодная беременность: беременность двойней повышает риск ГСД в 2 раза, а тройней — в 4–5 раз. Также есть работы, подтверждающие ассоциацию между ГСД и гипертензией во время беременности. В проспективном исследовании, где было обследо-

 $<sup>^2</sup>$ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

вано около 3700 здоровых нерожавших женщин, относительный риск развития гипертензии беременных (гестоз и преэклампсия) у женщин с ГСД был выше и составил 1,54 (95% доверительный интервал, 1,28–2,11) по сравнению с женщинами, у которых не был верифицирован ГСД. Лечение преждевременных родов  $\beta$ -адреноблокаторами и/ или кортикостероидами повышало риск развития ГСД на 15–20%; а женщины, получающие длительную терапию стероидами, имели еще более высокий риск развития ГСД [5].

Диагностика гестационного СД ведется согласно предложенным диагностическим критериям в рамках алгоритма диагностики нарушений углеводного обмена во время беременности [4, 9].

Уровень глюкозы исследуется только в венозной плазме (рис. 1). Использование проб цельной капиллярной крови не рекомендуется.

По результатам перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) для установления диагноза ГСД достаточно хотя бы одного значения уровня глюкозы венозной плазмы из трех, которое было бы равным или выше порогового. При получении аномальных значений в исходном измерении нагрузка глюкозой не проводится; при получении аномальных значений во второй точке третьего измерения не требуется.

Если аномальные значения (табл. 1) были получены впервые и нет симптомов гипергликемии, то предварительный диагноз манифестного СД во время беременности должен быть подтвержден уровнем глюкозы венозной плазмы натощак или HbA1c с использованием стандартизированных тестов.

При наличии симптомов гипергликемии для установления диагноза СД достаточно одного опреде-

ления в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA1c). В случае выявления манифестного СД он должен быть в ближайшие сроки квалифицирован в какую-либо диагностическую категорию согласно действующей классификации BO3, например СД 1-го типа, СД 2-го типа и т.д.

Исследование уровня гликозилированного гемоглобина (см. табл. 1) выполняют по методу определения HbA1c, сертифицированному в соответствии с National Glycohemoglobin Standartization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованному в соответствии с референсными значениями, принятыми в DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).

Если глюкоза венозной плазмы натощак <5,1 ммоль и через 1 ч в ходе перорального глюкозотолерантного теста <10,0 ммоль, а через 2 ч  $\ge$ 7,8 ммоль и <8,5 ммоль, это соответствует нарушенной толерантности к глюкозе у небеременных, а для беременных будет вариантом нормы (рис. 2).

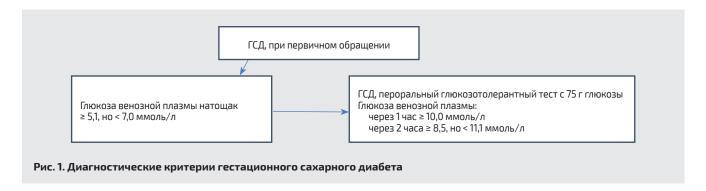
В основе лечения гестационного сахарного диабета лежит правильное, рациональное питание с подсчетом съеденных хлебных единиц (XE) и гликемического индекса продуктов. Иногда достаточно только соблюдать диету, за основной прием (завтрак, обед, ужин) есть не более 4 XE и чаще употреблять продукты с низким гликемическим индексом.

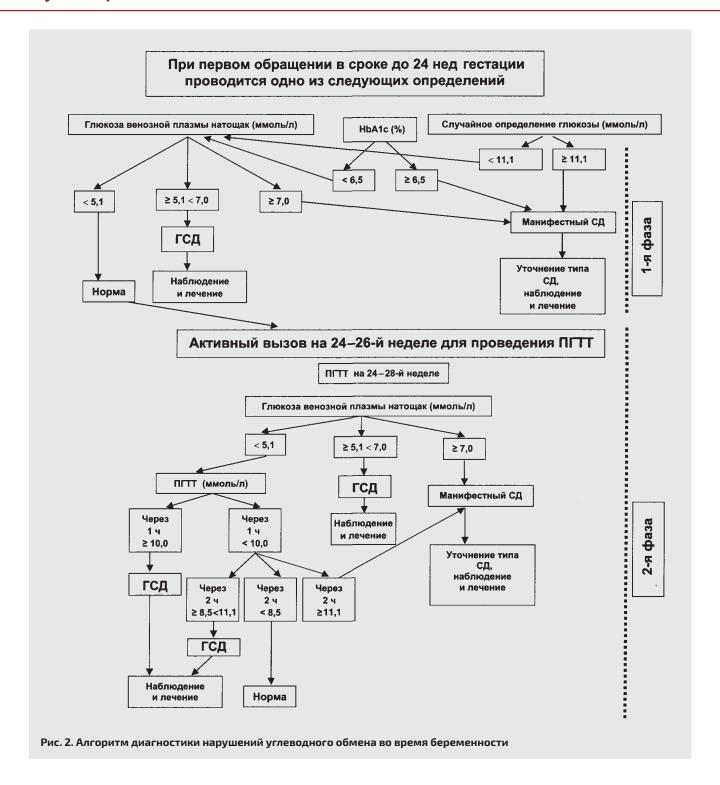
Но если при соблюдении диеты и ежедневном самоконтроле гликемия натощак и постпрандиальная гликемия по-прежнему выше целевых значений, то требуется инсулинотерапия [6–9].

Показания к инсулинотерапии при гестационном СД [4, 9–12]:

Таблица 1 Пороговые значения глюкозы венозной плазмы и HbA1с для диагностики манифестного (впервые выявленного) СД во время беременности

Показатель	Значения
Глюкоза венозной плазмы натощак	≥7,0 ммоль/л
Глюкоза венозной плазмы через 2 ч в ходе перорального глюкозотолерантного теста с 75 г глюкозы	≥11,1 ммоль/л
HbA1c	≥6,5%
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи при наличии симптомов гипергликемии	≥11,1 ммоль/л





- невозможность поддержания целевых значений гликемии (два и более нецелевых значения гликемии) в течение 1-2 нед с помощью только диетотерапии;
- наличие признаков диабетической фетопатии по данным экспертного УЗИ, которая является косвенным свидетельством хронической гипергликемии.

После родов у всех пациенток с ГСД инсулинотерапия отменяется. В течение первых трех суток необходимо измерение уровня глюкозы венозной

плазмы с целью выявления возможного нарушения углеводного обмена.

Пациентки, перенесшие ГСД, являются группой высокого риска по его развитию в последующие беременности и СД 2-го типа. Следовательно, эти женщины должны находиться под постоянным контролем эндокринолога и акушера-гинеколога [4, 9, 11].

Через 6-12 нед после родов всем женщинам с уровнем глюкозы венозной плазмы натощак

<7,0 ммоль/л проводится ПГТТ с 75 г глюкозы (исследование глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки) для реклассификации степени нарушения углеводного обмена.

Необходимо соблюдение диеты, направленной на снижение массы тела при ее избытке, и постепенное расширение физической активности.

Следует информировать педиатров и подростковых врачей о необходимости контроля за состоянием углеводного обмена и профилактики СД 2-готипа у ребенка, мать которого перенесла ГСД.

Нужно отметить, что для пациенток как с прегестационным СД, так и гестационным СД следующую беременность необходимо планировать. Тщательный контроль специалистов при ведении беременной с сопутствующей патологией повышает приверженность к лечению [9, 11, 12]. Постоянный самоконтроль и выполнение всех рекомендаций, данных лечащим врачом, по правильному питанию, технике инъекций, позволяют отсрочить развитие осложнений сахарного диабета и пролонгировать беременность в целом [1, 4, 12].

\*\*\*

Пациентка М., 36 лет, беременность 34 нед, была направлена из ЦРБ к терапевту в поликлинику ГБУЗ НО «Нижегородская областная больница им. Н.А. Семашко». Жалобы на момент обращения: зуд при мочеиспускании, боли нет, температура 36,6°С, в анамнезе переохлаждений и хронических заболеваний почек не было.

На момент обращения общий анализ мочи: лейкоциты 1–2 в поле зрения, белок отрицательный, глюкоза ++; гликемия натощак 6,4 ммоль/л.

С подозрением на гестационный сахарный диабет пациентка госпитализирована в эндокринное отделение.

Проведено дообследование в следующем объеме. Общий анализ мочи: лейкоциты, эритроциты единичные в поле зрения, белок отрицательный, глюкозурия (глюкоза +), кетоновые тела отрицательные.

Гликемический профиль: утром натощак 5,4 ммоль/л, через 1 час после завтрака 7,9 ммоль/л; днем натощак 5,3 ммоль/л, через 1 ч после обеда 8,0 ммоль/л; вечером натощак 6,0 ммоль/л, через 1 ч после ужина 8,2 ммоль/л, через 2 ч после ужина 7,1 ммоль/л; на ночь 5,5 ммоль/л.

Гликозилированный гемоглобин HbA1c 6,3%.

УЗИ плода: Беременность 34–35 нед. Размеры плода соответствуют 35–36 нед беременности. Головное предлежание. Умеренное многоводие. Нельзя исключить тенденцию к крупному плоду. Краевое прикрепление пуповины.

Гинекологический анамнез: беременность первая, ранее лечилась по поводу бесплодия, СПКЯ в анамнезе.

Наследственность по сахарному диабету отягощена. У родителей СД 2-го типа.

Установлен диагноз: Гестационный сахарный диабет впервые выявленный. Беременность 34 нед.

Лечение: диета с ограничениями углеводов. Подсчет XE. 12 XE в сутки, по 4 XE за прием, не считая перекусов на 1 XE между приемами пищи.

Гликемический профиль на фоне диетотерапии: утром натощак 5,2 ммоль/л, через 1 ч после завтрака 7,0 ммоль/л; днем натощак 5,4 ммоль/л, через 1 ч после обеда 8,0 ммоль/л; вечером натощак 5,1 ммоль/л, через 1 ч после ужина 6,9 ммоль/л; на ночь 5,0 ммоль/л. Глюкозурия сохраняется, кетоновые тела отрицательные.

Было принято решение о начале инсулинотерапии. В основной прием пищи (обед) добавлен инсулин короткого действия Актрапид НМ 3–4 ЕД подкожно.

Гликемический профиль на фоне диетотерапии + подколка инсулина короткого действия 4 ЕД: утром натощак 4,9 ммоль/л, через 1 ч после завтрака 6,7 ммоль/л; днем натощак 5,1 ммоль/л, через 1 ч после обеда 5,6 ммоль/л; вечером натощак 4,9 ммоль/л, через 1 ч после ужина 5,5 ммоль/л, на ночь 5,0. Сахар в моче и кетоновые тела отрицательные.

УЗИ плода в динамике: Беременность 37–38 нед. Размеры плода соответствуют сроку беременности. Головное предлежание. Фето-плацентарный кровоток в норме, признаков макросомии плода нет.

\*\*\*

Таким образом, своевременная диагностика, правильная тактика ведения пациента позволяет предотвратить прогрессирование фетопатии и других осложнений, связанных с нарушениями углеводного обмена во время беременности.

Финансирование исследования. Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов, фирм-производителей изделий и аппаратов медицинского назначения авторы не получали.

Конфликт интересов отсутствует.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Яркова Н.А., Григорьева Н.Ю., Власова Т.В. Особенности планирования и ведения беременности при сахарном диабете (обзор). *Медицинский альманах* 2016; 5(45): 63–67. Yarkova N.A., Grigor'eva N.Yu., Vlasova T.V. Features of planning and management of pregnancy in diabetes mellitus (review). *Medicinskij al'manah* 2016; 5(45): 63–67.
- **2.** Reece E.A., Donald R., Gabbe G. *Diabetes in women. Adolescence, pregnancy and menopause.* Lippincott Williams & Wilkins; 2004; P. 129–135.
- **3.** Арбатская Н.Ю. Сахарный диабет и беременность. *Фармате*ка 2000; 5: 30–36. Arbatskaya N. Yu. Diabetes mellitus and pregnancy. *Farmateka* 2000; 5: 30–36.
- **4.** Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Соловьянова Е.Н., Занозина О.В. *Сахарный диабет и беременность*. Нижний Новгород: Издательство НижГМА; 2017; С. 60. Yarkova N.A., Borovkov N.N., Solov'yanova E.N., Zanozina O.V. *Sakharnyy diabet i beremennost'* [Diabetes mellitus and pregnancy]. Nizhny Novgorod: Izdatel'stvo NizhGMA; 2017; P. 60.
- **5.** Григорян И.Г., Густов А.В., Стронгин Л.Г., Беляева Н.Г. Интенсивный гликемический контроль в первые сутки острого наруше-

#### Случай из практики

ния мозгового кровообращения у больных сахарным диабетом 2 типа. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2012; 122(3): 7–9. Grigoryan I.G., Gustov A.V., Strongin L.G., Belyaeva N.G. Intensive glycemic control on the first day of acute cerebrovascular accident in patients with type 2 diabetes mellitus. Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S. S. Korsakova 2012; 122(3): 7–9.

- **6.** Стронгин Л.Г., Беляева Н.Г., Панова Е.И. Значение гликемического контроля в остром периоде инфаркта миокарда у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2008; 1: 15–18. Strongin L.G., Belyaeva N.G., Panova E.I. The importance of glycemic control in the acute period of myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Saharnyi diabet* 2008; 1: 15–18.
- **7.** Strongin L.G. Beliaeva N.G. Aggressive glycemic control preserves cardiac function in patients with acute myocardial infarction and diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007; S1: 47.
- **8.** DCCT Research Group. Effects of pregnancy on microvascular complications in the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1084–1100.
- 9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Викулова О.К., Галстян Г.Р., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., Смирнова О.М., Старостина Е.Г., Суркова Е.В., Сухарева О.Ю., Токмакова А.Ю., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Р., Артемова Е.В., Бешлиева Д.Д., Бондаренко О.Н., Волеводз Н.Н., Григорян О.Р., Гомова И.С., Джемилова З.Н., Есаян Р.М., Ибрагимова Л.И., Калашников В.Ю., Кононенко И.В., Лаптев Д.Н., Липатов Д.В., Мотовилин О.Г., Никонова Т.В., Роживанов Р.В., Шестакова Е.А. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (9-й выпуск). Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Сахарный диабет 2019; 14(3): 2–72, https://doi.org/10.14341/DM221S1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu., Vikulova O.K., Galstyan G.R., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., Smirnova O.M., Starostina E.G., Surkova E.V., Sukhareva O. Yu., Tokmakova A. Yu., Shamkhalova M. Sh.,

Yarek-Martynova I.R., Artemova E.V., Beshlieva D.D., Bondarenko O.N., Volevodz N.N., Grigoryan O.R., Gomova I.S., Dzhemilova Z.N., Esayan R.M., Ibragimova L.I., Kalashnikov V. Yu., Kononenko I.V., Laptev D.N., Lipatov D.V., Motovilin O.G., Nikonova T.V., Rozhivanov R.V., Shestakova E.A. Standards of specialized diabetes care (9th Edition). Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu. Saharnyj diabet 2019; 14(3): 2–72, https://doi.org/10.14341/DM22151.

- **10.** Яркова Н.А., Боровков Н.Н., Занозина О.В. Основы лечения сахарного диабета. Нижний Новгород: Издательство НижГМА; 2016; Р. 52. Yarkova N.A., Borovkov N.N., Zanozina O.V. Osnovy lecheniya sakharnogo diabeta [Basics of diabetes treatment]. Nizhny Novgorod: Izdatel'stvo NizhGMA; 2016; Р. 52.
- **11.** Mathiesen E.R. Maternal glycaemic control and hypoglycaemia in type 1 diabetic pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30: 771–776.
- **12.** Яркова Н.А., Боровков Н.Н. Приверженность к лечению больных сахарным диабетом 2-го типа и пути ее оптимизации. *Клиническая медицина* 2016; 9(94): 688–692. Yarkova N.A., Borovkov N. N. Adherence to the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and ways of its optimization. *Klinicheskaa medicina* 2016; 9(94): 688–692.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

- **Ю. В. Халтурина,** к. м. н., врач-эндокринолог ГБУЗ НО «Нижегородская областная больница им. Н. А. Семашко»;
- **О. М. Московцева,** к. б. н., доцент кафедры биологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Ю. А. Парамонова,** к. м. н., врач-эндокринолог ГБУЗ НО «Нижегородская областная больница им. Н. А. Семашко».

**Для контактов:** Халтурина Юлия Вячеславовна, e-mail: j.zavialova@mail.ru

# В ПОМОЩЬ ИССЛЕДОВАТЕЛЮ

### ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ СТАТИСТИКИ

УДК: 311 03.01.02 — биофизика Поступила 30.06.2020 г.

#### А.П. Баврина

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Рассматриваются основные понятия статистики, которые позволяют исследователю правильно подойти к статистическому анализу полученных данных и адекватно интерпретировать результаты исследования. Особое внимание уделено основным ошибкам при планировании исследования, таким как ошибки отбора (ошибки репрезентативности и ошибки выборки) и ошибки регистрации. Предлагаются способы минимизации вышеперечисленных ошибок и расчет минимального допустимого объема выборки. Представлена детальная систематизация различных типов выборок, подробно разобраны их особенности. Изложены правила описания малых выборок, к использованию которых часто прибегают в медико-биологических исследованиях. Рассмотрены доступные методы импутирования — воссоздания на основе имеющихся данных наиболее вероятного пропущенного значения.

**Ключевые слова:** генеральная совокупность; вероятностная и невероятностная выборка; малая выборка; импутирование; уровень значимости; доверительная вероятность.

### **BASIC CONCEPTS OF STATISTICS**

#### A. P. Bavrina

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

The basic concepts of statistics allowing the researcher to arrange a correct approach to the statistical analysis of the data obtained and to correct interpretation of the research results are considered. Particular attention is given to the major errors in study design, such as selection errors (errors of representativeness and sampling errors) and registration errors. The ways to minimize the above mentioned errors and the calculation of the minimum allowable sample size are proposed. A detailed systematization of various types of samples is presented, their features are analyzed in detail. The rules for describing small samples often being used in biomedical research are outlined. The available methods of imputing — recreating the most probable missing value based on the available data are considered.

**Key words:** general population; probabilistic and improbable sample; small sample; imputation; level of significance, confidence level.

Настоящая статья продолжает серию публикаций по применению медико-биологической статистики в научных исследованиях [1]. Цель данной серии — познакомить читателей с принципами и правилами представления медико-биологических данных в научных исследованиях, сформировать целостное представление о методах статистической обработки результатов медико-биологических исследований, а также предупредить возникновение ошибок при статистической обработке данных.

Прежде чем перейти непосредственно к аналитической статистике, необходимо уделить внимание важным базовым понятиям: их понимание поможет исследователю правильно подойти к статистическому анализу полученных данных и адекватно интерпретировать результаты.

До недавнего времени исследования планировались довольно редко, они просто «случались» [2]. Однако сейчас, в эру грантов и госзаданий, довольно часто научные исследования качественно планируются. Организации и дизайну научных исследований будет посвящена отдельная статья. Но основные понятия мы обсудим в данной публикации.

#### введение

Итак, описательная статистика описывает выборку, а аналитическая статистика на основе выявленных свойств переносит их на всю генеральную совокупность.

Генеральная совокупность — это теоретически бесконечно большая или приближающаяся к бесконечности совокупность всех элементов, которые могут быть к ней отнесены. Естественно, изучить все элементы генеральной совокупности не представляется возможным, поэтому для ее описания используют выборку.

Основные понятия статистики MA № 3 (64) 2020 **101** 

**Выборка** — это случайно отобранные единицы генеральной совокупности, достаточные для того, чтобы в ней были выражены существенные черты изучаемого распределения.

Если описание генеральной совокупности выборкой является полным и корректным, то выборка называется **репрезентативной**. При этом одна и та же выборка может быть репрезентативной и нерепрезентативной для разных генеральных совокупностей.

Подобрать выборку, которая полностью повторяет все особенности генеральной совокупности, невозможно. Поэтому при организации исследования необходимо стремиться, чтобы выборка сохраняла наиболее существенные для данного исследования характеристики генеральной совокупности. Это приведет к наименьшей потере информации.

Кроме репрезентативности, каждая выборка характеризуется ошибкой, при этом ошибка репрезентативности и ошибка выборки — это разные явления, возникающие при отборе. Кроме ошибок отбора, выборки характеризуются ошибкой регистрации (рис. 1).

К сожалению, в современной литературе наблюдается путаница при их описании. Часто ошибка выборки подменяется ошибкой репрезентативности, и наоборот. Либо ошибка выборки представляется авторами как «более точная» ошибка репрезентативности, что является в корне неверным.

Выявление и минимизация каждого вида ошибок чрезвычайно важны для проведения любого научного исследования.

#### ОШИБКИ ОТБОРА

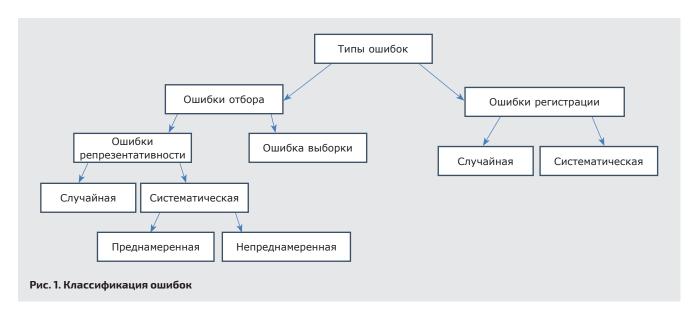
Ошибка репрезентативности — расхождение между величинами, которые получены при выборке показателей, и данными величинами генеральной совокупности. Ошибка репрезентативности возникает при недостаточно равномерном представлении в выборке различных категорий единиц генеральной совокупности (случайная ошибка репрезентативности) либо при нарушении установленных пра-

вил отбора (систематическая ошибка репрезентативности). Систематическая ошибка репрезентативности может быть преднамеренной и непреднамеренной и всегда имеет однонаправленное отклонение от истинных значений. Величина ошибки характеризует степень надежности результатов отбора. Таким образом, ошибка репрезентативности — это результат деятельности самого исследователя, не зависящий от объема выборки.

Первым следствием ошибок репрезентативности является формирование смещенной (нерепрезентативной) выборки, которая существенным образом отличается от генеральной совокупности. Результаты, полученные с использованием смещенной выборки, представляют значительно меньшую ценность для науки.

Вторым следствием ошибок репрезентативности является отсутствие сопоставимости сравниваемых групп по характеристикам, существенно влияющим на результаты исследования [2]. Например, несоответствие выборок по существенным признакам (пол, вес, возраст и т.д.), которое может обуславливать обнаружение статистически значимых различий между группами не по причине влияния нового метода лечения или диагностики, а из-за расхождения групп по данным характеристикам.

К сожалению, ошибки репрезентативности математически неизмеримы, если не известны значения изучаемого показателя для генеральной совокупности. В связи с этим они являются наиболее опасными и приводят к смещению результатов исследования в ту или иную сторону. Кроме того, ошибки репрезентативности неустранимы ввиду того, что выборочная совокупность никогда полностью не воспроизводит характеристики генеральной совокупности. Однако минимизировать возникновение ошибок репрезентативности возможно на этапе планирования исследования, путем подробного изучения характеристик генеральной совокупности и эффективной рандомизации единиц выборки.



102 № \ № 3 (64) 2020 А.П. Баврина

Ошибки репрезентативности выявляют также на этапе проведения статистического анализа — путем сравнения основных исходных характеристик исследуемых выборок, способных влиять на результаты исследования. Отсутствие статистически значимых различий между основными характеристиками сравниваемых выборок (например, пол, возраст и другие важные для исследования критерии) предполагает, что они однородны по данным показателям и выявленные преимущества нового вида лечения либо диагностической процедуры связаны именно с ними, а не являются следствием неоднородности выборок.

**Ошибка выборки** — отклонение средних характеристик выборочной совокупности от средних характеристик генеральной совокупности. Иными словами, всегда присутствует вероятность выхода средних значений исследуемого признака за пределы установленного доверительного интервала (в медико-биологических исследованиях — за пределы 95% доверительного интервала).

Ошибка выборки является случайной и всегда связана с ее **объемом** — числом наблюдений п, которые образуют выборку. Как правило, объем выборки п значительно меньше объема всей генеральной совокупности. При этом чем больше объем выборки, тем ниже случайная ошибка выборки.

Минимизировать случайную ошибку выборки воз-

можно путем расчета минимального допустимого объема выборки. К сожалению, этой теме в руководствах по статистической обработке результатов медико-биологических исследований не уделено должного внимания, хотя расчет предельных объемов выборок является обязательным условием для обеспечения статистической значимости результатов современных исследований. Кроме того, до настоящего момента в практике медицинских исследований, как российских, так и зарубежных, отсутствует четко установленная методология определения минимально необходимого объема выборки [3].

Существует несколько наиболее простых методов для определения минимального объема выборки, не требующих предварительных знаний о свойствах генеральной совокупности. К таким методам относят таблицы расчета предельного объема выборки по нескольким методикам (табл. 1–3). Данные таблицы изначально разрабатывались для социально-гигиенических исследований, что предполагает довольно большой минимальный объем выборок, однако они могут использоваться и при планировании клинических исследований.

Считается, что величина допускаемой ошибки в медицинских исследованиях должна быть не более 5%.

Метод В.И. Паниотто, в отличие от двух предыду-

Определение минимального объема выборки по методу N. Fox [4]

 Предельная величина случайной ошибки выборки, %
 Объем выборки

 10
 88

 5
 350

 3
 971

 2
 2188

 1
 8750

Определение минимального объема выборки по методу К.А. Отдельновой [5]

Уровень точности **Уровень** Исследование средней точности значимости Исследование повышенной точности Ориентировочное знакомство (p) (публикация статьи с последующим (диссертационное исследование (пилотное исследование) более глубоким изучением) с формированием окончательных заключений) 0,05 44 100 400 0,01 100 225 900

Таблица 3

Таблица 1

Таблица 2

#### Определение минимального объема выборки по методу В.И. Паниотто [6]

Объем генеральной совокупности	500	1000	2000	3000	4000	5000	10000	100000	00
Объем выборки	222	286	333	350	360	370	385	398	4000

Примечание: уровень значимости 0,05.

щих, учитывает предварительные данные — предположительный объем генеральной совокупности.

В настоящий момент некоторые статистические программы позволяют автоматически рассчитать необходимый объем выборки (например, IBM SPSS Statistics v. 26). Кроме того, при планировании исследования можно воспользоваться онлайн-калькуляторами, автоматически вычисляющими предельный объем выборки. Их использование требует знаний об объеме генеральной совокупности и приемлемой для исследования доверительной вероятности.

Применение вышеперечисленных таблиц относится к методам, не требующим предварительных знаний об изучаемом явлении. Кроме них, существует группа методик, требующих от исследователя знания предварительных данных. Использование данных математических методов дает меньшие минимальные объемы выборок и характеризуется большей точностью. Однако необходимый минимальный объем выборки с использованием точных методов рассчитывается достаточно сложно. При интересе читателей к данной тематике в будущих публикациях будет уделено внимание расчету объема выборок по специализированным формулам.

Исходя из вышесказанного, при планировании и проведении крупномасштабных современных научных исследований на высоком уровне расчет необходимого минимального объема выборки является обязательным и требует описания с указанием метода в разделе, посвященном дизайну исследования. Но следует отметить, что при планировании клинических исследований в рамках диссертационных работ набор столь больших групп часто является невыполнимым.

Кроме того, объем выборок чрезвычайно важен при дальнейшем использовании статистических критериев. Известно, чем больше объем выборки, тем чувствительнее критерий (тем выше его мощность). При достаточно больших выборках малейшее различие оказывается статистически значимым. И наоборот, если выборки малы, даже большие различия могут быть статистически незначимы. Зная эти закономерности, можно заранее определить численность выборок, необходимую для выявления эффекта [7].

Таким образом, ошибки репрезентативности обычно математически неизмеримы, не зависят от объема выборки, могут быть случайными и систематическими, зависят лишь от деятельности исследователя. Ошибки выборки, напротив, поддаются математическому описанию, напрямую зависят от объема выборки, носят случайный характер.

#### ОШИБКИ РЕГИСТРАЦИИ (ИЗМЕРЕНИЯ)

Под ошибкой регистрации имеется в виду не инструментальная погрешность работы измерительной аппаратуры, а ошибки (в основном систематические), допускаемые исследователями в описании основных характеристик выборки. Например, ошибки регистрации возникают при различной

глубине исследования двух сравниваемых выборок, в частности, группы здоровых людей и группы людей, имеющих заболевание.

Обычно ошибки регистрации рождаются в результате непосредственной деятельности исследователя. В некоторых случаях причиной их появления являются сами испытуемые, которые могут непреднамеренно искажать некоторые характеристики. Такие ошибки регистрации являются случайными. Например, здоровые люди, входящие в группу сравнения, хуже помнят свои заболевания, чем пациенты, страдающие от какого-либо заболевания. Кроме того, испытуемые могут намеренно искажать некоторые данные, например, утаивать факт курения, а также снижать количество выкуриваемых ежедневно сигарет.

\*\*\*

Сведение к минимуму ошибок выборок является одной из основных целей статистического анализа данных, полученных в медико-биологических исследованиях [2]. Однако следует помнить, что никакая статистическая обработка данных не в состоянии устранить неизвестную ошибку отбора или регистрации, которая может возникать на любом этапе исследования.

#### КЛАССИФИКАЦИЯ ВЫБОРОК ПО СПОСОБУ ОТБОРА ЕДИНИЦ

Существует несколько классификаций выборок.

- 1. По способу отбора единиц выборки.
- 2. По этапу отбора.
- 3. По объему.

Согласно классификации по способу отбора единиц (рис. 2), различают вероятностные и невероятностные выборки.

**Вероятностные выборки.** Отбор в них производится по принципам случайности, все субъективные критерии исключаются.

Разновидностями вероятностных выборок являются случайная, механическая, стратифицированная и серийная выборки.

Случайная выборка — та, где отбор единиц выборки производится непосредственно из всей массы единиц генеральной совокупности, причем каждая единица генеральной совокупности имеет известную и равную вероятность отбора.

Случайный отбор может быть проведен двумя способами:

1. Метод таблиц случайных чисел. На первом этапе каждой единице генеральной совокупности присваивается индивидуальный номер от 01 до п. Далее с помощью существующих таблиц равномерно распределенных случайных чисел выбирается их последовательность в нужном для выборки объеме. Кроме того, получить набор случайных чисел можно с помощью инструмента «Генератор случайных чисел», входящего в надстройку «Пакет анализа» Microsoft Excel. Затем с использованием полученного ряда случайных чисел отбираются единицы генеральной совокупности, имеющие те же уникальные номера. 2. Метод жеребьевки (лотереи). В научных исследованиях данный метод часто называют методом случайных конвертов. Как и в предыдущем случае, каждой единице генеральной совокупности присваивается уникальный номер. Далее эти номера записываются на индивидуальных карточках, помещаются в одинаковые конверты, они тщательно перемешиваются в корзине и вынимаются случайным образом. Недостаток этого метода заключается в трудоемкости: процесс подготовки карточек, их подписания, помещения в конверты, перетасовки — достаточно долгий и сложный, особенно если генеральная совокупность велика.

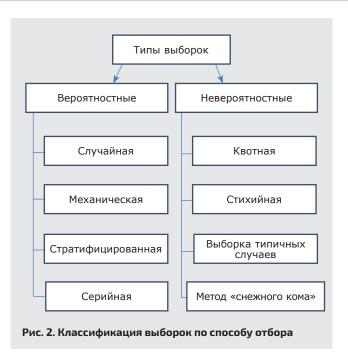
Многие авторы научных и диссертационных исследований указывают, что при формировании выборки использовался случайный отбор. Однако часто это не соответствует действительности. В большинстве клинических исследований применяются невероятностные методы, к которым случайный отбор и случайная выборка не имеют никакого отношения. Уточним еще раз, что формирование вероятностной выборки (в том числе и случайной) подразумевает наличие полного списка всех элементов генеральной совокупности, из которого случайным образом отбираются единицы случайной выборки.

Таким образом, случайная выборка является эталоном в научных исследованиях.

Механическая (систематическая) выборка — это разновидность случайной выборки, упорядоченная по какому-либо признаку. Генеральная совокупность разбивается по какому-либо нейтральному признаку (буква алфавита, год рождения, номер телефона и др.) на интервалы, из которых выбирается по одной единице выборки. Отправная точка определяется произвольно (первый элемент выбирается случайно), затем с шагом п выбирается каждый І-ый элемент. Для минимизации систематической ошибки репрезентативности из каждого интервала берется элемент, близкий к его середине. При анализе достаточно большой генеральной совокупности механический отбор равен случайному отбору по точности анализа.

Стратифицированная (типическая) выборка применяется для отбора элементов из неоднородной (статистически сложной) генеральной совокупности. Для формирования стратифицированной выборки генеральная совокупность разбивается на страты — качественно однотипные группы, объединенные по признакам, которые влияют на исследуемые показатели (например, разделение по профессиональной квалификации, стадии заболевания и т.д.). Далее в каждой страте отбор осуществляется с помощью случайного или механического метода.

Серийная (гнездовая, или кластерная) выборка — та, для которой из генеральной совокупности отбираются не отдельные элементы, а группы с равным объемом — кластеры (гнезда). Затем в выборку включаются либо все элементы кластера (тогда выборка называется одноступенчатой серийной), либо ис-



пользуется случайный или механический отбор для каждого кластера (в этом случае выборка называется двухступенчатой серийной).

Может показаться, что стратифицированная и серийная выборки похожи по методологии отбора. Однако они обладают прямо противоположными свойствами. Отобранные кластеры в серийной выборке должны быть максимально однородны между собой, при этом элементы внутри кластера должны быть максимально разнородны. Напротив, сформированные страты в стратифицированной выборке должны быть максимально разнородны между собой, а элементы внутри каждой страты — максимально однородны.

Разновидностью серийной выборки является **тер- риториальная выборка.** В данном случае в качестве кластеров выступают географические территории: округа, области, города, районы и т.д. Территориальная выборка может быть одноступенчатой, двухступенчатой или многоступенчатой в зависимости от количества этапов отбора.

Таким образом, все виды вероятностных выборок в клинических исследованиях практически не применимы и встречаются крайне редко, но в сфере общественного здоровья, эпидемиологии, социальногигиенических исследованиях используются очень часто.

**Невероятностные выборки** — те, для которых отбор осуществляется не случайным образом, как в вероятностных выборках, а по субъективным критериям — доступности, типичности, целенаправленности и т.д. В медико-биологических исследованиях используется в большинстве случаев именно данный подход.

Невероятностные выборки также подразделяются на несколько подтипов.

Квотная выборка наиболее часто используется

в клинических исследованиях и характеризуется изначальным разбиением генеральной совокупности на непересекающиеся группы, подобно стратифицированной выборке. Например, разбиение на квоты может проводиться по возрасту, полу, наличию изучаемого заболевания и т.д. Затем из каждой квоты произвольно выбирается известное заранее количество элементов на основании предпочтений исследователя. Отбор элементов в квотную выборку не является случайным, вероятность каждого элемента попасть в выборку неравна. Требования квотной выборки могут быть жесткими (соответствие пропорций генеральной совокупности и выборки по всем сочетаниям признаков) и пониженными (соответствие пропорций по каждому параметру отдельно). Например, исследование подразумевает разбиение на группы по трем параметрам: пол (2 градации мужчины и женщины), возраст (4 градации — 40-50, 51-60, 61-70 лет, старше 70 лет) и стадия заболевания (3 градации — 1, 2-я и 3-я стадия заболевания). При жестких требованиях в исследовании должно быть  $2 \cdot 4 \cdot 3 = 24$  группы; при пониженных требованиях: 2 + 4 + 3 = 9 групп. Обычно предпочтение отдается пониженным требованиям, так как основная цель использования квотной выборки уменьшение количества элементов.

Считается, что в квотной выборке можно использовать меньшее количество элементов, так как у исследователя имеются известные параметры и характеристики генеральной совокупности (пол, возраст, частота встречаемости исследуемого заболевания и т.д.) и он может подобрать элементы выборки, опираясь на эти знания.

Однако это не так. Ф.Э. Шереги экспериментально доказал несправедливость заключения о возможности уменьшения количества элементов выборки при использовании квотного отбора [8]. На первом этапе Ф.Э. Шереги использовал случайный вероятностный отбор трехсот рабочих текстильной фабрики и математически доказал высокую репрезентативность случайной выборки. На следующем этапе он применил невероятностные квотные выборки, где провел разбиение на квоты по возрасту и национальности. Первая квотная выборка составила 200 элементов, вторая — 100. Оказалось, что в выборке из двухсот элементов 80% всех параметров имели ошибку не более 3%, при этом только 6% параметров давали ошибку более 5%. В выборке из ста элементов только 55% параметров имели ошибку менее 3%, а 25% параметров имели ошибку более 5%.

Стихийная выборка также часто применяется в медицинских исследованиях и характеризуется отбором наиболее доступных элементов. Примером стихийного отбора является добровольное заполнение анкет пациентами медицинских учреждений, а также прохождение электронных опросов. Объем и состав стихийной выборки до окончания предварительного этапа остаются неизвестными и не зависят от исследователя, определяются только активностью анкетируемых людей.

Кроме того, при использовании стихийного отбора существуют две проблемы:

- проблема появления существенных ошибок регистрации, которые были описаны выше;
- проблема пропущенных значений.

Проблема пропущенных значений возникает, когда респондент пропустил вопрос по причине простого нежелания отвечать, либо респондент не помнит какие-либо важные для исследования факты. Причин бывает множество. Проблема пропущенных значений возникает не только при использовании анкет и опросов. Пропуски данных по различным причинам появляются при проведении клинических и экспериментальных исследований.

Проблема пропущенных значений решается несколькими способами:

удаление данного респондента/пациента/лабораторного животного из исследования целиком или удаление только пропущенных значений с сохранением остальных данных;

импутирование — воссоздание на основе остальных данных наиболее вероятного пропущенного значения.

Остановимся подробнее на существующих методах **импутирования**, которые позволят сохранить полученную исследователем с приложением больших усилий информацию. Методы импутирования могут применяться не только при стихийном отборе, но и при любых других его видах.

- 1. Метод безусловного среднего. Является самым простым методом импутирования и заключается в заполнении пропущенных значений средним арифметическим по группе. Однако использование данного метода значительно искажает данные.
- 2. Метод подбора внутри групп. Предполагает, что вся совокупность объектов разбивается на группы по определенному признаку, внутри каждой группы для заполнения пропусков используются только присутствующие в ней значения [9].
- 3. Метод подбора ближайшего соседа (метод Hot Deck). Заключается в подстановке вместо пропуска значения для наиболее близкого объекта с полной информацией [10]. Для обнаружения наиболее близких объектов может быть использован кластерный анализ, позволяющий определить расстояния между объектами.
- 4. Множественное импутирование (Multiple imputation). Подразумевает приписывание каждому пропуску нескольких потенциальных значений с целью отразить степень неопределенности [11]. Метод множественного импутирования является достаточно перспективным, так как лежит в основе заполнения пропущенных значений с использованием специализированного программного обеспечения, например IBM SPSS Statistics.
- 5. Метод Resampling. Применяется для заполнения пропусков в неполных данных, когда значения выбираются случайным образом из исходного множества данных. Затем строится регрессионное уравнение для предсказания отсутствующего зна-

чения. Процедура построения регрессионного моделирования повторяется несколько раз. После определенного количества повторений значения полученных регрессионных коэффициентов усредняют и получают окончательное решение, дающее максимальную точность прогноза пропущенного значения [9].

6. Регрессионное моделирование пропусков. На первом этапе по совокупности полных наблюдений строится регрессионная модель и оцениваются коэффициенты в уравнении, где в качестве зависимой переменной выступает целевая переменная, пропущенные значения по которой необходимо восстановить. На втором этапе по полученному уравнению, в которое подставляются известные значения независимых переменных предикторов, для каждого целевого объекта рассчитывается отсутствующее значение по зависимой целевой переменной. В случае интервальных переменных определяется конкретное значение, а для порядковых и номинальных переменных с некоторой вероятностью предсказывается категория, к которой должен быть отнесен объект [12].

Кроме вышеперечисленных методов в арсенале специалистов по статистике имеются и более сложные методы:

- 1. Метод максимизации ожиданий (Expectation maximization, или EM,— оценивание), основанный на определении функции условного математического ожидания логарифма полной функции правдоподобия при известном значении целевой переменной [13].
- 2. Метод Бартлета, основанный на методе наименьших квадратов. На первом этапе происходит подстановка вместо пропусков начальных значений. На втором этапе проводится ковариационный анализ целевой переменной и дихотомического индикатора полноты наблюдения по целевой переменной [9].
- 3. Алгоритм Zet, заключающийся в подборе для каждого пропуска импутируемого значения из некоторой части совокупности полных наблюдений, называемой компонентной матрицей. Она состоит из компонентных строк и столбцов. Компонентность некоторой строки или объекта представляет собой величину, обратно пропорциональную декартовому расстоянию до целевой строки (неполного наблюдения с пропуском) в пространстве, оси которого заданы переменными рассматриваемыми характеристиками объектов [14].

Таким образом, импутирование позволяет сохранить полученную информацию с использованием различных по сложности и по точности методов. Однако, если исследователем принято решение о заполнении пропусков, следует отдать предпочтение таким методам, как регрессионное моделирование пропусков, Resampling, множественное импутирование или методам подбора, основанным на расстояниях между объектами, а не простому заполнению пропусков средними значениями, так как кроме яв-

ных преимуществ импутирование имеет ряд недо-

использование для предсказания пропусков имеющихся полных данных искажает структуру результирующих данных (после импутирования), которая смещается в сторону структуры только полных наблюдений;

искусственная подстановка значений вносит в массив определенную долю искусственных данных, которые в свою очередь приводят к смещению значимости получаемых на их основе результатов [15].

**Выборка типичных случаев** — та, в которую отбираются единицы генеральной совокупности, обладающие средним (типичным) значением исследуемого признака. При этом возникает проблема выбора признака и определения его типичного значения: исследователь с целью обеспечения репрезентативности опирается на свои субъективные суждения.

Данный метод, основанный на индивидуальной оценке, не позволяет объективно оценить точность результатов исследования. Кроме того, полученные результаты нельзя статистически распределить на генеральную совокупность ввиду возникновения существенных систематических ошибок репрезентативности. Поэтому выборка типичных случаев применяется в медико-биологических исследованиях крайне редко. Предпочтение обычно отдается квотной выборке. Единственной целью использования выборки типичных случаев является иллюстрирование, иными словами, качественное описание объектов, о которых уже имеется достаточная информация.

**Метод «снежного кома»** обычно применяется для отбора экспертов, особенно по узкой проблеме. Данный метод в медико-биологических исследованиях практически не используется, поэтому подробно останавливаться на нем не будем. Суть метода состоит в том, что только первый шаг отбора совершается самим исследователем, а все остальные шаги осуществляются по рекомендациям отобранных на первом шаге экспертов (эксперты используют знания в своей узкой профессиональной области). Отбор заканчивается тогда, когда набрано достаточное для исследования количество экспертов или когда кандидатуры начинают повторяться. Метод получил свое название в связи с тем, что выборка шаг за шагом разрастается вширь, подобно снежному кому, катящемуся с горы.

#### КЛАССИФИКАЦИЯ ВЫБОРОК ПО ЭТАПАМ ОТБОРА

Данной классификации уже уделялось внимание при описании серийной выборки. По этапам отбора выборки подразделяются на одноступенчатые и многоступенчатые.

**Одноступенчатая выборка.** Ее особенность состоит в том, что после определения кластера или страты изучению подвергается каждая единица выделенной группы.

Многоступенчатая выборка. В ней, в отличие

от одноступенчатой выборки, изучению подвергаются не все единицы выделенных групп, а происходит последующий отбор отдельных единиц. Многоступенчатый отбор обычно используется в крупномасштабных исследованиях, где выборка формируется последовательно на двух и более иерархических уровнях.

#### КЛАССИФИКАЦИЯ ВЫБОРОК ПО ОБЪЕМУ

Условно по объему элементов выборки делят на три типа: малые, средние и большие.

К малым относят выборки, объем которых не превышает 30 ед. ( $n \le 30$ ).

Средняя выборка удовлетворяет условию 30<n≤200 единиц.

Понятие большой выборки до конца не определено, но считается, что выборка является большой по объему, если количество ее элементов превышает 200 (n>200).

Особое внимание следует уделить описанию малых выборок, объем которых не превышает 30 ед. и может доходить до 4–5 элементов. Такие малые выборки в медико-биологических исследованиях встречаются довольно часто. Причин использования малых выборок может быть несколько: исследование пациентов с редким заболеванием или обладающим редким признаком; исследование очень дорогостоящее.

По возможности при планировании исследования следует исключать использование малых выборок. Но если этого не избежать, то результаты будет правильным представить в виде медианы и межквартильного интервала [1], которые легко рассчитываются с использованием статистических программ. Однако описание малых выборок не ограничено этими двумя описательными статистиками. Далее будет рассмотрен метод описания малых выборок, предложенный У. Госсетом (более известен научному сообществу по псевдониму Стьюдент).

При описании выборок от 10 до 30 ед. действуют следующие правила. Если выборка имеет малый объем, то заявление о том, что среднее значение признака в выборке совпадет со средним значением всей генеральной совокупности, будет некорректным. В данной ситуации гораздо правильнее использовать диапазон средних значений генеральной совокупности (доверительный интервал), в который с заданной вероятностью попадают средние значения выборки. То есть при описании малой выборки наиболее предпочтительными будут интервальные оценки, а не точечные. При этом нормальное распределение заменяется на распределение Стьюдента, которое имеет зависимость от степеней свободы (n – 1).

Средняя ошибка малой выборки ( $\mu$  малой выборки) определяется по формуле:

$$\mu_{\text{малой выборки}} = \sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}$$

При расчете дисперсии следует вычислять количество степеней свободы, как n-1:

$$\sigma^2 = \frac{\sum (x - \overline{x})^2}{n - 1}$$

Предельная ошибка малой выборки ( $\Delta$  малой выборки) определяется по формуле:

 $\Delta$  малой выборки = t ·  $\mu$  малой выборки

Величина t вычисляется по таблице распределения Стьюдента (табл. 4) при числе степеней свободы n-1.

Важно, что корректировка на число степеней свободы, равное n-1, производится однократно при нахождении дисперсии или средней ошибки малой выборки. Кроме того, поправка n-1 необходима лишь при малых по численности выборках (n<30); при n>30 данная корректировка становится несущественна, приближаясь к нулю.

В качестве примера рассчитаем доверительный интервал, в котором находятся значения некоторой переменной, определенной в научном исследовании. Допустим, получены следующие результаты: 35, 33, 38, 34, 35, 36, 37, 35, 34, 33 (n = 10).

Рассчитаем среднее значение:

$$\overline{X} = \frac{\sum X}{n} = \frac{350}{10} = 35$$

Поправку на n-1 произведем в формуле для расчета дисперсии малой выборки:

$$\sigma^{2} = \frac{\sum (x - \overline{x})^{2}}{n - 1} =$$

$$= \frac{0^{2} + 2^{2} + 3^{2} + 1^{2} + 0^{2} + 1^{2} + 2^{2} + 0^{2} + 1^{2} + 2^{2}}{9} =$$

$$= \frac{4 + 9 + 1 + 1 + 4 + 1 + 4}{9} = \frac{24}{9} = 2,67$$

Рассчитаем среднюю ошибку малой выборки:

$$\mu_{\text{малой выборки}} = \sqrt{\frac{\sigma^2}{n}} = \sqrt{\frac{2,7^2}{10}} = 0,85$$

Определим предельную ошибку малой выборки (значение t находим по таблице распределения Стьюдента для уровня значимости 0.05):

$$\Delta_{\text{малой выборки}} = t \cdot \mu_{\text{малой выборки}} = 2, 3 \cdot 0, 85 = 1,95$$

Доверительный интервал (95% ДИ) будет иметь следующий вид:

$$33,05 (35-1,95) \le \overline{\chi} \le 36,95 (35+1,95).$$

Таким образом, с вероятностью 0,95 можно говорить, что среднее значение изучаемого признака находится в пределах от 33,05 до 36,95. Корректное представление в этом случае имеет вид:  $[95\% \ ДИ 33,05-36,95]$ .

Если объем выборки меньше 10 ед., то при ее описании следует указать весь перечень полученных значений, не прибегая к традиционным методам математической статистики, которые в данном случае являются неприменимыми.

Обращаем внимание, что стандартная ошибка среднего при описании данных может использоваться только в случае расчета доверительных интервалов (интервальная оценка). В случае представления данных в виде среднего значения (точечная оценка) в качестве показателя разброса может указываться только стандартное отклонение ( $\overline{x} \pm \sigma$ ) (см. предыдущую публикацию №2 (63)).

В качестве обоснования вышеизложенного правила приведем пример, представленный в книге С. Гланца [7].

«Рассмотрим пример, позволяющий почувствовать различие между стандартным отклонением и стандартной ошибкой среднего, а также уяснить, почему не следует пренебрегать стандартным отклонением. Положим, исследователь, обследовав выборку из 20 человек, пишет в статье, что средний сердечный выброс составлял 5,0 л/мин со стандартным отклонением 1 л/мин. Мы знаем, что 95% нормально распределенной совокупности попадает в интервал "среднее плюс-минус два стандартных отклонения". Тем самым, из статьи видно, что почти у всех обследованных сердечный индекс составил от 3 до 7 л/мин. Такие сведения весьма полезны, их легко использовать во врачебной практике.

Увы, приведенный пример далек от реальности. Скорее автор укажет не стандартное отклонение, а стандартную ошибку среднего. Тогда из статьи вы узнаете, что "сердечный выброс составил  $5,0\pm0,22$  л/мин". И если бы мы спутали стандартную ошибку среднего со стандартным отклонением, то пребывали бы в уверенности, что 95% совокупности заключено в интервал от 4,56 до 5,44 л/мин. На самом деле в этом интервале (с вероятностью 95%) находится среднее значение сердечного выброса».

#### УРОВЕНЬ ЗНАЧИМОСТИ

Далее остановимся еще на одном важном понятии — **уровне значимости** (р). Понимание смысла р требует понимания логики проверки статистической гипотезы [7]. Определение уровня значимости можно сформулировать несколькими способами.

P показывает степень статистической значимости выявленных различий между выборками, т.е. вероятность ошибочного заключения о существовании различий, которых в действительности нет.

P — это вероятность того, что значение критерия окажется не меньше критического значения при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии различий между группами.

P- это вероятность справедливости нулевой гипотезы.

Часто можно услышать, что p — это вероятность ошибки. Однако такое определение несколько неточно, так как ошибки, связанные с неверным при-

Таблица 4 Значения коэффициента t распределения Стьюдента

n	Уровень значимости (р)		
	0,05	0,01	
2	12,7	63,7	
3	4,3	9,9	
4	3,2	5,8	
5	2,8	4,6	
6	2,6	4,0	
7	2,4	3,7	
8	2,4	3,6	
9	2,3	3,4	
10	2,3	3,3	
11	2,2	3,2	
12	2,2	3,1	
13	2,2	3,1	
14	2,2	3,0	
15	2,1	3,0	
16	2,1	2,9	
17	2,1	2,9	
18	2,1	2,9	
19	2,1	2,9	
20	2,1	2,9	
21	2,1	2,8	
22	2,1	2,8	
23	2,1	2,8	
24	2,1	2,8	
25	2,1	2,8	
26	2,1	2,8	
27	2,1	2,8	
28	2,0	2,8	
29	2,0	2,8	
30	2,0	2,8	

нятием и отвержением нулевой гипотезы, подразделяются на два рода.

**Ошибка I рода** — это ошибочное отвержение исследователем нулевой гипотезы, иными словами, ошибочное заключение о существовании различий, которых в действительности нет. Вероятность именно этой ошибки оценивает p. Максимальная приемлемая вероятность ошибки I рода называется уровнем значимости [7]. В медико-биологических исследованиях критическое значение p ≤ 0,05, т.е. 5%. Однако исследователем может быть принят и меньший уровень значимости, например, 0,01 или 0,001 (во втором случае различия будут считаться сверхзначимыми).

#### Таблица 5

#### Ошибки критериев

	Различия есть в действительности	Различий нет в действительности
Различия выявлены с помощью критерия	Истинно положитель- ный результат, 1 – β	Ложноположи- тельный результат (ошибка I рода), р
Различия не выявлены с помощью критерия	Ложноотрицательный результат (ошибка II рода), β	Истинно отрица- тельный результат, 1 – р

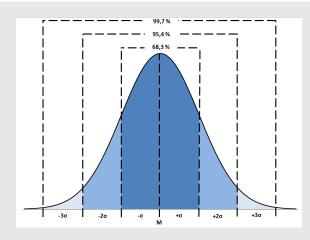


Рис. 3. Графическое отображение правила трех сигм

Возможна и противоположная ошибка — принять неверную нулевую гипотезу, т.е. не найти действительно существующее различие там, где оно есть. Это так называемая **ошибка II рода**. О вероятности этой ошибки p ничего не говорит. Ее вероятность обозначается буквой  $\beta$ . Именно  $\beta$  характеризует **мощность или чувствительность** критерия, которая равна  $1-\beta$  (табл. 5).

**Мощность** — это вероятность (обычно выраженная в процентах) отклонить нулевую гипотезу, когда она действительно ложна, иными словами, это вероятность обнаружить реальные статистически значимые различия. Считается, что мощность должна быть не менее 70–80%.

Существует ряд факторов, которые непосредственно влияют на мощность критерия:

объем выборки — чем больше объем выборки, тем меньше  $\beta$ , и соответственно, выше мощность;

уровень значимости — чем меньше p, тем ниже мощность;

вариабельность наблюдений — чем больше отношение величины различий к стандартному отклонению, тем выше мощность.

Кроме уровня значимости, большое значение имеет доверительная вероятность, которая неразрывно связана с доверительным интервалом. Напомним, что доверительным интервалом  $(\bar{x}-\Delta x;\bar{x}+\Delta x)$  называют интервал, который с заданной вероятностью содержит истинное значение искомой величины. Доверительная вероятность — это вероят-

ность, что истинное значение измеряемой величины содержится внутри заданного доверительного интервала  $(\bar{x}-\Delta x;\bar{x}+\Delta x)$ . Доверительную вероятность можно выражать в процентах, в этом случае она будет называться надежностью, либо в абсолютных значениях. В медико-биологических исследованиях как минимально допустимый принят 95% доверительный интервал и, соответственно, минимально допустимое значение доверительной вероятности, равное 0,95.

Сущность описанных выше понятий может быть объяснена с помощью правила трех сигм.

Правило трех сигм гласит: если величина распределена нормально, то вероятность того, что случайная величина отклонится от своего математического ожидания более чем на три стандартных отклонения, практически равна нулю.

На рисунке 3 видно, что в пределах одного стандартного отклонения лежит 68,3% значений, принимаемых нормально распределенной случайной величиной. В пределах двух стандартных отклонений — уже 95,4%, а в пределах трех — 99,7%. Это означает, что вероятность того, что случайная величина примет значение, отклоняющееся от математического ожидания больше чем на три среднеквадратических отклонения, не превышает 0,28%, т.е. пренебрежимо мала.

Математически эти факты можно представить в виде следующих равенств:

$$P = (-\sigma < \bar{x} < +\sigma) = 0.683$$

$$P = (-2\sigma < \overline{X} < +2\sigma) = 0,954$$

$$P = (-3\sigma < \overline{X} < +3\sigma) = 0,997$$

Эти числовые значения (68, 95, 99,7%) получены из кумулятивной функции нормального распределения.

В медико-биологических исследованиях результат может считаться статистически значимым, если его доверительная вероятность имеет порядок двух сигм (95%).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, владение знаниями об основных понятиях статистики поможет подойти к рассмотрению основ статистического анализа результатов медико-биологических исследований. Следующая статья будет посвящена правилам использования параметрических и непараметрических критериев.

**Финансирование исследования и конфликт интересов**. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

**1.** Баврина А.П. Современные правила использования методов описательной статистики в медико-биологических исследованиях. *Медицинский альманах* 2020; 2(63): 95–104. Bavrina A.P. Modern

rules for the use of descriptive statistics methods in biomedical research. *Medicinskij al`manah* 2020; 2(63): 95–104.

- 2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М: МедиаСфера; 2000. Rebrova O. Ju. Statisticheskij analiz medicinskih dannyh. Primenenie paketa prikladnyh programm STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Using the STATISTICA application package]. Moscow: MediaSfera; 2000.
- 3. Наркевич А.Н., Виноградов К.А. Методы определения минимально необходимого объема выборки в медицинских исследованиях. Социальные аспекты здоровья населения [cemeвое издание] 2019; 65(6): 10. URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/30/lang, ru/, https://doi.org/10.21045/2071–5021–2019–65–6–10. Narkevich A.N., Vinogradov K.A. Methods for determining the minimum required sample size in medical research. Social nye aspekty zdorov ya naseleniya [setevoe izdanie] 2019; 65(6): 10. URL: http://vestnik.mednet.ru/content/view/1123/30/lang, ru/, https://doi.org/10.21045/2071–5021–2019–65–6–10.
- **4.** Fox N., Hunn A., Mathers N. Sampling and sample size calculation. Yorkshire & the Humber: The NIHR RDS for the East Midlands; 2009.
- **5.** Отдельнова К. А. Определение необходимого числа наблюдений в социально-гигиенических исследованиях. *Сб. трудов 2-го ММИ* 1980; 150(6): 18–22. Otdel`nova K. A. Determination of the required number of observations in social and hygienic research. *Sb. trudov 2-go MMI* 1980; 150(6): 18–22.
- **6.** Паниотто В.И., Максименко В.С. Количественные методы в социологических исследованиях: коллективная монография. Киев: Наук. Думка; 1982. Paniotto V.I., Maksimenko V.S. Kolichestvennye metody v sociologicheskih issledovaniyah: kollektivnaya monografiya [Quantitative methods in sociological research: collective monograph]. Kiev: Nauk. Dumka; 1982.
- **7.** Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика; 1998. Glanc S. *Mediko-biologicheskaja statistika* [Biomedical statistics]. Moscow: Praktika; 1998.
- **8.** Горшков М.К., Шереги Ф.Э. Прикладная социология. Методология и методы. М; 2012. Gorshkov М.К., Sheregi F.E. *Prikladnaya* sociologiya. Metodologiya i metody [Applied sociology. Methodology and methods]. Moscow; 2012.
- 9. Злоба Е., Яцкив И. Статистические методы восстановления

- пропущенных данных. Computer Modeling & New Technologies 2004; 6(1): 51–61. Zloba E., Yackiv I. Statisticheskie metody vosstanovleniya propuschennyh dannyh. Computer Modeling & New Technologies 2004; 6(1): 51–61.
- **10.** Kalton G., Kasprzyk D. The treatment of missing survey data. *Survey Methodology* 1986; 12: 1–16.
- **11.** Rubin D. B. Multiple imputation for nonresponse in surveys. New York: Willey; 1987.
- **12.** Крыштановский А.О. Анализ социологических данных с помощью пакета SPSS. М: ГУВШЭ; 2006. Kryshtanovskij A.O. Analiz sociologicheskih dannyh s pomoschyu paketa SPSS [Analysis of sociological data using the SPSS package]. Moscow: GUVShE; 2006.
- **13.** Королев В.Ю. ЕМ-алгоритм, его модификации и их применение к задаче разделения смесей вероятностных распределений. Теоретический обзор. М; 2007. Korolev V. Yu. EM-algoritm, ego modifikacii i ih primenenie k zadache razdeleniya smesej veroyatnostnyh raspredelenij. Teoreticheskij obzor [EM-algorithm, its modifications and their application to the problem of separation of mixtures of probability distributions. Theoretical review]. Moscow; 2007.
- **14.** Снитюк В.Е. Эволюционный метод восстановления пропусков в данных. Сборник трудов VI-й Межд. конф. «Интеллектуальный анализ информации». Киев; 2006, с. 262–271. Snityuk V.E. Evolyucionnyj metod vosstanovleniya propuskov v dannyh. Sbornik trudov VI-j Mezhd. konf. "Intellektualnyj analiz informacii" [An evolutionary method for recovering data gaps. Collection of works of VI<sup>th</sup> international conference "Intelligent analysis of information"]. Kiev; 2006, p. 262–271.
- **15.** Rubin D.B. Multiple imputation after 18+ years. *J Am Stat Assoc* 1996; 91: 473–489.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

А.П. Баврина, к.б.н., доцент кафедры медицинской физики и информатики, руководитель Центра биомедицинской статистики, организации исследований и цифровой медицины ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

**Для контактов:** Баврина Анна Петровна, e-mail: annabavr@gmail.com

Основные понятия статистики № 3 (64) 2020 111

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАПИСАНИЮ НАУЧНОЙ СТАТЬИ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В МЕЖДУНАРОДНОМ ЖУРНАЛЕ: АБСТРАКТ И ВВЕДЕНИЕ

УДК: 001.891 3+81 Поступила 03.07.2020 г.

#### Перевод на русский язык Е.А. Захаровой под редакцией Е.С. Богомоловой, С.Г. Млявых

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Подробно рассказывается, насколько важно правильно сформулировать название статьи и составить абстракт. Представлен ряд советов, как корректно назвать статью, написать полноценный абстракт и раздел «Введение» для своей исследовательской работы. Эти сведения помогут авторам структурировать данные разделы статьи в соответствии с требованиями зарубежных журналов и медицинской литературы.

Ключевые слова: научная статья; структура; абстракт; введение.

# PRACTICAL RECOMMENDATIONS FOR WRITING A SCIENTIFIC ARTICLE FOR PUBLICATION IN AN INTERNATIONAL JOURNAL: ABSTRACT AND INTRODUCTION

#### Translated by E.A. Zakharova, edited by E.S. Bogomolova and S.G. Mlyavykh

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

It describes in detail the importance of correct formulating the title of the article and drawing up an abstract. A number of tips are presented on how to name an article properly, write a meaningful abstract and an "Introduction" section for your research work. This information will help the authors to structure these sections of the article in accordance with the requirements of foreign journals and medical literature.

Key words: scientific article; structure; abstract; introduction.

Абстракт, название статьи, ее введение — первое, что подвергается оценке рецензентов, издателей и читательской аудитории. От уровня исполнения данных элементов зависит дальнейшая судьба научной статьи — будет ли она опубликована, станут ли ее читать в медицинском сообществе.

#### название статьи

Согласно информации, предоставленной одним из ведущих британских издательств, хороший заголовок для статьи демонстрирует порядка 50% профессионализма автора в деле написания качественных статей. В заголовке важно каждое слово, в связи с этим к нему выдвигаются следующие требования:

- 1. Заголовок должен быть понятен рецензенту и читателю.
- 2. Он обязан быть правильно оптимизирован для упрощения процедуры сканирования, индексации и обработки информации для робота-поисковика.
- 3. Заголовок не должен представлять собой ряд существительных.
- 4. Задача заголовка не обескуражить, а привлечь внимание потенциальных читателей, но при этом не выглядеть как кричащий заголовок из бульварной прессы.
- 5. В заголовке должно быть передано основное содержание статьи, при этом он обязан быть достаточно конкретным.

Прежде всего ответьте на следующие вопросы: Какой из моих результатов привлечет наиболь-

шее внимание?

Что нового, отличного от предыдущих несут результаты?

Какие основные 3–5 слов демонстрируют уникальность моего исследования?

На основе ответов вы сможете сформулировать ваше название. Если же статья не призвана дать сведения об экспериментальной работе, а предлагает особую методологию или методику, название должно отражать новизну этой методики.

Существуют исследования, демонстрирующие, что журналы, публикующие статьи с более короткими названиями, цитируются чаще [1]. Другие исследования показывают, что объем юмора в названиях значительно возрос за последние годы [1].

Но важным остается одно: любой исследователь согласится, что название должно быть ясным, понятным и отражать истинное содержание статьи.

При выборе прилагательных для названия ориентируйтесь на уникальные особенности вашей исследовательской работы, именно прилагательные помогут отразить их в названии.

Вы можете использовать Advanced Scholar Search, чтобы проверить, насколько часто употребляется то или иное слово. Если результат меньше чем несколько тысяч, то лучше подумать о том, как его заменить.

Многие рецензенты и издатели не одобряют авторов, которые используют название для того, чтобы представить основные выводы, и таким образом завышают важность полученных результатов. Удостоверьтесь, что данный журнал публикует статьи с подобными декларативными заголовками.

Неплохим вариантом для абстракта, размещаемого на конференции, является заголовок в вопросительной форме. Доклады на конференции обычно не столь официальны по сравнению с публикацией, и благодаря вопросительной форме сразу заставляют читателя задуматься о том, каким может быть ответ. Таким образом они выделяются на фоне остальных названий и с более высокой степенью вероятности могут привлечь внимание.

В некоторых случаях используется двухкомпонентное название. В первой части звучит вопрос, он выражен в достаточно неформальной манере, чтобы заинтересовать читателей. Вторая часть формулирует более техническое описание содержания статьи. Также вторая часть может служить объяснением для первой. Двухкомпонентные названия не так часто используются, поэтому могут быть отличным вариантом для абстракта на конференцию.

Итак, чтобы оценить ваше название, следует про-

- грамматическую, лексическую и орфографическую правильность;
- ясность изложения (не ряд существительных);
- насколько заголовок привлекает внимание;
- достаточно ли он специфичен (для данной отрасли знаний);
- насколько он отражает суть вашей статьи;
- соответствует ли требованиям журнала.

#### **АБСТРАКТ**

Интернет-поисковики отслеживают тысячи статей, прежде чем выбрать абстракт, соответствующий вашему запросу. Абстракт — это практически мини-статья. В нем суммируются все разделы статьи. Важно то, что он будет рассматриваться отдельно от текста статьи, поэтому является самостоятельной единицей.

Авторам следует помнить, что абстракт — это единственная часть доклада, публикуемая в материалах конференции.

Абстракт — единственная часть статьи, которую видят потенциальные рецензенты, когда их приглашает редактор для рецензирования рукописи. Крайне важно сразу сформировать у рецензентов хорошее впечатление. Если им не понравится абстракт, они не будут тратить свое время и продолжать чтение. Фактически небрежно составленный абстракт является признаком плохо написанной статьи. И, наоборот, если абстракт простой и ясный, то у читателей создаются позитивные ожидания, они полагают, что и статью будет легко читать и понять.

Абстракт — единственная часть статьи, которую читатели находят при поиске в электронных базах данных, таких как PubMed. Наконец, большинство читателей признают, что, просматривая печатную копию

журнала, они смотрят только на названия содержащихся в них статей. Если заголовок их интересует, то они бегло знакомятся с абстрактом этой статьи. Лишь редкий читатель будет просматривать содержимое статьи, при этом чаще всего только введение и раздел обсуждения. И только читатель, имеющий глубокий интерес к предмету статьи и необходимость понять ее, прочитает всю статью полностью [2].

Абстракт должен быть четким, конкретным, функциональным, непредвзятым, честным, кратким, точным, самодостаточным, всеобъемлющим, научным, сбалансированным и не должен вводить в заблуждение [3, 4].

Структура абстракта и его длина определяются правилами публикации в каждом журнале. С правилами можно ознакомиться в разделе «Инструкция для авторов».

Абстракт обычно содержит ответы на следующие вопросы:

Почему вы выполнили это исследование?

Что вы делали и каким образом?

Какие результаты получены? Что нового по сравнению с предыдущими исследованиями?

Каково применение ваших результатов? Каковы выводы и рекомендации?

Для того, чтобы решить, что включить в ваш абстракт, следует просмотреть статью и выделить то, что является наиболее важным в каждом разделе.

**Структурированный абстракт** — это абстракт, в котором присутствуют подзаголовки. Веб-сайт Национальной медицинской библиотеки США сообщает, что у структурированных абстрактов есть несколько преимуществ как для авторов, так и для читателей. Данный формат появился в конце 1980-х — начале 1990-х, чтобы помочь медицинскому сообществу в отборе клинически релевантных и методологически верных публикаций. Они также позволяют авторам обобщать содержание статей, упрощают процесс рецензирования статей для публикации и облегчают их поиск в электронной среде.

Структурированные абстракты скорее всего более понятны рецензентам и читателям. В любом случае выбор типа абстракта и подзаголовков структурированного абстракта зависит от конкретного стиля журнала и не оставляется на усмотрение автора [5].

Следует отметить, что структурированные абстракты используются главным образом в медицинских журналах. Приблизительно 30% всех абстрактов в журналах PubMed являются структурированными. Для абстрактов в области медицины наиболее часто используются следующие варианты подзаголовков:

Background / Context / Purpose — Methods — Results / Findings — Conclusion;

или Context — Aim / Objective — Design — Setting — Patients (participants) — Interventions / Treatment — Main Outcome measures — Results — Conclusions;

или Context — Objective — Data Sources — Study Selection — Data Extraction — Results — Conclusions.

**Расширенный абстракт** представляет собой ми-

ни-исследование, идею и важность которого можно осознать, по мнению Уильяма Пу, профессора кафедры «Компьютерных технологий» Университета штата Мэрилэнд, США «меньше чем за час». Профессор Пу считает, что «В идеале статья должна зачитриговать рецензента в первые 5 минут чтения, взволновать через 15 минут и заставить почувствовать себя удовлетворенным через 45 минут». Если ваш абстракт не отвечает вышеперечисленным требованиям, статью могут не принять.

С чего должен начинаться абстракт?

Когда вы читаете рекламу какого-либо продукта, обратите внимание, что она никогда не начинается со слов: «Целью данной рекламы является убедить вас купить...» Вместо этого рекламодатели идут сразу к основной мысли. Абстракт подобен рекламе вашей статьи.

Вы хотите, чтобы ваш абстракт был настолько выдающимся, чтобы его сразу заметили и прочитали. Но, если вы начнете его с самых распространенных фраз «Статья повествует о ...», «Статья посвящена ...», вы не выделите статью на фоне остальных. Фактически многие журналы выступают против этих «заезженных» выражений.

Итак, для оценки качества вашего абстракта вы должны ответить на следующие вопросы.

- 1. Соблюдены ли требования данного журнала.
- 2. Были ли выделены следующие пункты:
  - обзор;
  - проблема / цель исследования пробел, который необходимо заполнить;
  - методы;
  - результаты;
  - применение / выводы.
- 3. Все ли, что упоминается в абстракте, отражено в основном тексте.
- 4. Понятны ли читателю описываемые явления и процедуры на 100%? Почему автор считает нужным поделиться этой информацией с научным сообществом?
- 5. Насколько текст грамматически и орфографически правильный?

Абстракты статей в журналах сохранят свою ключевую роль в распространении новых научных и практических результатов в области здравоохранения, поэтому ученым в данной области, которые вносят свой вклад в эту литературу, необходимо уметь составлять абстракты описательные, информативные и в то же время лаконичные [6].

Как отобрать ключевые слова?

- В большинстве журналов сразу после абстракта располагается список ключевых слов.
- 1. Прочитайте статью и подчеркните «технические» термины, которые используются чаще всего.
- 2. Подумайте о включении в список синонимов для этих терминов.
- 3. Включите распространенные аббревиатуры и акронимы терминов (например, ВИЧ).
- 4. Проверьте, не повторяются ли ключевые слова в абстракте чаще трех раз.

Не забывайте, что ключевые слова должны быть именами существительными, выбирайте их особенно тщательно.

#### **ВВЕДЕНИЕ**

Введение представляет собой базовые знания, необходимые читателю для того, чтобы он мог оценить вклад автора в данной области. Важнейшим в данном случае является умение сказать то, о чем уже многократно говорилось, таким образом, чтобы заинтриговать читателя.

Чтобы структурировать введение, исследователь должен ответить на следующие вопросы:

Что является проблемой исследования?

Какие решения данной проблемы существуют? Каковы ограничения данного исследования (описанные в литературе)?

Чего автор надеется достичь?

Достиг ли автор поставленных целей?

Если введение больше двух страниц, подзаголовки сделают его более понятным и четким для читателя.

Длина введения не регламентируется, но рекомендуется найти несколько наиболее цитируемых статей в вашей области знаний и оценить объем введения в них. Но стоит отметить, что обычно чем длиннее введение, тем ниже уровень новизны в данной статье. Авторы пытаются замаскировать тот факт, что им нечего сказать по существу исследования. Рецензенты знают и не приветствуют подобный трюк.

Структура введения:

- 1. Определение темы и обзор (1-3 предложения).
- 2. Современное состояние проблемы и важность ее решения (2-4 предложения).
  - 3. Цели автора (1–2 предложения).
- 4. Обзор (от одного абзаца до нескольких страниц). Поскольку введение предназначено для того, чтобы читатель быстро усвоил ключевую информацию, которая формирует базис исследования, абзацы и предложения не должны быть слишком длинными. Лучше использовать именно короткие предложения, это помогает проследить логическое развитие идеи и связи между ее составляющими.

Представление новизны исследования обеспечивается описанием результатов предыдущих исследований и демонстрацией ваших преимуществ. Особенно важно показать их на исследованиях, близких / подобных вашему.

**Финансирование исследования и конфликт интересов**. Исследование не финансировалось каким-либо источником и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

#### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- **1.** Fox C.W., Burns C.S. The relationship between manuscript title structure and success: editorial decisions and citation performance for an ecological journal. *Ecol Evol* 2015; 5(10): 1970–1980, https://doi.org/10.1002/ece3.1480.
- **2.** Andrade C. How to write a good abstract for a scientific paper or conference presentation. *Indian J Psychiatry* 2011; 53(2): 172–175, https://doi.org/10.4103/0019–5545.82558.

- **3.** Tullu M.S., Karande S. Writing a model research paper: A roadmap. *J Postgrad Med* 2017; 63: 143–146.
- **4.** Anstey A. Writing style: Abstract thoughts. *Br J Dermatol* 2014; 171: 205–206.
- **5.** Andrade C., Madhavan A.P., Kishore M.L. Testing logical memory using a complex passage: Development and standardization of a new test. *Indian J Psychiatry* 2001; 43: 252–256.
- **6.** Alspach J.G. Writing for publication 101: Why the abstract is so important. *Crit Care Nurse* 2017; 37(4): 12–15, https://doi.org/10.4037/ccn2017466.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.А. Захарова, преподаватель кафедры иностранных язы-

- ков ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **Е.С. Богомолова,** д. м. н., профессор, проректор по учебной работе, зав. кафедрой гигиены ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
- **С.Г. Млявых,** к. м. н., руководитель института травматологии и ортопедии Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

**Для контактов:** Захарова Евгения Альбиновна, e-mail: jaznn@mail.ru

## ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

### ДОСТОИН ПАМЯТИ ПОТОМКОВ. Т.М. РОЖАНСКИЙ

Поступила 31.05.2020 г.

#### И.А. Клеменова, Е.А. Чижова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

История нижегородской дерматовенерологии, как и всякая другая история, возвращает к жизни прошлое, не позволяя предавать забвению имена предшественников, одним из которых был Тимофей Михайлович Рожанский (1850–1925), занимавший среди нижегородских врачей конца XIX — начала XX вв. особое место.

Тимофей Михайлович Рожанский появился на свет в г. Макарьеве Нижегородской губернии в 1850 году. Его родители были из обедневших дворян. Отец служил исправником, пользовался уважением у местных жителей и был удостоен звания Почетного гражданина г. Макарьева.

Первоначальное образование Тимофей Рожанский получил в Нижегородском дворянском Александровском институте, открытом 30 августа 1844 г. на Варварской улице, 3 (ныне здание Нижегородской об-

ластной универсальной научной библиотеки им. В.И. Ленина). С самого начала институт приближался по типу к классическим гимназиям с пансионом. В нем преподавались Закон Божий, русская грамматика и словесность, логика, языки — латинский, немецкий и французский, математика, физика, естественная история, сельское хозяйство, российское законоведение и судопроизводство, география и статистика, история, чистописание, черчение и рисование, кроме этого — танцы, музыка, гимнастика.

В 1870 году Т. Рожанский окончил институт с золотой медалью. Нужно было выбирать дорогу в жизни, и он поступил на юридический факультет Императорского Московского университета. Но через год Тимофей Рожанский добивается перевода в Киевский Императорский университет Св. Владимира на медицинский факультет, один из важных центров







**116 Ма** № 3 (64) 2020 И.А. Клеменова, Е.А. Чижова

подготовки врачей в Российской империи, а также центр научных исследований в области медицины и биологии. Факультет существовал с 1841 по 1918 гг.

В период пребывания Т.М. Рожанского в стенах Киевского университета на медицинском факультете работали видные ученые и талантливые педагоги. Имена многих из них вошли в золотой фонд отечественной медицинской науки и практики. Среди них:

Владимир Афанасьевич Караваев (1811–1892), ученик Н.И. Пирогова, будучи разносторонним клиницистом-хирургом, занимался пластической хирургией, хирургическим лечением глазных болезней, одним из первых российских хирургов применил обезболивание на практике; его блестящая оперативная техника была известна не только в России, но и далеко за ее пределами;

Никанор Адамович Хржонщевский (1836–1906), один из основателей гистофизиологии и организатор первых в мире популярных лекций по медицине для широких слоев населения;

Владимир Алексеевич Бец (1834–1894), основоположник учения о цитоархитектонике головного мозга; разработал оригинальную методику изготовления анатомических препаратов;

Федор Федорович Эргардт (1828–1899), имевший большую известность среди врачей как опытный эксперт, приглашаемый на судебные процессы для медицинских исследований, и как ученый, перу которого принадлежал ряд ценных, специально медицинских трудов.

В 1876 г. Т.М. Рожанский успешно окончил университет и первые четыре года провел на военной службе. Был участником русско-турецкой войны 1877–1878 гг.: служил ординатором военно-полевого госпиталя  $N^{\circ}$  66 в г. Адрианополе.

В 1880 г. Тимофей Михайлович вернулся в родную Нижегородскую губернию. По ходатайству Лукояновской земской управы он получил назначение на должность земского врача г. Лукоянова. Молодой врач, жаждущий работы, трудился не покладая рук с утра до ночи. Ему приходилось выезжать на срочные вызовы. Встречать на каждом шагу нужду, антисанитарные условия, некультурность. Бороться с суевериями и знахарством. Впрочем, такова была роль всех земских врачей того времени. В г. Лукоянове Т.М. Рожанский прослужил почти 10 лет.

В 1889 г. он перешел в Нижегородскую губернскую земскую больницу — сначала на должность ординатора, а затем заведующего кожно-венерологического отделения. Здесь он проработал 37 лет, до своей смерти в 1925 г.

Одной из главных черт характера Т.М. Рожанского являлась его работоспособность. Он трудился необычайно много. Помимо службы в Нижегородской губернской земской больнице состоял врачом на нижегородском заводе Акционерного общества «Добровых и Набгольц». А в 3-й женской гимназии, которую возглавляла Елизавета Терентьевна Хреновская (Чернопрудский переулок, дом Булычева — Ошарская, 1), где могли учиться девочки из очень

бедных семей, из категории так называемых кухаркиных детей, Тимофей Михайлович не только служил врачом, но и читал лекции по гигиене.

Занимался Рожанский и научными изысканиями. Он автор 15 научных работ по изучению лечения кожных и венерических заболеваний (сифилис, проказа и др.) в Нижегородской губернии и мер борьбы с ними. В учебно-историческом центре ПИМУ хранится рукопись Т.М. Рожанского «Случай проказы» (1904 г.).

Тимофей Михайлович Рожанский дослужился до чина коллежского советника (гражданский чин VI класса в Табели о рангах, соответствовал чинам армейского полковника и флотского капитана I ранга).

Несмотря на повседневную загруженность по роду своей врачебной деятельности, Т.М. Рожанский находил время и для участия в общественной работе. Он читал бесплатно лекции по сифилису, кожным болезням, оказанию первой помощи в несчастных случаях для фельдшеров, фельдшериц и сестер милосердия при Нижегородской губернской земской больнице.

В период с 1891 по 1893 г. Тимофей Михайлович принимал активное участие в ликвидации эпидемий сыпного тифа и холеры, свирепствовавших тогда в Нижегородской губернии. Был секретарем комиссии по разработке противохолерных мероприятий. Имел благодарность от Нижегородского губернского земского собрания.

В 1908–1909 гг. Т.М. Рожанский являлся казначеем Нижегородского общества врачей, а в период с 1910



Достоин памяти потомков **№** 3 (64) 2020 **117** 



по 1915 г. — его председателем. На заседаниях Общества, которые иногда проходили в помещении библиотеки Нижегородской губернской земской больницы, заслушивались вопросы о господствовавших в городе и губернии болезнях, обсуждались санитарногигиенические вопросы, демонстрировались интересные случаи из хирургической клиники, оперативной и судебно-медицинской практики, коллективно разбирались опубликованные в журналах статьи.

Большим событием в жизни нижегородского общества врачей был приезд 11 мая 1911 г. международной экспедиции во главе с Ильей Ильичом Мечниковым. Экспедиция направлялась в астраханские и калмыкские степи для обследования населения на туберкулез и чуму. В составе экспедиции были сотрудники Института Пастера: француз Э. Бюрне, итальянец А. Салимбени, японец Яманучи, российские ученые Л.А. Тарасевич, Н.Н. Клодницкий, Е.И. Марциновский, Л.В. Подлевский, В.И. Гос и др.

Гости осмотрели ряд медицинских учреждений города. Нижегородским медикам по тем временам было чем гордиться. В Нижнем работали пять больниц, семь амбулаторий, четыре частные лечебницы, два родильных приюта. Некоторые были построены с благотворительной целью на средства состоятельных горожан. Особенно поразили И.И. Мечникова и членов экспедиции хирургический корпус губернской земской больницы и земский приют подкидышей, оборудование которого, по сохранившимся откликам гостей, *«стояло немного выше, чем в Париже»*.

Общество нижегородских врачей во главе с Т.М. Рожанским провело торжественное заседание по случаю приезда международной экспедиции в стенах Городской Думы.

Затем в гербовом зале Городской Думы под картиной художника Константина Маковского «Воззвание Минина к нижегородцам в 1611 году» участники экспедиции сфотографировались вместе с членами Об-

**118** Ma № 3 (64) 2020 И.А. Клеменова, Е.А. Чижова

щества нижегородских врачей и представителями г. Нижнего Новгорода и губернии.

Общество нижегородских врачей отправило телеграмму директору Института Пастера Эмилю Ру: «Собравшиеся для чествования профессора Мечникова и других членов экспедиции при приезде их через Нижний Новгород шлют приветствия и наилучшие пожелания д-ру Ру, директору Пастеровского института, великому ученому и одному из благодетелей страждущего человечества».

24 мая 1911 г. председатель Общества Т.М. Рожанский получил телеграмму из г. Парижа: «Господину председателю Общества врачей в Нижнем Новгороде. Господин председатель, я только что получил Вашу телеграмму и спешу высказать Вам, до какой степени мои товарищи и я тронуты приемом, оказанным профессору Мечникову и его товарищам. Прошу вас, передайте нашу благодарность представителям города и членам медицинского Общества. Чувства, которые Вы выражаете от их имени по отношению к институту Пастера, являются в то же время нашими чувствами по отношению к русскому врачебному сословию, с которым мы так тесно связаны во многих отношениях. Примите, господин председатель, выражение моего совершенного уважения. Эмиль Ру».

Конец деятельности Общества положила Первая мировая война и мобилизация многих врачей в действующую армию.

В одном из своих выступлений Тимофей Михайлович сетовал, что нижегородские врачи потеряли интерес к деятельности своего профессионального объединения и покидают его.

В 1919–1920 гг. Т.М. Рожанский возглавлял комиссию по борьбе с венерическими болезнями в Нижегородской губернии.

В заключение следует сказать о Тимофее Михайловиче Рожанском как о Человеке с большой буквы. Он обладал широкой эрудицией, был скромным и добрым. Благотворное влияние Тимофея Михайловича сказывалось на всех, с кем он работал и общался.

Общеизвестен был демократизм Тимофея Михайловича. Он был внимателен к пациентам независимо от их положения в обществе. Многим из них бескорыстно помогал и лечил бесплатно, особенно учащихся, которые нередко скрывали от родителей «худую болезнь» (сифилис).

Как врач Т.М. Рожанский пользовался большим уважением пациентов. За заботу о людях его называли «доктор бедных». Тимофей Михайлович был неравнодушен к чужим проблемам — много помогал другим, например, из личных средств платил стипендию студентам медицинских факультетов Казанского и Московского университетов. Одним из таких студентов был Дмитрий Алексеевич Елкин, будущий заведующий кафедрой кожно-венерических болезней медицинского факультета Нижегородского государственного университета (1922–1923), доцент кафедры кожно-венерических болезней Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова (1945–1953).

Свои земные дни Тимофей Михайлович Рожанский окончил 26 февраля 1925 г. в г. Нижнем Новгороде. Д.А. Елкин написал о нем некролог, где отметил «...С сожалением приходится сказать, что сорокадевятилетняя трудовая жизнь Т.М. Рожанского не обеспечила его в старости, и он продолжал нести свою работу, будучи уже физически слабым, до последних дней и из последних сил».

Представляя краткий биографический очерк о Тимофее Михайловиче Рожанском, мы отдаем дань его светлой и доброй памяти. Он оставил заметный след в истории нижегородской медицины как профессионально грамотный врач с большим практическим опытом, талантливый организатор и активный общественный деятель.

#### **JUTEPATYPA/REFERENCES**

- **1.** Батунин М.П. *Выдающиеся венерологи Н. Новгорода Д.С. Чапин и Т.М. Рожанский*. В кн.: Нижегородцы в естествознании и медицине (доклады на историко-медицинской конференции, заслушанные в октябре 1957 года). Горький; 1959; С. 84–86. Ваtunin М.Р. *Vydayushchiesya venerologi N. Novgoroda D.S. Chapin i T.M. Rozhanskiy.* V kn.: Nizhegorodtsy v estestvoznanii i meditsine (doklady na istoriko-meditsinskoy konferentsii, zaslushennye v oktyabre 1957 goda) [D.S. Chapin and T.M. Rozhansky, outstanding venereologists of Nizhny Novgorod. In: Nizhny Novgorod residents in natural science and medicine (reports at the historical medical conference, heard in October 1957)]. Gorky; 1959. P. 84–86.
- **2.** Врач Елкин. Некролог. Т.М. Рожанский. *Нижегородский сборник здравоохранения* 1925; 1: 87. Doctor Elkin. Obituary. Т.М. Rozhansky. *Nizhegorodskiy sbornik zdravookhraneniya* 1925; 1: 87.
- 3. Дмитриева В. И. Из истории Нижегородских научных врачебных обществ. В кн.: Труды XVI Международного Конгресса по истории медицины во Франции. Париж; 1958. Dmitrieva V. I. Iz istorii Nizhegorodskikh nauchnykh vrachebnykh obshchestv. V kn.: Trudy XVI Mezhdunarodnogo Kongressa po istorii meditsiny vo Frantsii [From the history of the Nizhny Novgorod scientific medical societies. In: Proceedings of the XVI International Congress on the History of Medicine in France. Paris, 1958]. Paris; 1958.
- **4.** Макаров И. А. Нижний Новгород. Имена из архивных папок 1221–1917 гг.: Биографический справочник. Нижний Новгород: HOBO; 2011; С. 169. Makarov I. A. Nizhniy Novgorod. Imena iz arkhivnykh papok 1221–1917 gg.: Biograficheskiy spravochnik [Names from archival folders 1221–1917: Biographical reference]. Nizhny Novgorod: NOVO; 2011; P. 169.
- **5.** К 100-летию освобождения Болгарии от османского ига. Нижегородцы на Болгарской земле. *Горьковский рабочий* 1978; 3 марта. To the 100th anniversary of the liberation of Bulgaria from the Ottoman yoke. Nizhny Novgorod residents on the Bulgarian land. *Gor'kovskiy rabochiy* 1978; March, 3rd.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

**И.А. Клеменова**, д. м. н., первый проректор ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России; **Е.А. Чижова**, зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

**Для контактов:** Чижова Елена Александровна, e-mail: chizhova\_e@pimunn.net





www.medalmanac.ru