ISSN 1997-7689
№1 (70)
2022

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ

www.medalmanac.ru

№ 1 (70) 2022

Издание зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи и массовых коммуникаций. Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ № ФС77-82488 от 10 декабря 2021

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 603005, Нижний Новгород, пл.Минина и Пожарского, 10/1
E-mail: rector@pimunn.ru

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

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

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

603104, Нижний Новгород, ул. Медицинская, 5
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 издательстве Приволжского исследовательского медицинского университета. Полиграфический участок
603104, Н. Новгород, ул. Медицинская, 5
Телефон 8 (831) 465-42-23, 465-47-02
www.kupi-medbook.ru

Выходит раз в три месяца
Цена свободная

© МА 2022

Заказ № 14
Дата выхода в свет 31.03.2022
Усл. печ. л. 11.16. Тираж 370 экз.

Рецензируемый медицинский научно-практический журнал

МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ
www.medalmanac.ru

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, зав. кафедрой клинической и лабораторной диагностики, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России

Члены редколлегии
Антипенко Е.А., д. м. н., зав. кафедрой неврологии, психиатрии и наркологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
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
Гажва С.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой стоматологии ФДПО ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, заслуженный работник высшей школы РФ, президент Нижегородской ассоциации стоматологов, член совета СТАР, член совета «Общество врачей России»
Гречканев Г.О., д. м. н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Григорьева Н.Ю., д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» (Н.Новгород)
Дурново Е.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, директор Института стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Жукова О.В., д.х.н., зав. кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Ковалишена О.В., д.м.н., зав. кафедрой эпидемиологии, микробиологии и доказательной медицины 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 кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Успенская О.А., д.м.н., доцент, зав. кафедрой терапевтической стоматологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Хрулев А.Е., к. м. н., доцент кафедры нервных болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России
Шок Н.П., д.и.н., к.полит.н., содиректор Центра науки и этики НИ Томский государственный университет (Томск); генеральный директор ООО «Исследовательский центр «Глобальная наука»; профессор кафедры социально-гуманитарных наук ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Анисимов А.Ю., д. м. н., профессор, член-корреспондент РАЕН, 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)

Байриков И.М., д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, зав. кафедрой и клиникой челюстно-лицевой хирургии и стоматологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России (Самара)

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., профессор кафедры кожных и венерических болезней 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 Е.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» Минздрава России (Н. Новгород)

№ 1 (70) 2022

The publication is registered by the Federal Service for Supervision of Communications and Mass Media
Mass Media Registration Certificate
PI No. FS 77-82488 dated December 10, 2021

FOUNDER AND PUBLISHER

Privolzhsky Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation
Minin and Pozharsky square, 10/1
Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation
E-mail: rector@pimunn.ru

EDITORIAL STAFF

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

ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE

st. Medical, house 5
Nizhny Novgorod, 603104, 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 Privolzhsky Research Medical University Printing House
N. Novgorod, st. Medical, house 5
Phone 8 (831) 465-42-23, 465-47-02
Publication is once every 3 months
No fixed price

© МА 2022

Order No. 14
Publication date: 31.03.2022
Conv. printer's sheets is 11.16
Printing is 370 copies.

Reviewed scientific-practical medical journal

МА МЕДИЦИНСКИЙ АЛЬМАНАХ **MEDICAL ALMANAC**
www.medalmanac.ru

EDITOR-IN-CHIEF

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

ADVISORY BOARD

Deputy Chief Editor

Blagonravova Anna S., MD, Vice-Rector for Scientific Work, Head of the Department of Clinical and Laboratory Diagnostics, 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

Gazhva S.I., MD, DSc, Professor, Head of the Department, 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 Clinical Medicine of the National Research Lobachevsky State University of Nizhni Novgorod

Durnovo E.A., MD, DSc, Professor, Head of the Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery, Director of the Institute of Dentistry, Privolzhsky Research Medical University

Kovalishena O.V., MD, DSc, Head of the Department of Epidemiology, Microbiology and Evidence-Based Medicine, Privolzhsky Research Medical University

Zhukova O.V., D. Chem., Head of the Department of Pharmaceutical Chemistry and Pharmacognosy, 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

Uspenskaya O.A., MD, DSc, Head of the Department of Therapeutic Dentistry, Privolzhsky Research Medical University

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

Shok N.P., DscH, Cand.Sc.Pol., co-director of the Center for Science and Ethics of the National Research Tomsk State University (Tomsk); General Director of Research Center Global Science LLC; Professor of the Department of Social Sciences and Humanities, 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)

Bayrikov I.M., MD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head Department and Clinic of Maxillofacial Surgery and Dentistry FSBEI HE SamSMU Ministry of Health of Russia (Samara)

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)

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 (Moscow)

Klemenova I.A., MD, DSc, Professor of the Department of Skin and Venereal Diseases, 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)

Solonina 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

Метаболический синдром и COVID-19: взаимное влияние (обзор) 6
Н.В. Жданкина, А.Г. Фролов, О.Е. Вилкова

Новые возможности оценки токсичности химиотерапии у пациентов с онкологическими заболеваниями. Роль циркулирующих микро-РНК (обзор) 12
П.Ф. Климкин, М.А. Шаленкова, Ю.А. Парамонова, К.В. Кучин

Генетические аспекты патогенеза пролапса тазовых органов (обзор) 22
Г.О. Гречканев, Е.А. Аветисян, Н.Н. Никишов, С.М. Аветисян

Reviews

Metabolic syndrome and COVID-19: mutual influence (review) 6
N.V. Zhdankina, A.G. Frolov, O.E. Vilkova

New possibilities for assessing the chemotherapy toxicity applied to the patients with cancer. The role of microcirculating RNAs (review) 12
P.F. Klimkin, M.A. Shalenkova, Yu.A. Paramonova, K.V. Kuchin

Genetic aspects of the pathogenesis of pelvic organ prolapse (review) 22
G.O. Grechkanev, E.A. Avetisyan, N.N. Nikishov, S.M. Avetisyan

Оригинальные исследования

Особенности эндотелиальной дисфункции у пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов 29
Н.Д. Кобзева

Гемостазиологический статус пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 37
М.В. Преснякова, Е.А. Галова, Е.С. Некаева, А.Е. Большакова, О.В. Костина, В.В. Краснов

Original Research

Features of endothelial dysfunction in patients with atherosclerotic lesions of various vascular pools 29
N.D. Kobzeva

Hemostasiological status of patients with novel coronavirus infection COVID-19 37
M.V. Presnyakova, E.A. Galova, E.S. Nekaeva, A.E. Bolshakova, O.V. Kostina, V.V. Krasnov

Современные методы диагностики и лечения

Наш опыт хирургического лечения солитарных кист почек у детей 43
Д.А. Гасанов, М.А. Барская, С.С. Терехин, В.А. Завьялкин, М.И. Терехина, Е.А. Калинина

Особенности химио- и радиотерапии пациентов с глиобластомой 49
Е.Е. Тягунова, А.С. Захаров, Р.К. Костин, Т.И. Шлапакова, Т.Е. Тягунова, Ю.А. Захарова, Д.А. Малюгин

Modern methods diagnosis and treatment

Our experience of surgical treatment of solitary renal cysts in children 43
D.A. Gasanov, M.A. Barskaya, S.S. Terehin, V.A. Zavyalkin, M.I. Terehina, E.A. Kalinina

Features of chemo- and radiotherapy for patients with glioblastoma 49
E.E. Tyagunova, A.S. Zakharov, R.K. Kostin, T.I. Shlapakova, T.E. Tyagunova, Y.A. Zakharova, D.A. Malyugin

Социальные проблемы здоровья

Подходы к оценке избыточной смертности населения в регионах РФ в период пандемии COVID-19 57
А.И. Блох, О.А. Пасечник, Е.И. Кравченко, А.О. Фетисов, Т.М. Обухова

Social health issues

Approaches to excess mortality in the regions of the Russian Federation during the COVID-19 pandemic 57
A.I. Blokh, O.A. Pasechnik, E.I. Kravchenko, A.O. Fetisov, T.M. Obukhova

Случай из практики

Укушенные раны лица у детей: этиология, клиническая картина, лечение 66
И.Ю. Карпова, О.А. Слесарева, И.А. Глявина, С.А. Паршикова, Т.А. Медведева

Минимально-инвазивное лечение флюороза зубов.... 74
Н.В. Тиунова, С.С. Набережнова

Case from practice

Bitten wounds of the face in children: etiology, clinical picture, treatment..... 66
I.Yu. Karpova, O.A. Slesareva, I.A. Glyavina, S.A. Parshikova, T.A. Medvedeva

Clinical case of minimally invasive treatment of dental fluorosis 74
N.V. Tiunova, S.S. Naberezhnova

Знаменательные даты

Константин Георгиевич Никулин — основатель нижегородской пульмонологической школы *(к 120-летию со дня рождения)*..... 79
Г.Н. Варварина, Е.В. Макарова, Е.А. Чижова

СЛОВА УЧАТ, ПРИМЕРЫ ВЛЕКУТ (о докторе Н.И. Долгополове) 83
Е.А. Чижова

ДЕЛО ВСЕЙ ЖИЗНИ (памяти доцента Б.П. Метальникова) 88
Е.А. Чижова, И.Л. Шливко, И.А. Клеменова

ОБЗОРЫ

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И COVID-19: ВЗАИМНОЕ ВЛИЯНИЕ (ОБЗОР)

УДК 616–008+616.98–036–07–08
3.1.18. — внутренние болезни; 3.1.19. — эндокринология
Поступила 15.11.2021

Н. В. Жданкина, А. Г. Фролов, О. Е. Вилкова
ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского», Нижний Новгород

Проанализированы результаты последних зарубежных исследований, посвященных влиянию компонентов метаболического синдрома и COVID-19 друг на друга. Особое внимание уделено восприимчивости пациентов с метаболическим синдромом к инфекции SARS-CoV-2, тяжести течения COVID-19 и прогнозу заболевания у таких больных.

Ключевые слова: метаболический синдром; коронавирусная инфекция; COVID-19.

METABOLIC SYNDROME AND COVID-19: MUTUAL INFLUENCE (REVIEW)

N. V. Zhdankina, A. G. Frolov, O. E. Vilkova
National Research Lobachevsky State University of Nizhny Novgorod, Nizhny Novgorod

The review presents an analysis of the results of recent foreign studies on the influence of the components of metabolic syndrome and COVID-19 on each other. Special attention is paid to the susceptibility of patients with metabolic syndrome to SARS-CoV-2 infection, the severity of COVID-19 and the prognosis of the disease in these patients.

Key words: metabolic syndrome; coronavirus infection; COVID-19.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) как симптомокомплекс, приводящий к поражению сердечно-сосудистой системы, а также увеличивающий риск смерти, был описан во второй половине XX в. Основными составляющими МС являются абдоминальное ожирение, нарушение углеводного обмена, артериальная гипертензия (АГ) и дислипидемия. Результаты исследования INTERHEART [1] продемонстрировали, что от МС страдает 26% населения планеты. Кроме того, МС имеет устойчивую тенденцию к росту в последние десятилетия [2]. В связи с высокой социальной значимостью данного синдрома в последние годы активно изучались основные патогенетические механизмы поражения сердечно-сосудистой системы при МС. Эксперты ВОЗ следующим образом оценили ситуацию: «Мы сталкиваемся с новой пандемией XXI века, охватывающей индустриально развитые страны. Это может оказаться демографической катастрофой и для развивающихся стран» [2].

В 2019 г. человечеству был брошен новый вызов в виде коронавирусной инфекции (SARS-CoV-2), которая быстро достигла уровня пандемии. Уже при появлении первых больных врачам и ученым было понятно, что риск тяжелого течения и летального исхода данной инфекции выше у коморбидных пациентов, страдающих такими сопутствующими заболеваниями, как ожирение, сахарный диабет, АГ и другие поражения сердечно-сосудистой системы [3]. Вероятность смерти в стационаре была значительно выше у пациентов с диабетом и АГ [4]. При этом риск развития тяжелой пневмонии у пациентов с нормальным весом был значительно ниже, чем у лиц с избыточной массой тела или ожирением [5].

Цель данного обзора литературы — проанализировав результаты опубликованных исследований, выявить связь метаболического синдрома и его компонентов с восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 и тяжестью COVID-19; определить влияние метаболического синдрома на прогноз пациентов при коронавирусной инфекции.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ИНФЕКЦИИ SARS-COV-2

Инфекция SARS-CoV-2 протекает в легкой форме у большинства людей, но у небольшой части пациентов прогрессирует в тяжелую пневмонию. Повышенная предрасположенность к тяжелым заболеваниям у пожилых людей и лиц с сопутствующей патологией свидетельствует о дефекте механизмов противовирусной защиты хозяина [6, 7], что может быть результатом генетических аномалий либо проявляться при наличии коморбидной патологии. Рассмотрим роль метаболического синдрома в формировании предрасположенности к COVID-19.

Крупное популяционное исследование [8], включавшее 61,4 миллиона взрослых пациентов, показало, что заболеваемость COVID-19 была выше у пациентов с МС (отношение шансов (ОШ): 7,00; 95% доверительный интервал (ДИ): 6,11–8,01). Скорректированное ОШ наличия COVID-19 было выше у пациентов с артериальной гипертензией (ОШ 2,53; 95% ДИ 2,40–2,68), с ожирением (ОШ 2,20; 95% ДИ 2,10–2,32), с диабетом (ОШ 1,41; 95% ДИ 1,33–1,48), гиперлипидемией (ОШ 1,70; 95% ДИ 1,56–1,74). Анализ полученных данных показал, что пациенты с МС и/или каждым его компонентом очень восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2.

Другие, менее крупные исследования [9–11] показали значительную связь компонентов МС, таких как сахарный диабет 2-го типа, повышенный уровень гликированного гемоглобина и ожирение, с высоким риском заражения SARS-CoV-2, в то время как липопротеины высокой плотности и аполипопротеин А сочетались со снижением риска заражения новой коронавирусной инфекцией.

Значительная связь между МС и восприимчивостью к инфекции SARS-CoV-2 может объясняться повышенной экспрессией рецепторов к ангиотензину-2 (ACE-2) на мембранах клеток бронхолегочной системы у людей с ожирением и избыточной массой тела [12–14]. Ведь именно этот тип рецепторов является клеточными «входными воротами» проникновения коронавируса в организм человека [14–16].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ТЯЖЕСТЬ COVID-19

Проанализировав шесть исследований, посвященных COVID-19, мы выявили статистически значимо более высокую распространенность диабета у тяжелобольных, чем у пациентов с нетяжелым течением [4, 17–21].

В пяти исследованиях авторы показали статистически значимо более высокую распространенность АГ у пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению с обследованными с более легким течением болезни [4, 17, 18, 20, 22]. В мета-анализе распространенность АГ у тяжелобольных была значительно выше, чем у пациентов с нетяжелой формой (ОШ 2,69; 95% ДИ 2,16–3,34) [11].

Поражение миокарда при МС без сопутствующей коронавирусной инфекции, получившее название липотоксической кардиомиопатии, достаточно хорошо изучено в настоящее время. Такой тип поражения миокарда является результатом выраженных метаболических нарушений в сердечной мышце, к которым относят дисфункцию продукции адипонектина [23–25], инсулинорезистентность [26], накопление пальмитата в кардиомиоцитах как проявление липотоксичности [27–29], а также выделение воспалительных цитокинов (интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли

альфа) [30–32]. Все перечисленные выше патогенетические механизмы первоначально приводят к гипертрофии миокарда, затем к его дистрофии, манифестации сердечной недостаточности и различным нарушениям ритма. Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний, характерных для пациентов с МС и COVID-19, у тяжелобольных в четырех исследованиях была выше, чем у пациентов с нетяжелым течением [4, 17, 19, 22]. Мета-анализ подтвердил более высокую распространенность сердечно-сосудистой патологии у больных с тяжелым течением COVID-19 при наличии метаболического синдрома (ОШ 5,37; 95% ДИ 3,73–7,74) [11]. Основные патогенетические механизмы поражения миокарда, характерные для SARS-CoV-2, подробно описаны в литературе. Главным механизмом является увеличение продукции интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли альфа. Продукция воспалительных цитокинов — один из основных повреждающих миокард факторов у больных с МС, а при коронавирусной инфекции она становится значительно более выраженной. Цитокины приводят к дисфункции эндотелия, формированию ишемии и повреждению миокарда [33, 34], а также к гипертрофии сердечной мышцы [35] и возникновению жизнеугрожающих аритмий [36, 37]. Высокая распространенность поражений миокарда у больных с МС и тяжелым течением COVID-19 связана с тем, что уже имеющееся поражение сердечной мышцы у таких больных значительно усугубляется гиперпродукцией воспалительных цитокинов, характерной для вирусной инфекции.

Таким образом, сахарный диабет, гипертония, являющиеся компонентами МС, и другие сердечно-сосудистые заболевания, вызванные данным синдромом, способствуют развитию более тяжелой формы COVID-19.

Что касается ожирения, то недавний мета-анализ его связи с тяжелой формой COVID-19 показал, что больные с избыточной массой были более «тяжелыми» и имели худший исход, чем пациенты с нормальной массой тела (ОШ 2,31; 95% ДИ 1,3–4,12) [38]. Такая связь ожирения и тяжелого течения коронавирусной инфекции может объясняться увеличенной экспрессией ACE-2 при наличии избыточной массы тела, что делает более вероятным проникновение SARS-CoV-2 в организм тучных людей по сравнению с людьми, не страдающими ожирением. ACE-2 присутствуют в альвеолярных эпителиальных клетках легких, эпителиальных клетках тонкого кишечника, эндотелиальных клетках сосудов и жировой ткани, и его экспрессия увеличивается из-за ожирения [39]. Повышенная экспрессия ACE-2 способна вызвать большее проникновение SARS-CoV-2 в организм, что может существенно увеличить выброс цитокинов и привести к фатальному COVID-19 [40]. Однако необходимы дальнейшие исследования для полного выяснения связи между повышенной экспрессией ACE-2 и тяжестью COVID-19.

Дислипидемия, являющаяся компонентом МС, также чаще регистрировалась при тяжелой коронавирусной инфекции. Это подтверждается данными Т.И. Хариянто и соавт., которые провели мета-анализ семи исследований с участием 6922 пациентов [41]. Другие исследователи [42, 43] предполагают, что наличие дислипидемии является наиболее частым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также пациенты с нарушением липидного профиля подвержены большему риску тяжелого течения COVID-19. С другой стороны, было показано, что инфекция COVID-19 влияет на липидный профиль, приводя к дислипидемии, которая может потребовать соответствующего лечения. Таким образом, дислипидемия и COVID-19 оказывают взаимное отягощающее влияние друг на друга.

ПРОГНОЗ ПАЦИЕНТОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

Влиянию МС на прогноз пациентов с COVID-19 посвящены немногочисленные исследовательские работы [44–48]. Основным из таких изысканий является многоцентровое ретроспективное исследование, в которое были включены 233 пациента с COVID-19 из больниц в 8 городах Цзянсу, Китай [44].

Анализируя полученные данные, ученые делают вывод, что больше пациентов с МС имели тяжелое заболевание (33,3% больных с МС против 6,4% обследованных без МС, p<0,001) и развитие критических состояний (4,4% против 0,5%, p=0,037). Доля респираторной недостаточности и острого респираторного дистресс-синдрома у пациентов с МС также была выше, чем у пациентов без МС во время госпитализации. Многофакторный анализ показал, что сопутствующий МС (ОШ 7,668; 95% ДИ 3,062–19,201, p<0,001) был независимым фактором риска тяжелого заболевания COVID-19. При среднем сроке наблюдения 28 дней после выписки двусторонняя пневмония была обнаружена у 95,2% пациентов с МС, в то же время она регистрировалась только у 54,7% больных без него.

Мета-анализ исследований, посвященных влиянию МС на прогноз больных с коронавирусной инфекцией, выявил, что МС представляет собой серьезную сопутствующую патологию примерно у 20% пациентов с COVID-19 и связан с повышением риска краткосрочной смертности на 230% [49, 50].

Таким образом, пациенты с COVID-19 и МС более склонны к развитию тяжелых осложнений и имеют худший прогноз. В связи с этим таким больным следует уделять особенно пристальное внимание.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие метаболического синдрома или его компонентов увеличивает восприимчивость организма к SARS-CoV-2, а следовательно, риск заражения у таких пациентов будет выше, чем в остальной популяции.

Такие составляющие метаболического синдрома, как абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2-го типа, гипертония, способствуют возникновению более тяжелого течения COVID-19. При этом дислипидемия и коронавирусная инфекция взаимно отягощают друг друга: больные с нарушением липидного профиля подвержены большему риску тяжелого течения COVID-19, одновременно SARS-CoV-2 усугубляет уже имеющуюся гиперлипопротеинемию.

Метаболический синдром является значимой коморбидной патологией, увеличивающей риск развития жизнеугрожающих осложнений и неблагоприятного исхода коронавирусной инфекции. В связи с этим пациенты с метаболическим синдромом и COVID-19 заслуживают особенно пристального внимания.

Финансирование исследования. Работа не финансировалась какими-либо источниками.

Конфликта интересов не отмечено.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Anand S.S., Abonyi S., Arbour L., Balasubramanian K., Brok J., Castleden H., Chrisjohn V., Cornelius I., Davis A.D., Desai D., de Souza R.J., Friedrich M.G., Harris S., Irvine J., L'Hommecourt J., Littlechild R., Mayotte L., McIntosh S., Morrison J., Oster R.T., Picard M.; Pictou Landing First Nation; Poirier P., Schulze K.M., Toth E.L.; Canadian Alliance for Healthy Hearts and Minds First Nations Research Group. Explaining the variability in cardiovascular risk factors among first nations communities in Canada: a population-based study. *Lancet Planet Heal* 2019; 3(12): e511-e520, https://doi.org/10.1016/S2542–5196(19)30237–2.

2. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2595–600, https://doi.org/10.1210/jc.2004–0372.

3. Yanai H. Metabolic syndrome and COVID-19. *Cardiol Res* 2020; 11(6): 360–365, https://doi.org/10.14740/cr1181.

4. 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 inpatients 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.

5. Cai Q., Chen F., Wang T., Luo F., Liu X., Wu Q., He Q., Wang Z., Liu Y., Liu L., Chen J., Xu L. Obesity and COVID-19 severity in a designated hospital in Shenzhen, China. *Diabetes Care* 2020; 43(7): 1392–1398, https://doi.org/10.2337/dc20–0576.

6. Netea M.G., Giamarellos-Bourboulis E.J., Domínguez-Andrés J., Curtis N., van Crevel R., van de Veerdonk F.L., Bonten M. Trained immunity: a tool for reducing susceptibility to and the severity of SARS-CoV-2 infection. *Cell* 2020; 181(5): 969–977, https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.042.

7. Anastassopoulou C., Gkizarioti Z., Patrinos G.P., Tsakris A. Human genetic factors associated with susceptibility to SARS-CoV-2 infection and COVID-19 disease severity. *Hum Genomics* 2020; 14(1): 40, https://doi.org/10.1186/s40246–020–00290–4.

8. Ghoneim S., Butt M.U., Hamid O., Shah A., Asaad I. The incidence of COVID-19 in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis: a population-based study. *Metabol Open* 2020; 8: 100057, https://doi.org/10.1016/j.metop.2020.100057.

9. Scalsky R.J., Desai K., Chen Y.J., O'Connell J.R., Perry J.A., Hong C.C. Baseline cardiometabolic profiles and SARS-CoV-2 infection in the UK biobank. *PLoS One* 2021; 16(4): e0248602, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248602.

10. Leong A., Cole J., Brenner L.N., Meigs J.B., Florez J.C., Mercader J.M. Cardiometabolic risk factors for COVID-19 susceptibility and severity: a mendelian randomization analysis. *PLoS Med* 2021; 18(3): e1003553, https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003553.

11. Yanai H.A. A significance of high prevalence of diabetes and hypertension in severe COVID-19 patients. *J Clin Med Res* 2020; 12(6): 389–392, https://doi.org/10.14740/jocmr4218.

12. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J.J.V., Pfeffer M.A., Solomon S.D. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with COVID-19. *N Engl J Med* 2020; 382(17): 1653–1659, https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760.

13. Higham A., Singh D. Increased ACE2 expression in bronchial epithelium of COPD patients who are overweight. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28(9): 1586–1589, https://doi.org/10.1002/oby.22907.

14. Bourgonje A.R., Abdulle A.E., Timens W., Hillebrands J.-L., Navis G.J., Gordijn S.J., Bolling M.C., Dijkstra G., Osterhaus A.D., van der Voort P.H., Mulder D.J., van Goor H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol* 2020; 251(3): 228–248, https://doi.org/10.1002/path.5471.

15. Young M.J., Clyne C.D., Chapman K.E. Endocrine aspects of ACE2 regulation: RAAS, steroid hormones and SARS-CoV-2. *J Endocrinol* 2020; 247(2): R45–R62, https://doi.org/10.1530/JOE-20–0260.

16. Amraei R., Rahimi N. COVID-19, renin-angiotensin system and endothelial dysfunction. *Cells* 2020; 9(7): 1652, https://doi.org/10.3390/cells9071652.

17. 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.

18. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7): 934–943, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.

19. Hu L., Chen S., Fu Y., Gao Z., Long H., Ren H.W., Zuo Y., Wang J., Li H., Xu Q.B., Yu W.X., Liu J., Shao C., Hao J.J., Wang C.Z., Ma Y., Wang Z., Yanagihara R., Deng Y. Risk factors associated with clinical outcomes in 323 coronavirus disease 2019 (COVID-19) hospitalized patients in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71(16): 2089–2098, https://doi.org/10.1093/cid/ciaa539.

20. Itelman E., Wasserstrum Y., Segev A., Avaky C., Negru L., Cohen D., Turpashvili N., Anani S., Zilber E., Lasman N., Athamna A., Segal O., Halevy T., Sabiner Y., Donin Y., Abraham L., Berdugo E., Zarka A., Greidinger D., Agbaria M., Kitany N., Katorza E., Shenhav-Saltzman G., Segal G. Clinical characterization of 162 COVID-19 patients in Israel: preliminary report from a large tertiary center. *Isr Med Assoc J* 2020; 22(5): 271–274.

21. Huang R., Zhu L., Xue L., Liu L., Yan X., Wang J., Zhang B., Xu T., Ji F., Zhao Y., Cheng J., Wang Y., Shao H., Hong S., Cao Q., Li C., Zhao X.A., Zou L., Sang D., Zhao H., Guan X., Chen X., Shan C., Xia J., Chen Y., Yan X., Wei J., Zhu C., Wu C. Clinical findings of patients with coronavirus disease 2019 in Jiangsu province, China: a retrospective, multi-center study. *PLoS Negl Trop Dis* 2020; 14(5): e0008280, https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008280.

22. Wang L., He W., Yu X., Hu D., Bao M., Liu H., Zhou J., Jiang H. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect* 2020; 80(6): 639–645, https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019.

23. Fasshauer M., Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci* 2015; 36(7): 461–470, https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014.

24. Wang X., Pu H., Ma C., Jiang T., Wei Q., Zhang C., Duan M., Shou X., Su L., Zhang J., Yang Y. Adiponectin abates atherosclerosis by reducing oxidative stress. *Med Sci Monit* 2014; 20: 1792–1800.

25. Nakamura K., Fuster J.J., Walsh K. Adipokines: a link between obesity and cardiovascular disease. *J Cardiol* 2014; 63(4): 250–259, https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.11.006.

26. Scherer P.E., Hill J.A. Obesity, diabetes, and cardiovascular diseases: a compendium. *Circ Res* 2016; 118(11): 1703–1705, https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308999.

27. Haffar T., Berube-Simard F., Bousette N. Impaired fatty acid oxidation as a cause for lipotoxicity in cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 468(1–2): 73–78, https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.10.162.

28. Zou L., Li X., Wu N., Jia P., Liu C., Jia D. Palmitate induces myocardial lipotoxic injury via the endoplasmic reticulum stress mediated apoptosis pathway. *Mol Med Rep* 2017; 16(5): 6934–6939, https://doi.org/10.3892/mmr.2017.7404.

29. Macrae K., Stretton C., Lipina C., Blachnio-Zabielska A., Baranowski M., Gorski J., Marley A., Hundal H.S. Defining the role of DAG, mitochondrial function, and lipid deposition in palmitate-induced proinflammatory signaling and its counter-modulation by palmitoleate. *J Lipid Res* 2013; 54(9): 2366–2378, https://doi.org/10.1194/jlr.M036996.

30. Ahn J., Kim J. Mechanisms and consequences of inflammatory signaling in the myocardium. *Curr Hypertens Rep* 2012; 14(6): 510–516, https://doi.org/10.1007/s11906–012–0309–0.

31. Nishida K., Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2017; 113(4): 389–398, https://doi.org/10.1093/cvr/cvx012.

32. Frati G., Schirone L., Chimenti I., Yee D., Biondi-Zoccai G., Volpe M., Sciarretta S. An overview of the inflammatory signalling mechanisms in the myocardium underlying the development of diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res* 2017; 113(4): 378–388, https://doi.org/10.1093/cvr/cvx011.

33. Libby P. The heart in COVID-19: primary target or secondary bystander? *JACC Basic Transl Sci* 2020; 5(5): 537–542, https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2020.04.001.

34. Getu S., Tiruneh T., Andualem H., Hailemichael W., Kiros T., Mesfin Belay D., Kiros M. Coagulopathy in SARS-CoV-2 infected patients: implication for the management of COVID-19. *J Blood Med* 2021; 12: 635–643, https://doi.org/10.2147/JBM.S304783.

35. Rolski F., Błyszczuk P. Complexity of TNF-α signaling in heart disease. *J Clin Med* 2020; 9(10): 3267, https://doi.org/10.3390/jcm9103267.

36. Capecchi P.L., Laghi-Pasini F., El-Sherif N., Qu Y., Boutjdir M., Lazzerini P.E. Autoimmune and inflammatory K+ channelopathies in cardiac arrhythmias: clinical evidence and molecular mechanisms. *Heart Rhythm* 2019; 16(8): 1273–1280, https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2019.02.017.

37. Gaaloul I., Riabi S., Harrath R., Evans M., Salem N.H., Mlayeh S., Huber S., Aouni M. Sudden unexpected death related to enterovirus myocarditis: histopathology, immunohistochemistry and molecular pathology diagnosis at post-mortem. *BMC Infect Dis* 2012; 12: 212, https://doi.org/10.1186/1471–2334–12–212.

38. Yang J., Hu J., Zhu C. Obesity aggravates COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 2020; 93(1): 257–261, https://doi.org/10.1002/jmv.26237.

39. Engin A.B., Engin E.D., Engin A. Two important controversial risk factors in SARS-CoV-2 infection: obesity and smoking. *Environ Toxicol Pharmacol* 2020; 78: 103411, https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103411.

40. Yanai H. Adiposity is the crucial enhancer of COVID-19. *Cardiol Res* 2020; 11(5): 353–354, https://doi.org/10.14740/cr1118.

41. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Dyslipidemia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(5): 1463–1465, https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.07.054.

42. Surma S., Banach M., Lewek J. COVID-19 and lipids. The role of lipid disorders and statin use in the prognosis of patients with SARS-CoV-2 infection. *Lipids Health Dis* 2021; 20(1): 141, https://doi.org/10.1186/s12944–021–01563–0.

43. Kočar E., Rezen T., Rožman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2021; 1866(2): 158849, https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158849.

44. Wang J., Zhu L., Liu L., Yan X., Xue L., Huang S., Zhang B., Xu T., Ji F., Li C., Ming F., Zhao Y., Cheng J., Chen K., Zhao X.A., Sang D., Guan X., Chen X., Yan X., Zhang Z., Liu J., Huang R., Zhu C., Wu C. Clinical features and prognosis of COVID-19 patients with metabolic syndrome: a multicenter, retrospective study. *Med Clin (Barc)* 2021; S0025–7753(21)00320–1, https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.05.014.

45. Giorgi A.D., Fabbian F., Greco S., Simone E.D., Giorgio R.D., Passaro A., Zuliani G., Manfredini R. Prediction of in-hospital mortality of patients with SARS-CoV-2 infection by comorbidity indexes: an Italian internal medicine single center study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020; 24(19): 10258–10266, https://doi.org/10.26355/eurrev_202010_23250.

46. Zuin M., Rigatelli G., Zuliani G., Rigatelli A., Mazza A., Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis. *J Infect* 2020; 81(1): e84–e86, https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.059.

47. Roncon L., Zuin M., Rigatelli G., Zuliani G. Diabetic patients

with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol* 2020; 127: 104354, https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104354.

48. Bae S., Kim S.R., Kim M.-N., Shim W.J., Park S.-M. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2021; 107(5): 373–380, https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020–317901.

49. Zuin M., Rigatelli G., Bilato C., Cervellati C., Zuliani G., Roncon L. Dyslipidaemia and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis. *QJM* 2021; 114(6): 390–397, https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab071.

50. Zuin M., Rigatelli G., Bilato C., Cervellati C., Zuliani G., Roncon L. Prognostic role of metabolic syndrome in COVID-19 patients: a systematic review meta-analysis. *Viruses* 2021; 13(10): 1938, https://doi.org/ 10.3390/v13101938.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н.В. Жданкина, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»;
А.Г. Фролов, к.м.н., старший преподаватель кафедры клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»;
О.Е. Вилкова, к.м.н., доцент кафедры клинической медицины ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского».

Для контактов: Жданкина Наталья Викторовна,
e-mail: zhdankina@list.ru

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ОЦЕНКИ ТОКСИЧНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ. РОЛЬ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ МИКРО-РНК (ОБЗОР)

УДК 616.127:616.98:578.834.1
3.1.18. — внутренние болезни; 3.1.20. — кардиология
Поступила 03.02.2022

П. Ф. Климкин[1], М. А. Шаленкова[2], Ю. А. Парамонова[3], К. В. Кучин[2]

[1]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5», Нижний Новгород;

[2]ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38», Нижний Новгород;

[3]ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко», Нижний Новгород

Статья посвящена вопросам поиска новых биомаркеров кардиотоксичности у онкологических пациентов. Известна диагностическая и прогностическая значимость микро-РНК при различных сердечно-сосудистых заболеваниях. Микро-РНК имеют существенные преимущества по сравнению с другими биомаркерами. Обсуждаются результаты исследований по оценке микро-РНК при кардиотоксичности, ассоциированной с противоопухолевой терапией. Представлены экспериментальные работы с детальным описанием роли отдельных микро-РНК при использовании химиотерапии. Микро-РНК могут выступать в качестве перспективных биомаркеров кардиотоксичности, но требуется проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: микро-РНК; кардиотоксичность; химиотерапия.

NEW POSSIBILITIES FOR ASSESSING THE CHEMOTHERAPY TOXICITY APPLIED TO THE PATIENTS WITH CANCER. THE ROLE OF MICROCIRCULATING RNAS (REVIEW)

P. F. Klimkin[1], M.A. Shalenkova[2], Yu.A. Paramonova[3], K.V. Kuchin[2]

[1]City Clinical Hospital No. 5, Nizhny Novgorod;

[2]City Clinical Hospital No. 38, Nizhny Novgorod;

[3]Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital named after N. A. Semashko, Nizhny Novgorod

The article is devoted to the search for new biomarkers for detection of cardiotoxicity in cancer patients. The diagnostic and prognostic significance of microRNAs in various cardiovascular diseases is known. MicroRNAs have significant advantages over other biomarkers. The results of studies on the evaluation of miRNAs in cardiotoxicity associated with anticancer therapy are discussed. Experimental works with a detailed description of the role of individual microRNAs in the use of chemotherapy are presented. MicroRNAs can act as promising biomarkers of cardiotoxicity, but further research in this direction is needed.

Key words: microRNA; cardiotoxicity; chemotherapy.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время достигнуты значительные успехи в лечении злокачественных новообразований, что привело к улучшению качества жизни и выживаемости онкологических больных. Однако традиционная химиотерапия (ХТ), а также новые методы лечения (таргетная терапия и иммунотерапия) сопровождаются широким спектром побочных эффектов [1].

Отрицательное воздействие противоопухолевой терапии в первую очередь сказывается на сердечно-сосудистой системе. Осложнения ХТ представляют собой серьезные и потенциально опасные проблемы для жизни выживших от рака пациентов и порой ставят под угрозу преимущества современных методов лечения рака [1]. Ситуация осложняется тем, что с помощью лабораторных и визуализирующих методов не всегда удается обнаружить ранние доклинические признаки токсичности, а инициирующие механизмы ее развития до сих пор остаются не до конца понятными. В связи с этим растет интерес к использованию биомаркеров у онкологических пациентов, получающих потенциально токсичную терапию [2].

Биомаркеры могут позволить выявить субклинические признаки токсичности до развития необратимого повреждения органов, оценить риск развития токсичности до начала ХТ и во время лечения, а также способны использоваться для мониторинга поздних побочных эффектов у выживших после лечения рака [2].

Ассоциация специалистов по сердечной недостаточности, входящая в состав Европейского общества кардиологов, совместно с Международным обществом кардиоонкологов, российские эксперты для клинического применения рекомендуют сердечные тропонины (Tn) и натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP) [3, 4]. Считается, что на сегодняшний день лишь эти биомаркеры наиболее полно отвечают критериям «идеальных» [3]. В то же время подчеркивается необходимость дальнейших исследований с целью стандартизации забора анализов, определения клинически значимых уровней и сроков отбора проб, а также установления стратегии вмешательства, основанной на биомаркерах, в зависимости от способа химиотерапии [3].

В настоящее время продолжается поиск новых биомаркеров, среди которых особо выделяются некодирующие РНК (микро-РНК, miR). Микро-РНК представляют собой класс малых некодирующих РНК (21–23 нуклеотида), которые регулируют посттранскрипционную экспрессию генов путем активации трансляции РНК-мессенджера либо тормозя ее. Эти молекулы участвуют в таких важных биологических процессах, как дифференцировка, пролиферация, миграция, апоптоз и др. [1]. Выявлено, что аномальная экспрессия микро-РНК может быть связана с инициацией и прогрессированием различных патологических состояний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [5].

Микро-РНК обладают рядом существенных преимуществ по сравнению с другими биомаркерами:

— сохраняют стабильность в биологических жидкостях организма (в том числе при высоких температурах, экстремальных значениях pH, многократно повторяющихся циклах заморозки–разморозки) [6];

— последовательности большинства микро-РНК сохранны среди различных индивидов и могут быть обнаружены в разных тканевых и клеточных типах (культурах) с использованием, например, количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией и других методов [7];

— экспрессия микро-РНК ткане- и клеткоспецифична, изменяется при различных патологических процессах. В то же время колебания уровней циркулирующих микро-РНК вызывают соответствующие изменения в пораженных тканях [7].

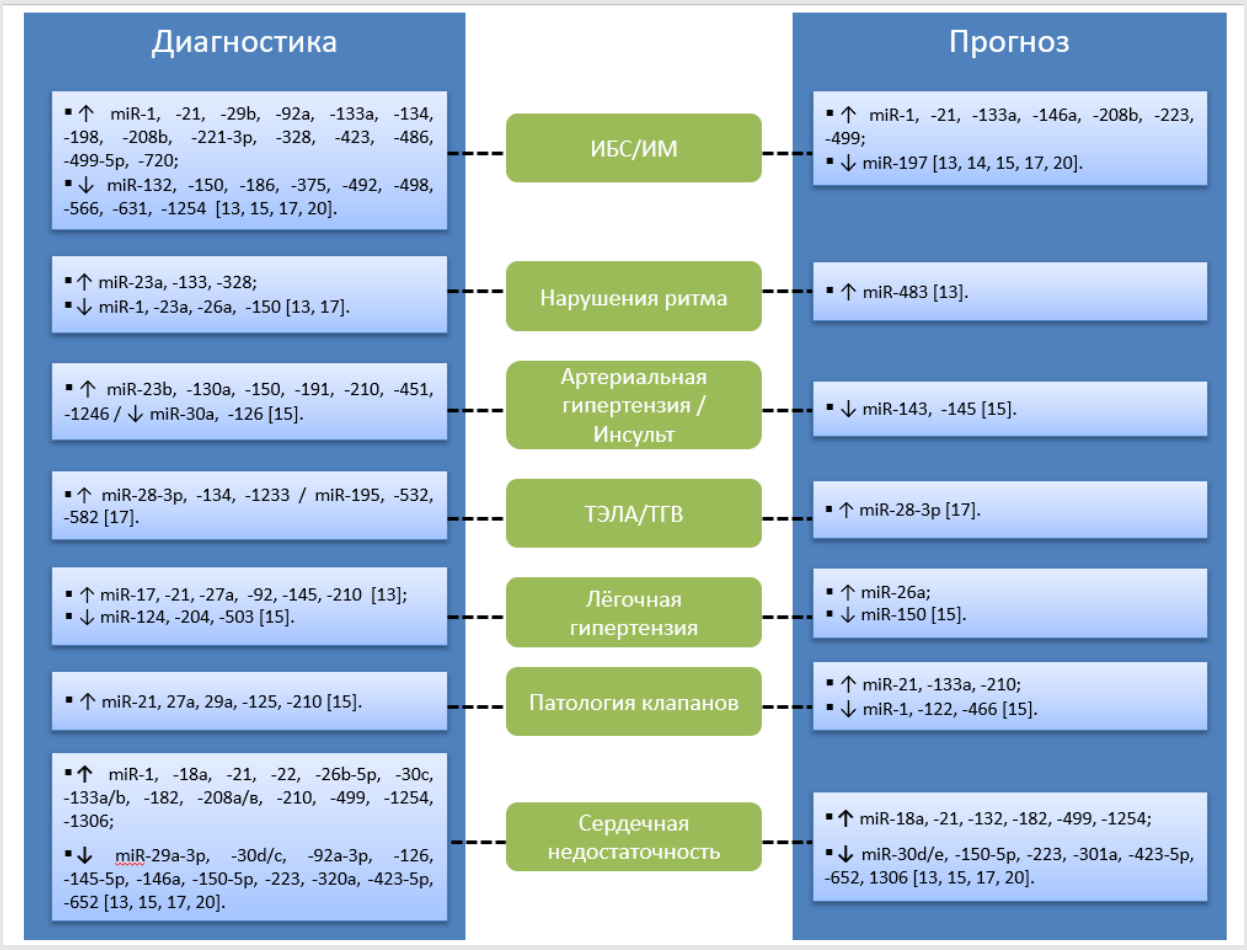
МИКРО-РНК ПРИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Микро-РНК являются важными регуляторами и играют значимую роль почти во всех аспектах сердечно-сосудистой деятельности [8]. На сегодняшний день активно изучается диагностический и прогностический потенциал микро-РНК при различных ССЗ (см. рисунок).

Микро-РНК исследовались при остром коронарном синдроме (ОКС), в дополнение к уже известным биомаркерам [9]. В качестве перспективного диагностического биомаркера ОКС рассматривается miR-499, уровень которого изменялся (повышался) в течение 3 ч после появления симптомов ОКС [10]. Также установлена высокая прогностическая значимость miR-499 при остром инфаркте миокарда (AUC=0,88), которая была выше, чем у известных кардиоспецифических маркеров [11]. В эксперименте уровни miR-1 повышались до максимальных величин через 6 ч, а через 3 сут возвращались к исходным значениям [12]. Уровни микро-РНК (miR-21, -208a, -499) коррелировали с традиционными маркерами повреждения миокарда (Tn, КФК-МВ) и прогнозировали ремоделирование левого желудочка после острого инфаркта миокарда (miR-21, -29b) [13, 14].

Изменения микро-РНК были связаны с нарушениями ритма, регулируя гены, участвующие в фиброзе и апоптозе миокарда (см. рисунок). Выявлена повышенная экспрессия микро-РНК (miR-21, -30d, -208b, -328, -499) в миокарде предсердий при мерцательной аритмии [13]. Включение микро-РНК в прогностические модели наджелудочковой (miR-21) и желудочковой (miR-133) тахикардии позволило повысить чувствительность и специфичность прогнозирования этих нарушений ритма [13].

Артериальная гипертензия — один из наиболее распространенных факторов риска развития и прогрессирования многих ССЗ. Представлены данные



Диагностическое и прогностическое значение микро-РНК при различных сердечно-сосудистых заболеваниях: ИМ — инфаркт миокарда; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ТГВ — тромбоз глубоких вен

об измененной экспрессии ряда микро-РНК (miR-132, -143, -145, -155, -212) у пациентов с АГ [15]. Изучены микро-РНК для ранней диагностики и оценки течения артериальной гипертензии [15]. Кроме этого, некоторые микро-РНК (miR-30a,-126, let-7b) могут являться полезными биомаркерами инсульта [15].

Ранее было показано, что микро-РНК участвуют в пролиферации, миграции и сокращении гладкомышечных клеток легочной артерии [15]. Выявлена взаимосвязь микро-РНК с развитием и прогрессированием легочной гипертензии (см. рисунок), а низкий уровень miR-150 ассоциировался с неблагоприятным прогнозом при этой патологии [16]. Установлена прямая связь miR-26a с повышенным давлением в правом желудочке и его гипертрофией [15].

У пациентов с венозными тромбоэмболиями микро-РНК изучались в меньшей степени. Значимым прогностическим маркером тромбоэмболических событий был идентифицирован miR-28-3p [17]. В качестве диагностических маркеров острой тромбоэмболии легочной артерии представлены miR-134 и miR-1233 [17]. Последний может использоваться в дифференциальной диагностике тромбоэмболии легочной артерии и острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST (AUC=0,95, чувствительность — 90%, специфичность — 100%), что является клинически значимым, поскольку симптомы этих заболеваний часто схожи [18]. Пациенты с тромбозом глубоких вен имели более высокие уровни miR-195, -532 и -582 по сравнению с контрольной группой. Эти же микро-РНК предложены в качестве потенциальных биомаркеров для диагностики тромбоза глубоких вен с впечатляющими показателями (AUC=1,0, 1,0 и 0,959 соответственно) [19].

В нескольких исследованиях показана прогностическая значимость miR-21, -210 и -133a в ремоделировании и фиброзе ЛЖ у пациентов со стенозом аорты [15]. При миксоматозном пролапсе митрального клапана уровень одних микро-РНК повышался (miR-34c-3p, -379-3p, -500, -656, -664a-3p, -3174) по сравнению с их содержанием при нормальных клапанах, других, напротив, снижался (miR-17, -203, -505, -646, -939, -1193, -1273e, -4298), в отличие от фиброэластического дефицита митрального клапана [15].

Все больше данных свидетельствуют о том, что микро-РНК участвуют в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности (СН), которая становится проявлением ССЗ. Разнонаправленные изменения при СН установлены для десятков микро-РНК (см. рисунок). Уровни отдельных микро-РНК (let-7i, miR-18b, -223, -301a, -423, -652) снижались в течение 48 ч после поступления пациентов с острой СН и ассоциировались с повышенным риском 6-месячной смертности [13, 20]. Уровни miR-1 и miR-210 коррелировали с функциональным классом хронической СН (обратная и прямая соответственно), а также наблюдалась обратная связь между экспрессией miR-1 и NT-proBNP (R=–0,389; p=0,023) и прямая — miR-21 с концентрацией галектина-3 (R=0,422; p=0,032) [21]. В сочетании с микро-РНК (miR-30c, -146a, -221, -328, -375) улучшалась диагностическая и прогностическая ценность BNP, а еще более значимые результаты были получены при включении в прогностическую модель двух и более микро-РНК, позволяющих отличать пациентов с сохраненной и низкой фракцией выброса по сравнению с использованием только BNP [22].

В целом самые высокие уровни экспрессии при повреждении сердца имеют miR-1 и miR-133, оказывающие противоположное воздействие на кардиомиоциты, т.е. они могут, соответственно, как способствовать, так и препятствовать миокардиальной пролиферации и дифференцировке [12].

Известно, что вышеуказанная сердечно-сосудистая патология — в то же время и проявление кардиотоксичности у больных с онкологическими заболеваниями, получающими потенциально токсичную ХТ [4]. Поэтому, вероятно, мы можем ориентироваться на эти данные при изучении микро-РНК у таких пациентов.

РОЛЬ МИКРО-РНК В ОЦЕНКЕ КАРДИОТОКСИЧНОСТИ, АССОЦИИРОВАННОЙ С ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИЕЙ

В таблице 1 представлены отдельные когортные исследования, в которых изучались микро-РНК у пациентов со злокачественным новообразованием и кардиотоксичностью.

В этих работах оценивалась экспрессия микро-РНК в плазме крови между подгруппами с кардиотоксичностью или без нее [23–27] или контрольной группой пациентов без онкологического заболевания [28]. Кардиотоксичность определялась по фракции выброса (по эхокардиографии) и лишь в редких исследованиях — по уровням сердечных Tn I или T [23]. Химиотерапевтические схемы лечения включали применение антрациклинов (доксорубицин 60 мг/м^2 и эпирубицин 100 мг/м^2) в комбинации с другими цитотоксическими препаратами (циклофосфамид 600 мг/м^2) с последующим использованием таксанов (паклитаксель 80 мг/м^2 или доцетаксель 75 мг/м^2) и трастузумаба. Экспрессия микро-РНК оценивалась до начала ХТ и в ряде исследований в динамике через 1, 3, 6, 12, 15 мес после старта ХТ или после каждого ее цикла [23–28].

S. Gioffre и соавт. (2020) показали, что miR-122-5p (p=0,007), miR-499a-5p (p=0,029) и miR-885-5p (p=0,035) имели более высокую экспрессию у пациентов, получающих доксорубицин с повышенным уровнем Tn. При этом известно, что увеличение Tn при лечении антрациклинами указывает на высокий риск возникновения сердечной дисфункции в будущем, но информация о конкретных сро-

Таблица 1

Характеристика исследований по изучению роли микро-РНК в развитии кардиотоксичности

Источник	Тип рака	Диагностика кардиотоксичности	Количество пациентов (n); возраст (M±SD) в годах		Схемы химиотерапии; доза препарата	Время оценки микро-РНК	Метод определения микро-РНК	Тип микро-РНК
			Вся группа	Кардиотоксичность				
S. Gioffré и соавт., 2020 [23]	Рак молочной железы	cTn I и cTn T	n=32	n=18, 53,3±11,3	Доксорубицин, средняя кумулятивная доза 240 мг/м^2	До ХТ. miR-122-5p, -499a-5p и -885-5p – до ХТ, в течение месяца и через 3–12 мес после последней инфузии	ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией	miR-1-3p miR-34a-5p miR-99b-5p miR-122-5p miR-125b-5p miR-499a-5p miR-532-5p miR-885-5p
			n=56	n=12, 52,2±6,3	Эпирубицин, средняя кумулятивная доза 360 мг/м^2	До ХТ	ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией	miR-1-3p miR-34a-5p miR-122-5p miR-128-3p miR-181b-5p miR-181c-5p miR-361-3p miR-499a-5p miR-885-5p
V.O. Rigaud и соавт., 2017 [24]	Рак молочной железы (аденокарцинома); HER-2 негативный	Снижение ФВ ЛЖ ≥10% по сравнению с исходным уровнем или <53%	n=56, 49,9±3,3	n=10, 48,6±3,2	Доксорубицин (кумулятивная доза 240 мг/м^2) + циклофосфамид 600 мг/м^2 – 4 цикла, далее паклитаксел 80 мг/м^2 12 нед или доцетаксел 75 мг/м^2	До ХТ и после каждого цикла	ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией	miR-1 miR-133b miR-146a miR-208a miR-208b miR-423-5p
X. Qin и соавт., 2018 [25]	Рак молочной железы	Снижение ФВ ЛЖ ≥10% по сравнению с исходным уровнем или <53%	n=363, 45,38±6,05	n=19	Эпирубицин 100 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2, затем доцетаксел 75–100 мг/м^2; трастузумаб по требованию (6 мг/кг, после лечения доцетакселом)	До ХТ	ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией	let-7b let-7f miR-17-3p miR-17-5p miR-18a miR-19a miR-19b-1 miR-20a miR-92a miR-126 miR-130a miR-210 miR-296 miR-378
Z. Zhu и соавт., 2018 [26]	Рак молочной железы, HER-2 негативный	Снижение ФВ ЛЖ ≥10% по сравнению с исходным уровнем или <53%	n=179, 45,9±6,1	n=9	Эпирубицин 100 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 – 4 цикла, затем доцетаксел 75–100 мг/м^2 – 4 цикла.	До ХТ	ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией	let-7b let7f miR-17-5p miR-17-3p miR-18a miR-19a miR-19в-1 miR-20a miR-92a miR-126 miR-130a miR-210 miR-296 miR-378
H.V. Lakhani и соавт., 2021 [27]	Рак молочной железы (инвазивная протоковая карцинома), HER-2 негативный	Снижение ФВ ЛЖ ≥5% до <55% от исходного уровня с симптомами сердечной недостаточности или бессимптомное снижение ФВ ЛЖ ≥10% до <55%	n=17, 53,9±3,0	n=4	Доксорубицин 60 мг/м^2 каждые 2 нед (4 цикла)	До, через 3 и 6 мес после начала ХТ	ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией	miR-29a miR-34a miR-126 miR-423 miR-499

Источник	Тип рака	Диагностика кардиотоксичности	Количество пациентов (n); возраст (M±SD) в годах		Схемы химиотерапии; доза препарата	Время оценки микро-РНК	Метод определения микро-РНК	Тип микро-РНК
			Вся группа	Кардиотоксичность				
Q. Feng и соавт., 2021 [28]	Рак молочной железы, HER-2 позитивный	Снижение ФВ ЛЖ≥10% или до <53%; острый коронарный синдром	n=72, 52,3±7,6	n=12	Эпирубицин 100 мг/м^2 + циклофосфамид 600 мг/м^2 – 4 цикла; доцетаксел 75–100 мг/м^2 – 4 цикла; трастузумаб 4 мг/кг в первую неделю с доцетакселом, затем 2 мг/кг еженедельно – 11 мес; далее 6 мг/кг каждые 3 нед – 6–15 мес	До, через 3, 6, 9, 12 и 15 мес после начала ХТ	ПЦР в реальном времени с обратной транскрипцией	miR-130a

Примечания: ХТ — химиотерапия; ПЦР — полимеразная цепная реакция; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек.

ках отсутствует [23]. У пациентов, получающих эпирубицин, подобных различий в экспрессии изучаемых микро-РНК (miR-1-3p, -34a-5p, -122-5p, -128-3p, -181b-5p, -181c-5p, -361-3p, -499a-5p, -885-5p) не выявлено [23]. Результаты этой работы указывают на разное влияние препаратов из группы антрациклинов на экспрессию микро-РНК, несмотря на их структурное сходство [23].

В исследовании V.O. Rigaud и соавт. (2017) выявлено повышение уровней miR-1, -133b, -146a и -423-5p во время лечения доксорубицином у пациентов с кардиотоксичностью по сравнению с лицами без нее, в то время как уровни miR-208a и -208b не изменялись [24]. Только величина miR-1 коррелировала с ФВ ЛЖ (r= –0,531, p<0,0001). Кроме этого, прогностическая значимость miR-1 в отношении развития кардиотоксичности была значительно выше, чем высокочувствительного Tn I [AUC=0,851 (95% ДИ 0,729–0,933) и AUC=0,544 (95% ДИ 0,405–0,679) соответственно, p=0,0016] [24]. Действительно, в предыдущих работах было показано, что miR-1 способен подавлять экспрессию антиоксидантных генов в кардиомиоцитах, что приводит к дисбалансу между окислительным стрессом и антиоксидантной активностью с последующим апоптозом [29].

В другой работе у пациентов с раком молочной железы была оценена экспрессия 14 проангиогенных микро-РНК до химиотерапии, после 4 циклов терапии эпирубицином/циклофосфамидом, затем после 4 циклов лечения доцетакселом и через 3, 6, 9, 12 мес после операции. У пациентов с кардиотоксичностью были снижены уровни let-7f, miR-17–5p, -20a, -126, -210 и -378 по сравнению с лицами без кардиотоксичности [25]. Уровни отдельных микро-РНК (let-7f, miR-126 -210 и -378) продемонстрировали обратную корреляцию с Tn I, а другие (miR-19a и -130a) отрицательно коррелировали с NT-proBNP [25, 26]. Среди изученных микро-РНК miR-17-5p и miR-20a являлись независимыми прогностическими факторами низкого риска кардиотоксичности (AUC=0,842) [25].

В схожей по дизайну работе Z. Zhu и соавт. (2018) хорошие прогностические показатели развития кардиотоксичности имели let-7f (AUC=0,815, 95% ДИ 0,725–0,906) и miR-126 (AUC=0,731, 95% ДИ 0,624–0,838) [26]. Комбинация этих микро-РНК позволила увеличить параметры для предсказания низкого риска кардиотоксичности (AUC=0,885; 95% ДИ 0,818–0,952) с чувствительностью 88,9% и специфичностью 84,7% [26]. Механизм действия ангиогенных микро-РНК (let-7f, miR-126), участвующих в процессах кардиотоксичности, все еще до конца неясен, но считается, что они снижают риск кардиотоксичности через активацию ангиогенеза сосудистой сети путем регулирования ангиогенных факторов роста (VEGF и TGF-β), приводящих к увеличению притока крови и кислорода к кардиомиоцитам и, соответственно, к уменьшению ишемии и гипоксии; а также через ослабление активности апоптотических агентов (ядерного фактора транскрипции κB), индуцированных цитотоксическими препаратами [26]. Следовательно, ангиогенные микро-РНК (let-7f, miR-17-5p, -20a, -126) могут выступать в качестве новых перспективных биомаркеров низкого риска кардиотоксичности у пациентов с раком молочной железы, получающих неоадъювантную химиотерапию [25, 26].

Перспективным в решении проблемы мониторинга кардиотоксичности после начала ХТ видится создание панелей биомаркеров. H.V. Lakhani и соавт. (2021) показали повышение экспрессии циркулирующих микро-РНК (miR-34a, -29a, -126, -423 и -499) в сочетании с высокими уровнями биомаркеров, участвующих в процессах повреждения (бета-топоизомераза II, Tn I и T), воспаления (интерлейкин-6), фиброза миокарда (матриксная металлопротеиназа-2 и -9), механизмах окислительного стресса (миелопероксидаза), через 3 и 6 мес после начала ХТ по сравнению с группой контроля и исходным уровнем [28]. Максимальная

экспрессия панели циркулирующих микро-РНК, а также других исследуемых биомаркеров наблюдалась через 6 мес после начала ХТ [28]. Выявлена значимая положительная корреляция микро-РНК с высокочувствительным Tn I [miR-29a (R=0,31), -34a (R=0,32) и -126 (R=0,62)] и Tn T [miR-126 (R=0,49), -423 (R=0,36) и -499 (R=0,396)] [28].

В одной из последних работ показано, что в период проведения ХТ (в течение 15 мес) уровень miR-130a увеличивался как у пациентов с кардиотоксичностью, так и без нее, но со значимо более высокой экспрессией в каждой временной точке (через 3, 6, 9, 12 и 15 мес после начала ХТ) у пациентов с кардиотоксичностью [27]. Исходные значения miR-130a отрицательно коррелировали с ФВ ЛЖ (R= –0,245, p=0,038) и положительно — с Tn I (R=0,414, p<0,001), при отсутствии связи с NT-proBNP [27]. По данным многофакторного логистического регрессионного анализа, независимыми прогностическими факторами высокого риска кардиотоксичности у пациентов с HER2+ раком молочной железы, получающих адъювантную ХТ, являлись исходный уровень miR-130a (ОШ=3,827, p=0,02), возраст (ОШ=1,182, p=0,038), наличие сахарного диабета (ОШ=27,771, p=0,016) и уровень NT-proBNP (ОШ=1,025, p=0,048) [27]. Эти факторы были включены в прогностическую модель, позволяющую оценить риск кардиотоксичности (AUC=0,938; 95% ДИ 0,878–0,997). Одним из механизмов, объясняющих участие miR-130a в токсических эффектах антрациклинов, является усиление окислительного стресса миокарда [27].

Микро-РНК продолжают активно изучаться, но до сих пор основными ограничениями большинства ис-

Таблица 2

Изменение уровней отдельных микро-РНК, ассоциированных с химиотерапией в условиях эксперимента

Тип микро-РНК	Химиопрепарат	Вид / биоматериал	Потенциальная роль (оказываемый эффект)	Изменение уровня	Источник
miR-22	Доксорубицин	Мышь/миокард	Усиление окислительного стресса и апоптоза кардиомиоцитов	↑	C. Xu и соавт., 2019 [31]
miR-31-5p	Доксорубицин	Мышь/миокард	Усиление апоптоза кардиомиоцитов	↑	X. Ji и соавт., 2020 [32]
miR-96	Доксорубицин	Крыса/миокард	Потенцирование повреждения миокарда путем активации сигнального пути Rac/ядерного фактора-kB	↓	B. Lei и соавт., 2021 [33]
miR-98	Доксорубицин	Мышь/миокард	Защита кардиомиоцитов от повреждения, регулируя каспазо-8-зависимый путь Fas/RIP3	↑	Y. Pan и соавт., 2021 [34]
miR-124	Доксорубицин	Мышь/миокард	Ослабление окислительного стресса, предотвращение апоптоза клеток за счет ингибирования экспрессии проапоптотического сигнального пути p66Shc	↑	Y. Liu и соавт., 2020 [35]
miR-128-3p	Доксорубицин	Мышь/миокард	Провоспалительная реакция, окислительное повреждение, апоптотическая гибель клеток	↑	W.B. Zhang и соавт., 2021 [36]
miR-129-1-3p	Пирарубицин	Мышь, крыса/миокард	Увеличение окислительного стресса, перегрузки кальцием и апоптоза кардиомиоцитов	↑	Q. Li и соавт., 2020 [37]
miR-133b	Доксорубицин	Мышь/миокард	Усиление апоптоза кардиомиоцитов, активация накопления коллагена и усиление фиброза миокарда	↓	Z. Li и соавт., 2021 [38]
miR-143	Доксорубицин	Мышь/миокард	Усиление окислительного стресса и апоптоза кардиомиоцитов	↑	X.Q. Li и соавт., 2020 [39]
miR-152	Доксорубицин	Мышь/миокард	Усиление окислительного стресса, воспаления и апоптоза кардиомиоцитов	↓	W.B. Zhang и соавт., 2021 [40]
miR-215-5p	Доксорубицин	Мышь/миокард	Повреждение кардиомиоцитов за счет снижения экспрессии ZEB2	↑	X. Xiong и соавт., 2021 [41]
miR-375	Доксорубицин	Мышь/миокард	Усиление окислительного стресса и апоптоза кардиомиоцитов через сигнальный путь PDK1/AKT	↑	H. Zhang и соавт., 2020 [42]
miR-377	Доксорубицин	Мышь/миокард	Усиление окислительного стресса и апоптоза кардиомиоцитов	↑	J. Henderson и соавт., 2021 [43]

следований были небольшой размер выборки и короткий период наблюдения (до 15 мес). Также могут возникнуть трудности при интерпретации полученных данных, поскольку некоторые микро-РНК демонстрируют противоречивые результаты. Так, например, в одном исследовании у пациентов с кардиотоксичностью экспрессия miR-1 была повышена [24], а в другом — снижена [30].

На сегодняшний день известно более 2 тыс. микро-РНК и их спектр продолжает пополняться [8].

Изменения уровней отдельных микро-РНК, ассоциированных с ХТ, в условиях эксперимента представлены в таблице 2.

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что кроме потенцирования повреждающего действия ХТ на кардиомиоциты, отдельные микро-РНК (miR-98, -124) обладают кардиопротективным эффектом (см. табл. 2). Подобные работы важны, поскольку терапевтические стратегии, основанные на изменении экспрессии микро-РНК, обладают большим потенциалом в кардиоонкологии в рамках эффективной персонифицированной терапии. В настоящее время в стадии клинических испытаний находятся несколько препаратов, основанных на микро-РНК [44].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, микро-РНК обладают значимым диагностическим и прогностическим потенциалом. Они могут выступать в качестве перспективных биомаркеров кардиотоксичности, индуцированной химиотерапией злокачественных новообразований. В то же время многие аспекты изучения микро-РНК являются экспериментальными и требуется подтверждение их роли в дальнейших исследованиях.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pellegrini L., Sileno S., D'Agostino M., Foglio E., Florio M.C., Guzzanti V., Russo M.A., Limana F., Magenta A. MicroRNAs in cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Cancers (Basel)* 2020; 12(3): 704, https://doi.org/10.3390/cancers12030704.

2. Ananthan K., Lyon A.R. The role of biomarkers in cardio-oncology. *J Cardiovasc Transl Res* 2020; 13(3): 431–450, https://doi.org/10.1007/s12265–020–10042–3.

3. Pudil R., Mueller C., Celutkiene J., Henriksen P.A., Lenihan D., Dent S., Barac A., Stanway S., Moslehi J., Suter T.M., Ky B., Štěrba M., Cardinale D., Cohen-Solal A., Tocchetti C.G., Farmakis D., Bergler-Klein J., Anker M.S., Von Haehling S., Belenkov Y., Iakobishvili Z., Maack C., Ciardiello F., Ruschitzka F., Coats A.J.S., Seferovic P., Lainscak M., Piepoli M.F., Chioncel O., Bax J., Hulot J.S., Skouri H., Hägler-Laube E.S., Asteggiano R., Fernandez T.L., de Boer R.A., Lyon A.R. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(11): 1966–1983, https://doi.org/10.1002/ejhf.2017.

4. Васюк Ю.А., Гендлин Г.Е., Емелина Е.И., Шупенина Е.Ю., Баллюзек М.Ф., Баринова И.В., Виценя М.В., Давыдкин И.Л., Дундуа Д.П., Дупляков Д.В., Затейщиков Д.А., Золотовская И.А., Конради А.О., Лопатин Ю.М., Моисеева О.М., Недогода С.В., Недошивин А.О., Никитин И.Г., Полтавская М.Г., Потиевская В.И., Репин А.Н., Сумин А.Н., Зотова Л.А., Тумян Г.С., Шляхто Е.В., Хатьков И.Е., Якушин С.С., Беленков Ю.Н. Согласованное мнение российских экспертов по профилактике, диагностике и лечению сердечно-сосудистой токсичности противоопухолевой терапии. *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(9): 152–233, https://doi.org/10.15829/1560–4071–2021–4703. Vasyuk Yu.A., Gendlin G.E., Emelina E.I., Shupenina E.Yu., Ballyuzek M.F., Barinova I.V., Vitsenya M.V., Davydkin I.L., Dundua D.P., Duplyakov D.V., Zateishchikov D.A., Zolotovskaya I.A., Konradi A.O., Lopatin Yu.M., Moiseeva O.M., Nedogoda S.V., Nedoshivin A.O., Nikitin I.G., Poltavskaya M.G., Potievskaya V.I., Repin A.N., Sumin A.N., Zotova L.A., Tumyan G.S., Shlyakhto E.V., Khatkov I.E., Yakushin S.S., Belenkov Yu.N. Consensus statement of Russian experts on the prevention, diagnosis and treatment of cardiotoxicity of anticancer therapy. *Rossijskij kardiologiceskij zurnal* 2021; 26(9): 152–233, https://doi.org/10.15829/1560–4071–2021–4703.

5. Pereira J.D., Tosatti J.A.G., Simões R., Luizon M.R., Gomes K.B., Alves M.T. microRNAs associated to anthracycline-induced cardiotoxicity in women with breast cancer: a systematic review and pathway analysis. *Biomed Pharmacother* 2020; 131: 110709, https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110709.

6. Diehl P., Fricke A., Sander L., Stamm J., Bassler N., Htun N., Ziemann M., Helbing T., El-Osta A., Jowett J.B., Peter K. Microparticles: major transport vehicles for distinct microRNAs in circulation. *Cardiovasc Res* 2012; 93(4): 633–644, https://doi.org/10.1093/cvr/cvs007.

7. Тигунцев В.В., Иванова С.А., Серебров В.Ю., Бухарева М.Б. Достоинства и недостатки определения микроРНК как потенциальных диагностических биомаркеров. *Innovations and Science* 2015; 4(1): 126–127. Tiguntsev V.V., Ivanova S.A., Serebrov V. Yu., Bukhareva M.B. Advantages and disadvantages of determining MicroRNAs as potential diagnostic biomarkers. *Innovations and Science* 2015; 4(1): 126–127.

8. Стоногина Д.А., Желанкин А.В., Аксельрод А.С., Генерозов Э.В., Щекочихин Д.Ю., Васильев С.В., Сыркин А.Л. Циркулирующие микроРНК как биомаркеры риска сердечно-сосудистых осложнений у больных с ИБС: достижения и трудности последних лет. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия* 2019; 12(1): 17–24, https://doi.org/10.17116/kardio20191201117. Stonogina D.A., Zhelankin A.V., Akselrod A.S., Generozov E.V., Shchekochikhin D. Yu., Vasiliev S.V., Syrkin A.L. Circulating miRNAs as risk biomarkers of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease: achievements and difficulties of recent years. *Kardiologiya i serdechno-sosudistaya khirurgiya* 2019; 12(1): 17–24, https://doi.org/10.17116/kardio20191201117.

9. Халилова У.А., Скворцов В.В. МикроРНК как предик-

тор сердечно-сосудистых заболеваний. *Лечащий врач* 2021; 7: 34–38, https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.7.007. Khalilova U.A., Skvortsov V.V. Micro-RNA as a predictor of cardiovascular diseases. *Lechaschi vrach* 2021; 7: 34–38, https://doi.org/10.51793/OS.2021.24.7.007.

10. Shalaby S.M., El-Shal A.S., Shoukry A., Khedr M.H., Abdelraheim N. Serum miRNA-499 and miRNA-210: a potential role in early diagnosis of acute coronary syndrome. *IUBMB Life* 2016; 68(8): 673–682.

11. Liu X., Fan Z., Zhao T., Cao W., Zhang L., Li H., Xie Q., Tian Y., Wang B. Plasma mir-1, mir-208, mir-499 as potential predictive biomarkers for acute myocardial infarction: an independent study of Han population. *Exp Gerontol* 2015; 72: 230–238, https://doi.org/10.1016/j.exger.2015.10.011.

12. Song Z., Gao R., Yan B. Potential roles of microRNA-1 and microRNA-133 in cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med* 2020; 21(1): 57–64, https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.01.577.

13. Zhou S.S., Jin J.P., Wang J.Q., Zhang Z.G., Freedman J.H., Zheng Y., Cai L. miRNAS in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin* 2018; 39(7): 1073–1084, https://doi.org/10.1038/aps.2018.30.

14. Johnson J.L. The predictive potential of circulating microRNA for future cardiovascular events. *Cardiovasc Res* 2021; 117(1): 1–3, https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa145.

15. Çakmak H.A., Demir M. MicroRNA and cardiovascular diseases. *Balkan Med J* 2020; 37(2): 60–71, https://doi.org/10.4274/balkanmedj.galenos.2020.2020.1.94.

16. Rhodes C.J., Wharton J., Boon R.A., Roexe T., Tsang H., Wojciak-Stothard B., Chakrabarti A., Howard L.S., Gibbs J.S., Lawrie A., Condliffe R., Elliot C.A., Kiely D.G., Huson L., Ghofrani H.A., Tiede H., Schermuly R., Zeiher A.M., Dimmeler S., Wilkins M.R. Reduced microRNA-150 is associated with poor survival in pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187(3): 294–302, https://doi.org/10.1164/rccm.201205-0839OC.

17. Schulte C., Karakas M., Zeller T. microRNAs in cardiovascular disease-clinical application. *Clin Chem Lab Med* 2017; 55(5): 687–704, https://doi.org/10.1515/cclm-2016-0576.

18. Kessler T., Erdmann J., Vilne B., Bruse P., Kurowski V., Diemert P., Schunkert H., Sager H.B. Serum microRNA-1233 is a specific biomarker for diagnosing acute pulmonary embolism. *J Transl Med* 2016; 14(1): 120, https://doi.org/10.1186/s12967-016-0886-9.

19. Qin J., Liang H., Shi D., Dai J., Xu Z., Chen D., Chen X., Jiang Q. A panel of microRNAs as a new biomarkers for the detection of deep vein thrombosis. *J Thromb Thrombolysis* 2015; 39(2): 215–221, https://doi.org/10.1007/s11239-014-1131-0.

20. Siasos G., Bletsa E., Stampouloglou P.K., Oikonomou E., Tsigkou V., Paschou S.A., Vlasis K., Marinos G., Vavuranakis M., Stefanadis C., Tousoulis D. MicroRNAs in cardiovascular disease. *Hellenic J Cardiol* 2020; 61(3): 165–173, https://doi.org/10.1016/j.hjc.2020.03.003.

21. Sygitowicz G., Tomaniak M., Blaszczyk O., Koltowski L., Filipiak K.J., Sitkiewicz D. Circulating microribonucleic acids miR-1, miR-21 and miR-208a in patients with symptomatic heart failure: preliminary results. *Arch Cardiovasc Dis* 2015; 108(12): 634–642, https://doi.org/10.1016/j.acvd.2015.07.003.

22. Watson C.J., Gupta S.K., O'Connell E., Thum S., Glezeva N., Fendrich J., Gallagher J., Ledwidge M., Grote-Levi L., McDonald K., Thum T. MicroRNA signatures differentiate preserved from reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Heart Fail* 2015; 17(4): 405–415, https://doi.org/10.1002/ejhf.244.

23. Gioffré S., Chiesa M., Cardinale D.M., Ricci V., Vavassori C., Cipolla C.M., Masson S., Sandri M.T., Salvatici M., Ciceri F., Latini R., Staszewsky L.I., Pompilio G., Colombo G.I., D'Alessandra Y. Circulating MicroRNAs as potential predictors of anthracycline-induced troponin elevation in breast cancer patients: diverging effects of doxorubicin and epirubicin. *J Clin Med* 2020; 9(5): 1418, https://doi.org/10.3390/jcm9051418.

24. Rigaud V.O., Ferreira L.R., Ayub-Ferreira S.M., Ávila M.S., Brandão S.M., Cruz F.D., Santos M.H., Cruz C.B., Alves M.S., Issa V.S., Guimarães G.V., Cunha-Neto E., Bocchi E.A. Circulating miR-1 as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Oncotarget* 2017; 8(4): 6994–7002, https://doi.org/10.18632/oncotarget.14355.

25. Qin X., Chang F., Wang Z., Jiang W. Correlation of circulating pro-angiogenic miRNAs with cardiotoxicity induced by epirubicin/cyclophosphamide followed by docetaxel in patients with breast cancer. *Cancer Biomark* 2018; 23(4): 473–484.

26. Zhu Z., Li X., Dong H., Ke S., Zheng W.H. Let-7f and miRNA-126 correlate with reduced cardiotoxicity risk in triple-negative breast cancer patients who underwent neoadjuvant chemotherapy. *Int J Clin Exp Pathol* 2018; 11(10): 4987–4995.

27. Feng Q., Ren Y., Hou A., Guo J., Mao Z., Liu S., Wang B., Bai Z., Hou X. MicroRNA-130a increases and predicts cardiotoxicity during adjuvant chemotherapy in human epidermal growth factor receptor-2-positive breast cancer. *J Breast Cancer* 2021; 24(2): 153–163, https://doi.org/10.4048/jbc.2021.24.e15.

28. Lakhani H.V., Pillai S.S., Zehra M., Dao B., Tirona M.T., Thompson E., Sodhi K. Detecting early onset of anthracyclines-induced cardiotoxicity using a novel panel of biomarkers in West-Virginian population with breast cancer. *Sci Rep* 2021; 11(1): 7954, https://doi.org/10.1038/s41598-021-87209-8.

29. Wang L., Yuan Y., Li J., Ren H., Cai Q., Chen X., Liang H., Shan H., Fu Z., Gao X., Lv Y., Yang B., Zhang Y. MicroRNA-1 aggravates cardiac oxidative stress by post-transcriptional modification of the antioxidant network. *Cell Stress Chaperones* 2015; 20(3): 411–420, https://doi.org/10.1007/s12192-014-0565-9.

30. Todorova V.K., Makhoul I., Wei J., Klimberg V.S. Circulating miRNA profiles of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Ann Clin Lab Sci* 2017; 47(2): 115–119.

31. Xu C., Liu C.H., Zhang D.L. MicroRNA-22 inhibition prevents doxorubicin-induced cardiotoxicity via upregulating SIRT1. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 521(2): 485–491, https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.10.140.

32. Ji X., Ding W., Xu T., Zheng X., Zhang J., Liu M., Liu G., Wang J. MicroRNA-31-5p attenuates doxorubicin-induced cardiotoxicity via quaking and circular RNA Pan3. *J Mol Cell Cardiol* 2020; 140: 56–67, https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.02.009.

33. Lei B., Wu X., Xia K., Sun H., Wang J. Exosomal Micro-RNA-96 derived from bone marrow mesenchymal stem cells inhibits doxorubicin-induced myocardial toxicity by inhibiting the Rac1/Nuclear Factor-κB signaling pathway. *J Am Heart Assoc* 2021; 10(17): e020589, https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020589.

34. Pan Y., Pan Y.M., Liu F.T., Xu S.L., Gu J.T., Hang P.Z., Du Z.M. MicroRNA-98 ameliorates doxorubicin-induced cardiotox-

icity via regulating caspase-8 dependent Fas/RIP3 pathway. *Environ Toxicol Pharmacol* 2021; 85: 103624, https://doi.org/10.1016/j.etap.2021.103624.

35. Liu Y., Li Y., Ni J., Shu Y., Wang H., Hu T. MiR-124 attenuates doxorubicin-induced cardiac injury via inhibiting p66Shc-mediated oxidative stress. *Biochem Biophys Res Commun* 2020; 521(2): 420–426, https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.10.157.

36. Zhang W.B., Zheng Y.F., Wu Y.G. Inhibition of miR-128-3p attenuated doxorubicin-triggered acute cardiac injury in mice by the regulation of PPAR-γ. *PPAR Res* 2021; 2021: 7595374, https://doi.org/10.1155/2021/7595374.

37. Li Q., Qin M., Tan Q., Li T., Gu Z., Huang P., Ren L. MicroRNA-129-1-3p protects cardiomyocytes from pirarubicin-induced apoptosis by down-regulating the GRIN2D-mediated Ca2+ signalling pathway. *J Cell Mol Med* 2020; 24(3): 2260–2271, https://doi.org/10.1111/jcmm.14908.

38. Li Z., Ye Z., Ma J., Gu Q., Teng J., Gong X. MicroRNA 133b alleviates doxorubicin induced cardiomyocyte apoptosis and cardiac fibrosis by targeting PTBP1 and TAGLN2. *Int J Mol Med* 2021; 48(1): 125, https://doi.org/10.3892/ijmm.2021.4958.

39. Li X.Q., Liu Y.K., Yi J., Dong J.S., Zhang P.P., Wan L., Li K. MicroRNA-143 increases oxidative stress and myocardial cell apoptosis in a mouse model of doxorubicin-induced cardiac toxicity. *Med Sci Monit* 2020; 26: e920394, https://doi.org/10.12659/MSM.920394.

40. Zhang W.-B., Lai X., Guo X.-F. Activation of Nrf2 by miR-152 inhibits doxorubicin-induced cardiotoxicity via attenuation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Oxid Med Cell Longev* 2021; 2021: 8860883, https://doi.org/10.1155/2021/8860883.

41. Xiong X., He Q., Liu J., Dai R., Zhang H., Cao Z., Liao Y., Liu B., Zhou Y., Chen J., Chen M., Liu J. MicroRNA miR-215-5p regulates doxorubicin-induced cardiomyocyte injury by targeting ZEB2. *J Cardiovasc Pharmacol* 2021; 78(4): 622–629, https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001110.

42. Zhang H., Tian Y., Liang D., Fu Q., Jia L., Wu D., Zhu X. The effects of inhibition of MicroRNA-375 in a mouse model of doxorubicin-induced cardiac toxicity. *Med Sci Monit* 2020; 26: e920557, https://doi.org/10.12659/MSM.920557.

43. Henderson J., Dubey P.K., Patil M., Singh S., Dubey S., Namakkal Soorappan R., Kannappan R., Sethu P., Qin G., Zhang J., Krishnamurthy P. microRNA-377 signaling modulates anticancer drug-induced cardiotoxicity in mice. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 737826, https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.737826.

44. Romano G., Acunzo M., Nana-Sinkam P. microRNAs as novel therapeutics in cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13(7): 1526, https://doi.org/10.3390/cancers13071526.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

П.Ф. Климкин, к.м.н., консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 5»;

М.А. Шаленкова, д.м.н., профессор, консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38»;

Ю.А. Парамонова, к.м.н., консультант ГБУЗ НО «Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко»;

К.В. Кучин, к.м.н., консультант ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 38».

Для контактов: Климкин Павел Федорович,
e-mail: climckin2009@yandex.ru

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ (ОБЗОР)

УДК 618.14–007.44
3.1.4 — акушерство и гинекология
Поступила 21.12.2021

Г. О. Гречканев[1], Е. А. Аветисян[2], Н. Н. Никишов[3], С. М. Аветисян[1]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород;

[2]ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород;

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

Пролапс тазовых органов у женщин — мультифакторное заболевание, встречается, как правило, в периоде пре- и постменопаузы, частота его достигает 40%, существенно снижая качество жизни пациенток. Ранняя диагностика, выявление факторов риска развития становятся актуальной задачей современной гинекологии, которая потенциально может быть решена с использованием генетических исследований. Уже установлена роль в патогенезе пролапса полиморфизма генов, определяющих соотношение в соединительной ткани коллагенов I и II типов, снижение экспрессии генов, регулирующих апоптоз и неоколлагеногенез в связочном аппарате и стенке влагалища, значение нарушений микро-РНК и ряд других.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов; факторы риска; генетика; предикторы; прогнозирование.

GENETIC ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF PELVIC ORGAN PROLAPSE (REVIEW)

G.O. Grechkanev[1], E.A. Avetisyan[2], N.N. Nikishov[3], S.M. Avetisyan[1]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

[2]Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncological Dispensary, Nizhny Novgorod;

[3]Medical Institute of State Autonomic Institution Immanuil Kant Baltic Federal University, Kaliningrad

Pelvic organ prolapse in women is a multifactorial disease that occurs, as a rule, in the period of pre- and postmenopause, its frequency reaches 40%, reducing the patients life quality significantly. Early diagnosis, identification of risk factors for development are becoming an urgent task of modern gynecology, which can potentially be solved using genetic studies. The role in the pathogenesis of prolapse of gene polymorphism determining the ratio of type I and type II collagens in the connective tissue, a decrease in gene expression that regulate apoptosis and neocollagenogenesis in the ligamentous apparatus and the vaginal wall, the significance of microRNA disorders and a number of others has already been established.

Key words: pelvic organs prolapse; risk factors; genetics; predictors; prediction.

ВВЕДЕНИЕ

Пролапс тазовых органов (ПТО) представляет собой актуальную проблему постменопаузального периода, которая ассоциирована с дисфункцией мочевыделительной системы, кишечника, что отрицательно влияет на психосоматическое здоровье женщины. Пролапс различной степени выявляется практически у половины пациенток соответствующей возрастной группы [1–3]. Ведущий способ коррекции ПТО — хирургическое лечение. Разработаны сотни модификаций хирургических вмешательств, и их число постоянно растет, что отражает не вполне удовлетворительные результаты [4–6].

ПТО — заболевание мультифакторное, предрасполагают к нему беременности и роды (особенно крупным плодом) в анамнезе, травматизация тазового дна как результат перинео- и эпизиотомии [7–9], депривация полового тракта по отношению к овариальным гормонам и собственно снижение их уровня в постменопаузе, ожирение, хронические интоксикации, обструктивные заболевания бронхолегочной системы, запоры, органоуносящие операции (гистерэктомия) [10, 11]. При этом даже сочетание нескольких факторов, способствующих ПТО, не всегда реализуется клинически, или, напротив, пролапс проявляется у пациенток без каких-либо отягощений [12]. Эти обстоятельства заставляют задуматься об иных, в том числе генетических предикторах. Среди них наиболее очевидны расово-этнические, поскольку статистически доказано, что принадлежность к африканской и афроамериканской субпопуляции означает меньшую вероятность ПТО по сравнению с представительницами европеоидной расы [13]. Кратно возрастает риск ПТО в семьях, где среди близких родственниц зафиксировано данное заболевание [14, 15].

Анамнестические данные, генетические исследования потенциально могут стать основой для индивидуального прогноза развития ПТО, что позволит разрабатывать персональную программу профилактики заболевания [16, 17] на основе тренинга мышц тазового дна, лазерных и других физиотерапевтических технологий [18, 19], как это уже внедрено в практику кардиологии и онкологии [20].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ НАРУШЕНИЯ СООТНОШЕНИЯ КОЛЛАГЕНОВ РАЗЛИЧНОГО ТИПА У БОЛЬНЫХ ПРОЛАПСОМ

С учетом известной роли коллагена в обеспечении прочности соединительной ткани (в связочном аппарате, стенке влагалища) значительное количество работ направлено на исследование контролирующих его синтез генетических механизмов [21–23].

Клинически значимым является соотношение коллагена I (COLI) и III (COLIII) типа — только при преобладании COLI механические характеристики связок адекватны и риск пролапса минимален [24, 25]. Данное соотношение генетически детерминировано [26–29] и определяется рядом полиморфизмов. В исследованиях прежних лет большое значение придавали полиморфизму гена COL3A1 и rs42524 гена проколлагена I типа альфа (α) 2 (COL1A2) [30, 31]. Полиморфизм генов изучался на материале локальных популяций [32, 33], что позволило установить некоторые особенности, типичные для конкретных территорий. Так, в рамках регионального проекта [34] исследования пациенток с полиморфными вариантами генов COL1A1 и COL3A1 (однонуклеотидные полиморфизмы, SNPs) были установлены четыре генетические модели взаимосвязи: кодоминантная, доминантная, рецессивная, аддитивная модели и сверхдоминирование. Было показано, что SNPs rs1800255 COL3A1 был присущ женщинам с низкой вероятностью разви-

тия пролапса, которая не зависела от возраста, наличия ожирения (что не характерно для ПТО в целом). Аллель А SNPs rs1800255 также стереотипно имел место у женщин без пролапса. Авторы сделали вывод о протективной роли аллеля А полиморфизма rs1800255 гена COL3A1 в отношении развития пролапса тазовых органов.

Значительные по глубине исследования проводятся в направлении изучения полиморфизма генов китайскими учеными [35], которые в частности оценили SNPs (COL3A1) генов, связанных с синтезом коллагена, его биохимическими свойствами и прочностными характеристиками у пациенток с выраженным пролапсом в сравнении со здоровыми женщинами. Была выявлена значимая ассоциация между SNPs COL14A1 (rs4870723, rs2305600 и rs2305598), SNPs COL5A1 (rs3827852) и SNPs COL4A2 (rs76425569, rs388222 и rs2281968) и клинической реализацией ПТО, что позволило утверждать о роли полиморфизмов COL14A1, COL5A1 и COL4A2 в развитии заболевания. В крупной когорте бразильских женщин [26], сгруппированных в зависимости от степени пролапса гениталий методом ПЦР, в реальном времени изучались SNPs rs1800012 гена коллагена I (COL1A1) и rs1800255 гена коллагена III (COL3A1), при этом их связи с ПТО выявлено не было, что нашло подтверждение и в другом недавнем исследовании [36]. Обе группы авторов считают более значимым наличие в анамнезе травматичных родов, высокого паритета.

Российские ученые в трактовке роли rs 1800255 гена COL3A1 в генезе пролапса тазовых органов и стрессового недержания мочи [37] использовали генотипирование методом секвенирования по Сэнгеру. Авторы сделали вывод о низкой значимости гомозиготного (АА) полиморфизма в генезе изолированного пролапса, при этом для комбинации пролапса таза и недержания мочи по гомозиготе (АА) чувствительность была существенно выше.

Еще одно исследование ученых из Китая [38] имело целью установить региональные особенности генов восприимчивости к ПТО и их локусов. Пациентки из области Синцзянь демонстрировали, что генотип ESR1 rs17847075 AG в доминантной модели (P=0,008) или гетерозиготной модели (P=0,045), генотип ESR1 rs2234693 TC в доминантной модели (P=0,008) или гетерозиготной модели (P=0,028) и генотип ZFAT rs1036819 CC и аллель C в рецессивной модели (P=0,042) ассоциировались с высокой вероятностью развития пролапса. Данные сведения могут быть положены в основу дифференцированного подхода к профилактике патологии с учетом этнических особенностей популяции [39].

Важнейшим фактором организации внеклеточного матрикса является ген LAMC1, кодирующий цепь гамма-1 ламинина, согласно гипотезе J. Chen и соавт. [40]. При обследовании женщин с ПТО в сравнении со здоровыми были генотипированы 10 SNPs (rs20558, rs20563, rs10911193, rs6424889, rs10911241, rs3768617, rs12073936, rs729819, rs10911214 и rs869133 LAMC1). Оказалось, что SNPs rs10911241 ассоциировался с высоким риском ПТО, при этом другая группа исследователей [41] параллельно с этим выявила полиморфизм гена ERa, кодирующего клеточный рецептор эстрогена. Таким образом, было показано сочетание предрасполагающих факторов (мутация rs10911193 C/T в LAMC1 и мутация rs2228480 G/A в Era).

Комбинированное исследование геномной ДНК из периферической крови пациенток, оперированных по поводу пролапса [42] (были генотипированы шесть SNPs), и РНК в крестцово-маточных связках пациенток методом количественной ПЦР обратной транскрипции выявило интересные данные. Модель доминантного генотипа для аллеля T SNPs rs6051098 в локусе хромосомы 20p13 была значимой, при этом ген изоцитратдегидрогеназы 3β оказался единственным потенциальным геном-кандидатом в локусе 20p13, который был значительно повышен в биоптатах из крестцово-маточных связок. На основе этих данных rs6051098 предлагается как наиболее вероятный ген-кандидат, определяющий высокий риск ПТО, а ген IDH3β — как играющий определяющую роль в генезе заболевания.

Одной из проблем, ассоциированных с пролапсом, является его рецидивирование после влагалищной гистерэктомии. М.Л. Хандразян и соавт. [43] установили, что типичные для заболевания структурные изменения связочного аппарата в виде преобладания коллагена III типа, разрыхленности его волокон, фрагментации эластина коррелировали с носительством «рисковых» аллелей генов COL3A1 2092 (2209) G>A (rs1800255) (45,8% против 29,5% у здоровых женщин). Частота аллелей GC гена VEGFA при ПТО оказалась также повышенной в 1,5–2 раза, что может быть использовано для прогнозирования рецидива пролапса после операции.

Вопреки ранее существовавшему мнению C.C. Palos и соавт. [44] не обнаружили различий в распространенности генотипов с полиморфизмом 1997G/T у пациенток с пролапсом в сравнении со здоровыми женщинами.

РОЛЬ АБЕРРАНТНОГО МЕТИЛИРОВАНИЯ ГЕНОВ, ОТВЕЧАЮЩИХ ЗА АПОПТОЗ И МЕТАБОЛИЗМ КОЛЛАГЕНА

Значительное внимание уделяется в последние годы роли аберрантного метилирования в потере крестцово-маточными связками присущих им структуры и функционала. L. Zhang и соавт. [45] путем биочипирования удаленных тканей выявили более 3,5 тысяч гиперметилированных и 147 гипометилированных сайтов, которые были связаны биохимически с процессами, определяющими полноценное функционирование связок. Эти дан-

ные нашли подтверждение в работе H. Ak и соавт. [46], которые, используя аналогичные подходы, обнаружили в крестцово-маточных связках достоверно сниженный ген NKX2–3. Также было показано, что гены UGT1A1, SCARB1 и NKX2–3 участвуют в дизрегуляции синтеза коллагена у пациенток в периоде постменопаузы, что является предпосылкой развития ПТО.

На основе данных микрочипов Q. Zhou и соавт. [47] сопоставили гены DEG (IL6, MYC, CCL2, ICAM1, PTGS2, SERPINE1, ATF3, CDKN1A и CDKN2A) в передней влагалищной стенке у пациенток с пролапсом и без него. Авторами были не только выявлены очевидные различия, выражающиеся в снижении их экспрессии при пролапсе, но и обнаружена их связь с дисрегуляцией апоптотического процесса и рядом других иммунных нарушений. Механизмы прогрессирования патологии, базирующиеся на нарушенном метаболизме коллагена в крестцово-маточных связках, исследовались F. Dökmeci и соавт. [48], которые выявили снижение экспрессии генов HOXA13 и ESR1, особенно в случаях выраженного пролапса. В последующем [49, 50] была определена группа из 7 генов (гомеобокс A13, матриксная металлопептидаза-9, рецептор эстрогена 2, цепь коллагена типа XIV альфа-1, цепь коллагена типа V альфа-1, цепь коллагена типа IV альфа-2 и катенин бета-1), которая затем расширилась за счет 11 генов — они были сверхэкспрессированы, и 2 генов, показавших недостаточную экспрессию. Дополнили эту когорту гены TGF-β и SMAD, роль недостаточной экспрессии которых в нарушенном коллагеногенезе связочного аппарата также оказалась весьма убедительной [51]. Анализ РНК-Seq [52] выявил сигнатуру ПТО из 81 гена, ряд из которых (COMP, NDP и SNAI2) не просто участвуют в патогенезе заболевания, но могут служить целью корректирующей терапии.

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ МИКРО-РНК В ДИАГНОСТИКЕ И ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПРОЛАПСА

Роль микро-РНК (miRNA) в регуляции экспрессии генов также становится предметом пристального внимания ученых. В частности, было показано, что экспрессия miRNA-92 при наличии пролапса в крестцово-маточных связках превышала таковую у здоровых женщин и находилась в прямой пропорции со стадией заболевания [53]. При этом была установлена обратная корреляция между уровнем экспрессии miRNA-92 и экспрессией эстрогеновых рецепторов (ERβ1). Оказалось также [54], что miRNA-30d и miRNA-181a играют определяющую роль в экспрессии гена HOXA11, подавляя его [55] и тем самым нарушая синтез коллагена. Полагают [56, 57], что регулирование экспрессии микро-РНК может использоваться в терапевтических целях для коррекции ПТО, особенно при сопутствующих нарушениях мочеиспускания. Попыткой такой коррекции [58] в условиях эксперимента было использование воздействия ингибированных miRNA-138 на мезенхимальные стволовые клетки, что стимулировало синтез эластина, недостаток которого патогенетически значим для возникновения и прогрессирования пролапса. В дополнение к этим исследованиям важен результат, полученный M.J. Sun и соавт. [59], которые обнаружили повышенное число копий митохондриальной ДНК (мтДНК) в связочном аппарате больных с ПТО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сегодня происходит лавинообразное накопление данных геномных и постгеномных исследований, посвященных выяснению генетических аспектов патогенеза пролапса тазовых органов, которые порой вступают в противоречие друг с другом. Валидация результатов с учетом этнических, региональных особенностей позволит в будущем дать им объективную оценку и использовать с целью оценки риска пролапса тазовых органов на ранних этапах развития заболевания и определения пути для генно-инженерных стратегий его коррекции.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dieter A.A., Wilkins M.F., Wu J.M. Epidemiological trends and future care needs for pelvic floor disorders. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2015; 27(5): 380–384, https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000200.

2. 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.

3. Lagana A.S., La Rosa V.L., Rapisarda A.M.C., Vitale S.G. Pelvic organ prolapse: the impact on quality of life and psychological well-being. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2018; 39(2): 164–166, https://doi.org/10.1080/0167482X.2017.1294155.

4. Baessler K., Christmann-Schmid C., Maher C., Haya N., Crawford T.J., Brown J. Surgery for women with pelvic organ prolapse with or without stress urinary incontinence. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 8(8): CD013108, https://doi.org/10.1002/14651858.CD013108.

5. van der Ploeg J.M., van der Steen A., Zwolsman S., van der Vaart C.H., Roovers J. Prolapse surgery with or without incontinence procedure: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2018; 125(3): 289–297, https://doi.org/10.1111/1471–0528.14943.

6. Wu J.M., Vaughan C.P., Goode P.S., Redden D.T., Burgio K.L., Richter H.E., Markland A.D. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U.S. women. *Obstet Gynecol* 2014; 123(1): 141–148, https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000057.

7. Huemer H. Deszensus genitalis der frau [Pelvic organ prolapse].

Ther Umsch 2019; 73(9): 553–558, https://doi.org/10.1024/0040-5930/a001037..

8. Blomquist J.L., Munoz A., Carroll M., Handa V.L. Association of delivery mode with pelvic floor disorders after childbirth. *JAMA* 2018; 320(23): 2438–2447, https://doi.org/10.1001/jama.2018.18315.

9. Dietz H., Wilson P., Milsomc I. Maternal birth trauma: why should it matter to urogynaecologists? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016; 28(5): 441–448, https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000304.

10. Wu J.M., Matthews C.A., Conover M.M., Pate V., Jonsson Funk M. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol* 2014; 123(6): 1201–1206, https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000286.

11. Manning S. Genital complaints at the extremes of age. *Emerg Med Clin North Am* 2019; 37(2): 193–205, https://doi.org/10.1016/j.emc.2019.01.003.

12. Iglesia C.B., Smithling K.R. Pelvic organ prolapse. *Am Fam Physician* 2017; 96(3): 179–185.

13. Giri A., Wu J.M., Ward R.M., Hartmann K.E., Park A.J., North K.E., Graff M., Wallace R.B., Bareh G., Qi L., O'Sullivan M.J., Reiner A.P., Edwards T.L., Velez Edwards D.R. Genetic determinants of pelvic organ prolapse among African American and Hispanic women in the women's health initiative. *PLoS One* 2015; 10(11): e0141647, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141647.

14. Vergeldt T.F., Weemhoff M., IntHout J., Kluivers K.B. Risk factors for pelvic organ prolapse and its recurrence: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2015; 26(11): 1559–1573, https://doi.org/10.1007/s00192–015–2695–8.

15. Samimi P., Jones S.H., Giri A. Family history and pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis. *Int Urogynecol J* 2021; 32(4): 759–774, https://doi.org/10.1007/s00192–020–04559-z.

16. Rao S., Lang J., Zhu L., Chen J. Exome sequencing Identifies a novel gene, WNK1, for susceptibility to pelvic organ prolapse (POP). *PLoS One* 2015; 10(3): e0119482, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119482.

17. Mothes A.R., Radosa M.P., Altendorf-Hofmann A., Runnebaum I.B. Risk index for pelvic organ prolapse based on established individual risk factors. *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293(3): 617–624, https://doi.org/10.1007/s00404–015–3863–2.

18. Arnouk A., De E., Rehfuss A., Cappadocia C., Dickson S., Lian F. Physical, complementary, and alternative medicine in the treatment of pelvic floor disorders. *Curr Urol Rep* 2017; 18(6): 47, https://doi.org/10.1007/s11934–017–0694–7.

19. Cartwright R., Kirby A.C., Tikkinen K.A., Mangera A., Thiagamoorthy G., Rajan P., Pesonen J.S., Ambrose C., Gonzalez-Maffe J., Bennett P., Palmer T., Walley A., Järvelin M.R., Chapple C., Khullar V. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of urinary symptoms and prolapse in women. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212(2): 199.e1–199.e24, https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.08.005.

20. Ward R.M., Velez Edwards D.R., Edwards T., Giri A., Jerome R.N., Wu J.M. Genetic epidemiology of pelvic organ prolapse: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(4): 326–335, https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.04.006.

21. Centers for Disease Control and Prevention. URL: http://www.cdc.gov/genomics/hugenet/hugenavigator.htm.

22. Bhattarai A., Staat M. Modelling of soft connective tissues to investigate female pelvic floor dysfunctions. *Comput Math Methods Med* 2018; 2018: 9518076, https://doi.org/10.1155/2018/9518076.

23. Gong R., Xia Z. Collagen changes in pelvic support tissues in women with pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 234: 185–189, https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.01.012.

24. Kim T., Sridharan I., Ma Y., Zhu B., Chi N., Kobak W., Rotmensch J., Schieber J.D., Wang R. Identifying distinct nanoscopic features of native collagen fibrils towards early diagnosis of pelvic organ prolapse. *Nanomedicine* 2016; 12(3): 667–675, https://doi.org/10.1016/j.nano.2015.11.006.

25. DeLancey J.O.L. What's new in the functional anatomy of pelvic organ prolapse? *Curr Opin Obstet Gynecol* 2016; 28(5): 420–429, https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000312.

26. Batista N.C., Bortolini M.A.T., Silva R.S.P., Teixeira J.B., Melo N.C., Santos R.G.M., Pepicelli F.A.A., Castro R.A. Collagen I and collagen III polymorphisms in women with pelvic organ prolapse. *Neurourol Urodyn* 2020; 39(7): 1977–1984, https://doi.org/10.1002/nau.24447.

27. Rosa J.P.F., Haddad R.F., Maeda F.G.R., Souto R.P., Fernandes C.E., Oliveira E. Association between col1a2 polymorphism and the occurrence of pelvic organ prolapse in Brazilian women. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2019; 41(1): 31–36, https://doi.org/10.1055/s-0038–1676599.

28. MacArthur J., Bowler E., Cerezo M., Gil L., Hall P., Hastings E., Junkins H., McMahon A., Milano A., Morales J., Pendlington Z.M., Welter D., Burdett T., Hindorff L., Flicek P., Cunningham F., Parkinson H. The new NHGRI-EBI catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res* 2017; 45(D1): D896–D901, https://doi.org/10.1093/nar/gkw1133.

29. Borazjani A., Kow N., Harris S., Ridgeway B., Damaser M.S. Transcriptional regulation of connective tissue metabolism genes in women with pelvic organ prolapse. *Female Pelvic Med Reconstr Surg* 2017; 23(1): 44–52, https://doi.org/10.1097/SPV.0000000000000337.

30. Wang L., Han L.Y., Li H.-L. Etiological study of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence with collagen status and metabolism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2013; 93(7): 500–503.

31. Lim V.F., Khoo J.K., Wong V., Moore K.H. Recent studies of genetic dysfunction in pelvic organ prolapse: the role of collagen defects. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2014; 54(3): 198–205, https://doi.org/10.1111/ajo.12169.

32. Giri A., Hartmann K.E., Aldrich M.C., Ward R.M., Wu J.M., Park A.J., Graff M., Qi L., Nassir R., Wallace R.B., O'Sullivan M.J., North K.E., Velez Edwards D.R., Edwards T.L. Admixture mapping of pelvic organ prolapse in African Americans from the women's health initiative hormone therapy trial. *PLoS One* 2017; 12(6): e0178839, https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178839.

33. Olafsdottir T., Thorleifsson G., Sulem P., Stefansson O.A., Medek H., Olafsson K., Ingthorsson O., Gudmundsson V., Jonsdottir I., Halldorsson G.H., Kristjansson R.P., Frigge M.L., Stefansdottir L., Sigurdsson J.K., Oddsson A., Sigurdsson A., Eggertsson H.P., Melsted P., Halldorsson B.V., Lund S.H., Styrkarsdottir U., Steinthorsdottir V., Gudmundsson J., Holm H., Tragante V., Asselbergs F.W., Thorsteinsdottir U., Gudbjartsson D.F., Jonsdottir K., Rafnar T., Stefansson K. Genome-wide association identifies seven loci for pelvic organ prolapse in Iceland and the UK biobank. *Commun Biol* 2020; 3(1): 129, https://doi.org/10.1038/s42003–020–0857–9.

34. Устюжина А.С., Солодилова М.А., Полоников А.В., Пахомов С.П., Шокирова У.Г., Матросова А.В. Влияние генов COL1A1 и COL3A1 на пролапс тазовых органов у женщин. *Здравоохранение Таджикистана* 2020; 2: 54–61. Ustyuzhina A.S., Solodilova M.A., Polonikov A.V., Pakhomov S.P., Shokirova U.G., Matrosova A.V. The effect of polymorphisms of the COL1A1 and COL3A1 genes on pelvic organ prolapse. *Zdravoohranenie Tadzikistana* 2020; 2: 54–61.

35. Li L., Sun Z., Chen J., Zhang Y., Shi H., Zhu L. Genetic polymorphisms in collagen-related genes are associated with pelvic organ prolapse. *Menopause* 2020; 27(2): 223–229, https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001448.

36. Teixeira F.H., Fernandes C.E., do Souto R.P., de Oliveira E. Polymorphism rs1800255 from COL3A1 gene and the risk for pelvic organ prolapse. *Int Urogynecol J* 2020; 31(1): 73–78, https://doi.org/10.1007/s00192–019–03965–2.

37. Касян Г.Р., Вишневский Д.А., Акуленко Л.В., Козлова Ю.О., Шарова Е.И., Тупикина Н.В., Пушкарь Д.Ю. Ассоциация полиморфизма 1800255 гена COL3A1 с развитием пролапса тазовых органов и недержания мочи у женщин: предварительные данные. *Урология* 2017; 6: 30–33, https://doi.org/10.18565/urology.2017.6.30–33. Kasyan G.R., Vishnevskii D.A., Akulenko L.V., Kozlova Yu.O., Sharova E.I., Tupikina N.V., Pushkar' D.Y. Association of polymorphism of 1800255 COL3A1 gene with pelvic organ prolapse and urinary incontinence in women: preliminary data. *Urologiia* 2017; 6: 30–33, https://doi.org/10.18565/urology.2017.6.30–33.

38. Abulaizi A., Abula A., Ababaikeli G., Wan X., Du R., Zhakeer A. Identification of pelvic organ prolapse risk susceptibility gene SNP locus in Xinjiang women. *Int Urogynecol J* 2020; 31(1): 123–130, https://doi.org/10.1007/s00192–019–04039-z.

39. Spinnewijn L.L. Commentary on: identification of pelvic organ prolapse risk susceptibility gene SNP locus in Xinjiang women. *Int Urogynecol J* 2020; 31(1): 131, https://doi.org/10.1007/s00192–019–04097–3.

40. Chen J., Li L., Lang J., Zhu L. Common variants in LAMC1 confer risk for pelvic organ prolapse in Chinese population. *Hereditas* 2020; 157(1): 26, https://doi.org/10.1186/s41065–020–00140–2.

41. Nakad B., Fares F., Azzam N., Feiner B., Zilberlicht A., Abramov Y. Estrogen receptor and laminin genetic polymorphism among women with pelvic organ prolapse. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2017; 56(6): 750–754, https://doi.org/10.1016/j.tjog.2017.10.008.

42. Bizjak T., Gorenjak M., Potočnik U., But I. Polymorphism on chromosome 20p13 near the IDH3B gene is associated with uterine prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2020; 252: 155–159, https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.06.047.

43. Ханзадян М.Л., Радзинский В.Е. Генетические основы патобиохимических особенностей соединительной ткани больных с пролапсом гениталий. *Гинекология* 2017; 19(6): 38–42, https://doi.org/10.26442/2079–5696_19.6.38–42. Khanzadyan M.L., Radzinsky V.E. Genetic foundations of pathbiochemical peculiarities of connecting tissue of patientswith prolapsis of genitals. *Gynecology* 2017; 19(6): 38–42, https://doi.org/10.26442/2079–5696_19.6.38–42.

44. Palos C.C., Timm B.F., de Souza Paulo D., Fernandes C.E., de Souto R.P., Oliveira E. Evaluation of COLIA1–1997 G/T polymorphism as a related factor to genital prolapse. *Int Urogynecol J* 2020; 31(1): 133–137, https://doi.org/10.1007/s00192–018–3833-x.

45. Zhang L., Zheng P., Duan A., Hao Y., Lu C., Lu D. Genome-wide DNA methylation analysis of uterosacral ligaments in women with pelvic organ prolapse. *Mol Med Rep* 2019; 19(1): 391–399, https://doi.org/10.3892/mmr.2018.9656.

46. Ak H., Zeybek B., Atay S., Askar N., Akdemir A., Aydin H.H. Microarray gene expression analysis of uterosacral ligaments in uterine prolapse. *Clin Biochem* 2016; 49(16–17): 1238–1242, https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.08.004.

47. Zhou Q., Hong L., Wang J. Identification of key genes and pathways in pelvic organ prolapse based on gene expression profiling by bioinformatics analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297(5): 1323–1332, https://doi.org/10.1007/s00404–018–4745–1.

48. Dökmeci F., Tekşen F., Çetinkaya Ş.E., Özkan T., Kaplan F., Köse K. Expressions of homeobox, collagen and estrogen genes in women with uterine prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2019; 233: 26–29, https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.11.019.

49. Isali I., Abdeldayem J., El-Nashar S. Gene expression in urinary incontinence and pelvic organ prolapse: a review of literature. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2020; 32(6): 441–448, https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000661.

50. Isali I., Mahran A., Khalifa A.O., Sheyn D., Neudecker M., Qureshi A., Conroy B., Schumacher F.R., Hijaz A.K., El-Nashar S.A. Gene expression in stress urinary incontinence: a systematic review. *Int Urogynecol J* 2020; 31(1): 1–14, https://doi.org/10.1007/s00192–019–04025–5.

51. Akin M.N., Sivaslioglu A.A., Edgunlu T., Kasap B., Celik S.K. SMAD2, SMAD3 and TGF-β GENE expressions in women suffering from urge urinary incontinence and pelvic organ prolapse. *Mol Biol Rep* 2021; 48(2): 1401–1407, https://doi.org/10.1007/s11033–021–06220–4.

52. Xie R., Xu Y., Fan S., Song Y. Identification of differentially expressed genes in pelvic organ prolapse by RNA-Seq. *Med Sci Monit* 2016; 22: 4218–4225, https://doi.org/10.12659/msm.900224.

53. He K., Niu G., Gao J., Liu J.X., Qu H. MicroRNA-92 expression may be associated with reduced estrogen receptor β1 mRNA levels in cervical portion of uterosacral ligaments in women with pelvic organ prolapse. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016; 198: 94–99, https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2016.01.007.

54. Lin W., Lin L., Dong B., Chen L., Lei H., Gao Y., Chen Y., Sun P. The role of obstetric factors, miRNA-30d and miRNA-181a in postpartum women with pelvic organ prolapse. *Risk Manag Healthc Policy* 2020; 13: 2309–2316, https://doi.org/10.2147/RMHP.S268235.

55. Jeon M.J., Kim E.J., Lee M., Kim H., Choi J.R., Chae H.D., Moon Y.J., Kim S.K., Bai S.W. MicroRNA-30d and microRNA-181a regulate HOXA11 expression in the uterosacral ligaments and are overexpressed in pelvic organ prolapse. *J Cell Mol Med* 2015; 19(2): 501–509, https://doi.org/10.1111/jcmm.12448.

56. Jin M., Wu Y., Wang J., Ye W., Wang L., Yin P., Liu W., Pan C., Hua X. MicroRNA-29 facilitates transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to alleviate pelvic floor dysfunction by repressing elastin. *Stem Cell Res Ther* 2016; 7(1): 167, https://doi.org/10.1186/s13287–016–0428–7.

57. Chen H., Li Z., Lin M., Lv X., Wang J., Wei Q., Zhang Z., Li L. MicroRNA-124–3p affects myogenic differentiation of adipose-de-

rived stem cells by targeting Caveolin-1 during pelvic floor dysfunction in Sprague Dawley rats. *Ann Transl Med* 2021; 9(2): 161, https://doi.org/10.21037/atm-20–8212.

58. Zhao B., Sun Q., Fan Y., Hu X., Li L., Wang J., Cui S. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells with silencing of microRNA-138 relieves pelvic organ prolapse through the FBLN5/IL-1β/elastin pathway. *Aging (Albany NY)* 2021; 13(2): 3045–3059, https://doi.org/10.18632/aging.202465.

59. Sun M.J., Cheng Y.S., Liu C.S., Sun R. Changes in the PGC-1α and mtDNA copy number may play a role in the development of pelvic organ prolapse in pre-menopausal patients. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2019; 58(4): 526–530, https://doi.org/10.1016/j.tjog.2019.05.017.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Г.О. Гречканев, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;
Е.А. Аветисян, врач акушер-гинеколог ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер»;
Н.Н. Никишов, к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Медицинского института БФУ им. И. Канта;
С.М. Аветисян, студент ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.
Для контактов: Гречканев Геннадий Олегович,
e-mail: ggrechkanev@mail.ru

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С АТЕРОСКЛЕРОТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СОСУДИСТЫХ БАССЕЙНОВ

УДК 616–005
3.1.20. — кардиология
Поступила 17.01.2022

Н. Д. Кобзева
ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

Цель — изучение особенностей эндотелиальной дисфункции у пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов.

Материалы и методы. В исследование включено 559 пациентов. В первую группу включены 519 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов, вторая группа была контрольной — 40 лиц без клинических проявлений атеросклероза. В комплекс исследования сердечно-сосудистой системы входило обследование на аппарате «Ангиоскан».

Результаты. Отмечена статистически значимая разница у больных с атеросклеротическим поражением сосудистых бассейнов и лиц контрольной группы по таким показателям исследования на «Ангиоскане», как индекс увеличения, индекс аугментации, индекс отражения, типы пульсовых волн, индекс окклюзии по амплитуде и др.

Заключение. С использованием неинвазивного метода проведен контурный анализ с определением ряда параметров, характеризующих особенности эндотелиальной дисфункции у обследованной группы пациентов.

Ключевые слова: мультифокальный атеросклероз; эндотелиальная дисфункция; индекс увеличения; индекс жесткости; продолжительность систолы; индекс наполнения пульса; возрастной индекс.

FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ATHEROSCLEROTIC LESIONS OF VARIOUS VASCULAR POOLS

N. D. Kobzeva
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

The aim of study: to study the features of endothelial dysfunction in patients with atherosclerotic lesions of various vascular beds.

Materials and methods. The study included 559 patients. The first included 519 patients with atherosclerotic lesions of various vascular beds, the second group was a control group — 40 patients without any clinical manifestations of atherosclerosis. The complex of the study of the cardiovascular system included an examination using the apparatus "Angioscan".

Results. A statistically significant difference was noted in patients with atherosclerotic lesions of the vascular beds and in the control group in such indicators of the Angioscan study as the magnification index, augmentation index, reflection index, types of pulse waves, amplitude occlusion index, etc.

Conclusion. Using a non-invasive method, a contour analysis was performed with the determination of a number of parameters characterizing the features of endothelial dysfunction in the examined group of patients.

Key words: multifocal atherosclerosis; endothelial dysfunction; increase index; stiffness index; duration of systole; pulse filling index; age index.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться одной из наиболее значимых проблем современной медицины, приводя к высокому проценту летальности, инвалидизации и значительному ухудшению качества жизни; при этом основной вклад в смертность от кардиальной патологии вносят заболевания атеросклеротического генеза [1]. С учетом системности процесса следует понимать, что у пациентов с клиническими проявлениями атеросклероза в одном сосудистом бассейне часто есть и субклинические проявления в других артериальных бассейнах [2].

Данные о распространенности атеросклероза периферических артерий сильно варьируют — это можно объяснить рядом причин: разный набор факторов риска, существенные различия в этапности лабораторно-инструментальной диагностики [3].

Большое значение отводится предиктору патологического процесса — эндотелиальной дисфункции. При этом дисфункция эндотелия как один из наиболее ранних этапов повреждения сосуда напрямую связана с нарушением равновесия между образованием вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов, с одной стороны, и вазоконстриктивных, протромботических пролиферативных веществ, которые синтезирует и эндотелий,— с другой [4].

В настоящее время показано, что нарушение функции сосудистого эндотелия, который играет пусковую роль в развитии процесса, предшествует клиническим и морфологическим признакам атеросклероза [5].

При патологическом процессе любой локализации эндотелиальная дисфункция приводит к каскаду вторичных клеточных и гуморальных реакций, включая местное воспаление в атеросклеротической бляшке и системные воспалительные процессы [6].

Использование неинвазивных методов с целью диагностики несомненно открывает перспективы для его выявления у лиц с отсутствием клинической симптоматики и позволяет получить подробную картину состояния эндотелия у пациентов из группы высокого сердечно-сосудистого риска.

Цель данного исследования — изучение особен-

ностей эндотелиальной дисфункции у пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе работы было выделено две группы пациентов. В первую — включены 519 пациентов с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов (из первой группы 40 больным было выполнено исследование с использованием аппарата «Ангиоскан»), вторая группа стала контрольной — 40 лиц без клинических проявлений атеросклероза.

Протокол исследования одобрен локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (протокол № 07 от 4 октября 2021 г.).

На первом этапе у всех пациентов проводился сбор жалоб, данных анамнеза и объективного статуса. Выполнялись стандартные лабораторные исследования, включающие оценку показателей липидного обмена, и комплекс инструментальных исследований: ЭКГ в покое, УЗИ сердца, исследование сердечно-сосудистой системы с использованием аппарата «Ангиоскан».

При наличии клинических проявлений, вызывающих подозрение на атеросклеротическое поражение сосудистых бассейнов, была проведена коронароангиография, ангиография почечных, сонных и артерий нижних конечностей.

Для постановки основного диагноза полагались на современные клинические рекомендации ЕОК/EOCX по диагностике и лечению заболеваний периферических артерий (2017 г.) [7].

С целью диагностики артериальной гипертензии руководствовались рекомендациями по лечению артериальной гипертонии Европейского общества гипертонии и Европейского общества кардиологов (2013) [8].

Диагностическое исследование с использованием аппарата «Ангиоскан» было проведено в два этапа (контурный анализ фотоплетизмографии и окклюзионная проба) (рис. 1).

1-й этап — контурный анализ ФПГ — был проведен в утреннее время суток. Перед тестом испытуемый находился в покое не менее 10 мин в теплой, затемненной, тихой комнате. Тест проходил в положении пациента сидя, рука располагалась на уровне сердца. Датчик канала 1 надевался на указательный палец пациента, на протяжении всего теста больной сохранял неподвижность.

В ходе первого этапа сканирования были оценены такие характеристики, как частота пульса, индекс жесткости, устойчивый индекс жесткости, индекс отражения, индекс увеличения, индекс увеличения при частоте пульса 75, возрастной индекс, возраст сосудистой системы, продолжительность систолы, длительность пульсовой волны, продолжительность систолы в процентах, центральное систолическое давление — прогноз, индекс наполнения пульса. Полученный протокол подвергался оценке с обсуждением всех полученных параметров (рис. 2).

2-й этап («Ангиоскан») — окклюзионная проба — выполнялась в утренние часы. Непосредственно перед исследованием испытуемый отдыхал 15 мин в теплой, тихой комнате. В ходе второго этапа сканирования оценивались параметры функции сосудистого эндотелия.

Статистический анализ проводили с помощью набора прикладных статистических программ Microsoft Office Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., США). С целью оценки типа распределения данных применяли анализ Колмогорова–Смирнова, при значениях p>0,05 распределение считали не отличающимся от нормального.

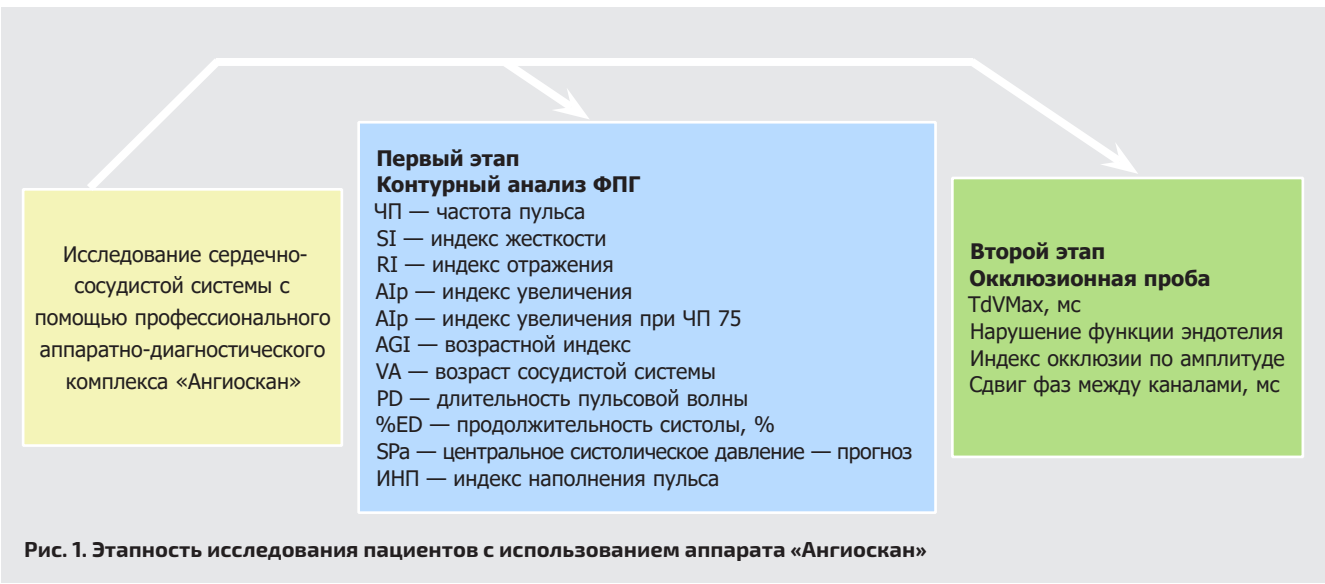
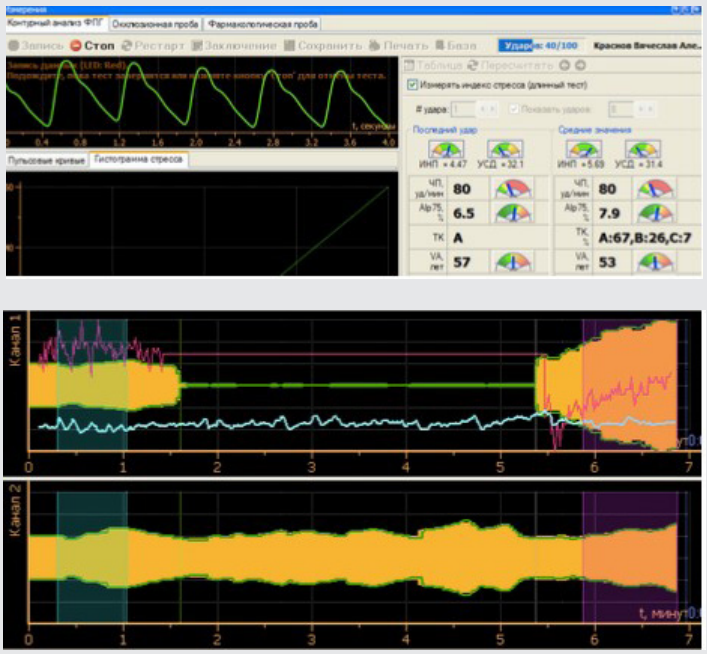


Рис. 1. Этапность исследования пациентов с использованием аппарата «Ангиоскан»



а

б

Рис. 2. Исследование сердечно-сосудистой системы с использованием диагностического комплекса «Ангиоскан»: *а* **— проведение контурного анализа;** *б* **— проведение окклюзионной пробы**

Описательную статистику проводили с определением следующих особенностей: данные представляли в виде M±SD (M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение) при нормальном распределении и в виде Me [Q1; Q3] (Me — медиана, Q1 и Q3 — первый и третий квартили) при ненормальном распределении. При нормальном распределении выборки при сравнении двух независимых выборок использовали критерий Стьюдента, а при отличии от нормального — критерии Манна–Уитни и χ^2 или тест Левена с определением F. Также применялся логистический регрессионный анализ с расчетом относительных рисков (OR) и определением χ^2, связь считалась статистически значимой при значении $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе математического анализа в отношении среднего возраста пациентов статистически значимой разницы у лиц первой и второй групп отмечено не было (табл. 1).

У пациентов основной группы среднее значение диастолического артериального давления (ДАД) составило 80,0[80;90] мм рт.ст., в то время как у лиц контрольной группы — 75,0[75;80] мм рт.ст. ($p=0,001$).

Анализ лабораторных показателей наглядно продемонстрировал наличие статистически значимой разницы по показателям ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ИА, глюкозы крови (см. табл. 1).

Далее нами выполнялось исследование с использованием аппаратно-диагностического комплекса «Ангиоскан», в ходе которого проводилась оценка параметров (контурный анализ и окклюзионная проба).

Анализ продемонстрировал статистически значимую разницу по показателю Alp (индекс увеличения) (табл. 2). Следует отметить, что для лиц 60-летнего возраста диапазон значений представленного показателя был 7,53–47,67%. Хотя и в первой, и во второй группах средние значения показателя находились в пределах установленного интервала, но в первой группе индекс увеличения оказался достоверно выше.

Немаловажен тот факт, что индекс аугментации существенно зависит от частоты пульса. Для получения значений используется расчетный индекс аугментации Alp75 — так называемое значение Alp, приведенное к пульсу 75 ударов в минуту. Индекс аугментации Alp при росте числа сердечных сокращений на 10 ударов в среднем уменьшается на 5%. Это соотношение используется для пересчета Alp в Alp75. В первой группе показатель превышал значения контрольной группы (см. табл. 2).

Следует отметить, что в процессе исследования выделяется несколько типов пульсовых волн — A, B и C. При условии сохранности эластичности стенки артерий формируется пульс типа C, который характерен для лиц без клинически значимых расстройств сердечно-сосудистой системы. Так, в первой группе тип кривой C отмечен не был, в то время как среди лиц контрольной группы он встречался

Таблица 1

Значения клинических показателей основной и контрольной групп

Показатель	Значение M±SD, Me [Q1; Q3]			Тест Манна–Уитни χ^2	p
	Общая группа	Основная группа	Контрольная группа		
Возраст, лет	60,0±8,7	60,7±7,8	58,4±5,6	2,98	0,08
Возраст дебюта АГ, лет	50,5[45,0;55,0]	53,0[50,0;55,0]	55,0[52,0;56,0]	3,21	0,07
Длительность АГ, лет	8,0[5,0;15,0]	7,0[5,0;13,0]	6,0[3,0;8,0]	0,59	0,44
САД, мм рт.ст.	130,0[130,0;145,0]	130,0[130,0;135,0]	130,0[125,0;135,0]	0,17	0,67
ДАД, мм рт.ст.	80,0[80,0;90,0]	80,0[80,0;90,0]	75,0[75,0;80,0]	10,20	0,001
ПД, мм рт.ст.	50,0[50,0;60,0]	50,0[40,0;55,0]	52,0[50,0;60,0]	4,17	0,04
ИМТ, кг/м^2	28,6[25,7;31,7]	28,7[23,7;31,2]	26,2[24,7;27,5]	3,56	0,06
ЛП, мм	39,0[36,0;42,0]	40,0[36,0;44,0]	26,5[25,0;30,0]	35,7	<0,001
КДО, мл	130,0[114,0;146,0]	126,0[115,0;140,0]	114,0[100,0;121,0]	8,02	0,005
МЖП, мм	13,0[12,0;14,0]	13,0[12,0;13,0]	10,0[9,0;11,0]	21,7	<0,001
ЗСЛЖ, мм	12,0[12,0;13,0]	12,0[12,0;13,0]	10,0[10,0;11,0]	31,9	<0,001
ЛА, мм	27,0[25,0;29,0]	29,0[28,0;30,0]	24,0[22,0;26,0]	44,9	<0,001
ОХС, ммоль/л	4,74[3,96;5,69]	4,49[3,40;5,30]	4,5[4,2;4,8]	0,22	0,64
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,09±0,29	0,96[0,85;1,16]	1,4[1,2;1,5]	24,7	<0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,67[3,00;4,73]	3,9[3,6;5,2]	3,1[2,9;3,4]	17,4	<0,001
ИА	3,70[2,66;4,59]	4,5[3,8;5,5]	2,4[2,1;2,6]	21,3	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,49[1,17;2,19]	1,4[1,1;2,4]	1,2[1,0;1,4]	1,61	0,20
Глюкоза крови, ммоль/л	5,3[4,8;6,1]	5,2[4,9;5,9]	4,8[4,2;5,6]	4,35	0,037
Креатинин, мкмоль/л	90,0[79,0;102,0]	87,0[75,0;110,0]	80,5[78,0;87,0]	3,42	0,06
СКФ (CKD-EPI), мл/мин/1,73м^2	78,9±18,2	78,7±20,5	84,9±15,6	0,87	0,35

Примечания: САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ПД — пульсовое давление; ИМТ — индекс массы тела; ЛП — левое предсердие; КДО — конечный диастолический объем; МЖП — межжелудочковая перегородка; ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка; ЛА — легочная артерия; ОХС — общий холестерин; ХС-ЛПВП — липопротеиды высокой плотности; ХС-ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ИА — индекс атерогенности; ТГ — триглицериды; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

в 10,0% случаев (p<0,001). У пожилых лиц, пациентов с кардиальной патологией, как правило, верифицируются пульсовые волны типов А или В. Тип волны А наблюдался у всех больных первой группы и у большинства лиц группы контроля (см. табл. 2). Пульсовые волны типа В, наоборот, наблюдались в четверти случаев в контрольной группе и не встречались у пациентов основной группы (см. табл. 2). Форма пульсовых волн по типам А и В свидетельствует о значительном увеличении постнагрузки на миокард левого желудочка и о нарушении его диастолического расслабления. При этом наблюдаются снижение диастолического артериального давления и повышение центрального пульсового артериального давления, что достоверно ассоциировано с ростом частоты инсультов и почечной недостаточности у пациентов из группы риска.

При расчете возраста сосудистой системы отмечено, что у пациентов с атеросклеротическим поражением сосудистых бассейнов показатель оказался статистически выше, чем у лиц контрольной группы (см. табл. 2). Следует отметить, что данный показатель является интегральным и позволяет получить общую оценку состояния сердечно-сосудистой системы.

В отношении индекса отражения (RI, %) отмечена статистически значимая разница между данными обеих групп (см. табл. 2). При этом нормальная величина индекса отражения не превышает 30%. Повышение индекса отражения от 50% и более свидетельствует о высоком тонусе мелких мышечных артерий.

При условии увеличения жесткости крупных резистивных сосудов, в первую очередь аорты, скорость распространения пульсовых волн возрастает, что отражается на представленном показателе.

Окклюзионная проба выявила следующее. При сохраненной функции эндотелия величина индекса ок-

Таблица 2

Значения показателей «Ангиоскана» основной и контрольной групп

Показатель	Значение M±SD, Me [Q1; Q3]			Тест Манна-Уитни χ^2	p
	Общая группа	Основная группа	Контрольная группа		
Alp75, %	13,5[9,2;17,0]	25,0[18,2;27,4]	11,5[5,2;13,3]	24,6	<0,001
ТК, % A	85,0[65,0;100,0]	100,0[100,0;100,0]	65,0[55,0;75,0]	52,9	<0,001
ТК, % B	11,0[0,0;25,0]	0,0[0,0;0,0]	25,0[18,0;35,0]	49,7	<0,001
ТК, % C	0,0[0,0;8,0]	0,0[0,0;0,0]	10,0[0,0;15,0]	24,7	<0,001
VA, лет	67,3±13,3	76,7±11,8	58,2±6,4	34,7	<0,001
Индекс стресса	410,7±715,7	640,3±969,0	187,0±76,6	9,71	0,002
SpO_2, %	96,40±1,36	95,50±1,34	97,30±0,64	32,2	<0,001
Alp, %	18,1±16,4	27,4±18,2	8,9±6,4	20,3	<0,001
SI, м/с	7,8[7,0;8,3]	8,3[7,4;9,0]	7,2[6,2;8,0]	2,99	0,08
%ED,	33,7±6,2	34,1±7,1	33,2±5,2	0,32	0,57
ИНП, %	3,68±1,99	3,86±2,50	3,51±1,40	0,01	0,91
RI, %	32,1[26,1;52,3]	50,2[29,2;80,0]	29,6[24,7;36,5]	9,71	0,002
AGI	–0,10[–0,21;0,10]	0,1[–0,1;0,3]	–0,2[–0,3;–0,2]	5,88	0,015
dTpp, мс	92,6±18,4	96,1±20,9	89,3±15,0	4,81	0,028
ED, мс	291[279;302]	280[259;292]	299[290;307]	12,9	0,0003
SPa, мм рт.ст.	111[108;123]	120[114;130]	109[106;111]	20,3	<0,001
TdVMax, мс	43[38;53]	47[38;62]	43[39;50]	3,89	0,049
Индекс окклюзии по амплитуде	1,89±0,79	1,32±0,63	2,44±0,47	32,2	<0,001
Сдвиг фаз между каналами, мс	9,7[8,0;11,0]	8,0[4,0;10,6]	10,9[10,0;11,7]	49,6	<0,001

Примечания: AIp75 — индекс увеличения при частоте пульса 75; ТК — тип пульсовой кривой; VA — возраст сосудистой системы; SpO_2 — насыщение крови кислородом; Alp — индекс увеличения; SI — индекс жесткости, %ED — продолжительность систолы; ИНП — индекс наполнения пульса; RI — индекс отражения; AGI — возрастной индекс; dTpp — время между максимумами прямой (ранней систолической) и отраженной (поздней систолической) волн; ED — продолжительность систолы; Spa — центральное систолическое давление — прогноз; TdVMax — момент наибольшей скорости изменения кровенаполнения капилляров пальца.

клюзии по амплитуде должна превышать значение 2,0, что наблюдается в контрольной группе (см. табл. 2). При этом у больных с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов индекс окклюзии по амплитуде ниже референсного значения.

Следующий показатель, оцененный в процессе исследования, — сдвиг фаз между каналами, пороговым значением которого, разделяющим нормальную функцию от состояния дисфункции, является время отставания равное 10 и более миллисекундам. Следует отметить статистически значимую разницу в полученных показателях основной и контрольной групп (см. табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

На сегодняшний день оценка эндотелиальной функции привлекает повышенное внимание в клинических условиях, так как служит одним из значимых маркеров развития сердечно-сосудистых событий и неблагоприятных исходов.

Согласно данным литературы, проведено немало исследований по оценке функции эндотелия при ряде патологий. Доказана роль эндотелиальной дисфункции при возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, таких как атеросклероз, АГ, ишемическая болезнь сердца [9]. Следует отметить, что эндотелиальная дисфункция и сама способствует формированию и прогрессированию патологического процесса, и основное заболевание нередко усугубляет эндотелиальное повреждение.

При ряде сосудистых заболеваний способность эндотелиальных клеток освобождать релаксирующие факторы уменьшается, при том что образова-

ние сосудосуживающих факторов сохраняется или увеличивается. Так формируется дисфункция эндотелия. На данном этапе верифицируются изменения сосудистого тонуса, структуры сосудов, сохранности слоев иммунологических сосудистых реакций, стенки, процессов проявления воспаления, тромбообразования, фибринолиза [10].

На начальном этапе инициации атеросклеротического процесса первое место отводится повреждению эндотелия, характеризующемуся ослаблением межклеточных связей, изменением расстояния между клетками, экспозицией субэндотелиальных структур [11].

На сегодняшний день накоплено значительное количество данных о том, что увеличение индекса аугментации достоверно ассоциировано с повышением риска общей смертности и смертности от заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также риска развития сердечно-сосудистых катастроф [12].

При повышенном уровне холестерина происходит аккумуляция холестерина липопротеидов низкой плотности, при окислении которого высвобождаются кислородные радикалы, которые в свою очередь, взаимодействуя с уже окисленными липопротеидами низкой плотности, могут еще более усиливать выход кислородных радикалов [13].

Представленные реакции создают своего рода патологический замкнутый круг, и эндотелий оказывается под постоянным воздействием окислительного стресса, что приводит к усиленному разложению NO кислородными радикалами и ослаблению вазодилатации [14].

В связи с тем, что неблагоприятное воздействие факторов риска атеросклероза во многом протекает через нарушение функции сосудистого эндотелия, ряд работ направлены именно на изучение вопроса о методиках, позволяющих количественно и качественно оценивать функцию эндотелия и разрабатывать пути ее коррекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе работы с использованием неинвазивного метода диагностики проведен контурный анализ с определением ряда параметров, характеризующих особенности эндотелиальной дисфункции у обследованной группы пациентов.

Отмечена статистически значимая разница оцениваемых характеристик среди лиц с атеросклеротическим поражением различных сосудистых бассейнов и пациентов без клинических проявлений атеросклероза.

Окклюзионная проба с использованием аппаратно-диагностического комплекса позволила оценить сохранность функции эндотелия у пациентов контрольной группы.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Бубнова М.Г., Драпкина О.М., Гаврилова Н.Е., Еганян Р.А., Калинина А.М., Карамнова Н.С., Кобалава Ж.Д., Концевая А.В., Кухарчук В.В., Лукьянов М.М., Масленникова Г.Я., Марцевич С.Ю., Метельская В.А., Мешков А.Н., Оганов Р.Г., Попович М.В., Соколова О.Ю., Сухарева О.Ю., Ткачева О.Н., Шальнова С.А., Шестакова М.В., Юферева Ю.М., Явелов И.С. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский кардиологический журнал* 2018; 23(6): 7–122, https://doi.org/10.15829/1560–4071–2018–6–7–122. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Bubnova M.G., Drapkina O.M., Gavrilova N.E., Eganyan R.A., Kalinina A.M., Karamnova N.S., Kobalava Zh.D., Kontsevaya A.V., Kukharchuk V.V., Luk'yanov M.M., Maslennikova G.Ya., Martsevich S.Yu., Metel'skaya V.A., Meshkov A.N., Oganov R.G., Popovich M.V., Sokolova O.Yu., Sukhareva O.Yu., Tkacheva O.N., Shal'nova S.A., Shestakova M.V., Yufereva Yu.M., Yavelov I.S. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Rossijskij kardiologiceskij zurnal* 2018; 23(6): 7–122, https://doi.org/10.15829/1560–4071–2018–6–7–122.

2. Кобзева Н.Д. Особенности атеросклеротического поражения брахиоцефальных артерий у пациентов с мультифокальным атеросклерозом. *Медицинская наука и образование Урала* 2021; 22(4): 21–24, https://doi.org/10.36361/1814–8999–2021–22–4–21–24. Kobzeva N.D. Peculiarities of atherosclerotic lesion of the brachiocephal arteries in patients with multifocal atherosclerosis. *Medicinskaa nauka i obrazovanie Urala* 2021; 22(4): 21–24, https://doi.org/10.36361/1814–8999–2021–22–4–21–24.

3. Кобзева Н.Д. Особенности развития фатальных и нефатальных сосудистых событий у больных с периферическим атеросклерозом. *Медицинский альманах* 2021; 4: 42–47. Kobzeva N.D. Features of the development of fatal and non-fatal vascular events in patients with peripheral atherosclerosis. *Medicinskij al'manah* 2021; 4: 42–47.

4. Meza C.A., La Favor J.D., Kim D.H., Hickner R.C. Endothelial dysfunction: is there a hyperglycemia-induced imbalance of NOX and NOS? *Int J Mol Sci* 2019; 20(15): 3775, https://doi.org/10.3390/ijms20153775.

5. Ivanov A.N., Lagutina D.D., Saveleva M.S., Popyhova E.B., Stepanova T.V., Savkina A.A., Pylaev T.E., Kuznetsova N.A. Effect of liraglutide on microcirculation in rat model with absolute insulin deficiency. *Microvasc Res* 2021; 138: 104206, https://doi.org/10.1016/j.mvr.2021.104206.

6. Мустафаева А.Г. Взаимосвязь эндотелиальной дисфункции и развития осложнений метаболического синдрома. *Казанский медицинский журнал* 2018; 99(5): 784–791, https://doi.org/10.17816/KMJ2018–784. Mustafaeva A.G. Relationship between endothelial dysfunction and development of complications of metabolic syndrome. *Kazanskij medicinskij zurnal* 2018; 99(5): 784–791, https://doi.org/10.17816/KMJ2018–784.

7. Aboyans V., Ricco J.B., Bartelink M.E.L., Björck M., Brodmann M., Cohnert T., Collet J.P., Czerny M., De Carlo M., Debus S., Espinola-Klein C., Kahan T., Kownator S., Mazzolai L., Naylor A.R.,

Roffi M., Röther J., Sprynger M., Tendera M., Tepe G., Venermo M., Vlachopoulos C., Desormais I.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) the task force for the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J* 2018; 39(9): 763–816, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx095.

8. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redon J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., Galderisi M., Grobbee D.E., Jaarsma T., Kirchhof P., Kjeldsen S.E., Laurent S., Manolis A.J., Nilsson P.M., Ruilope L.M., Schmieder R.E., Sirnes P.A., Sleight P., Viigimaa M., Waeber B., Zannad F., Redon J., Dominiczak A., Narkiewicz K., Nilsson P.M., Burnier M., Viigimaa M., Ambrosioni E., Caufield M., Coca A., Olsen M.H., Schmieder R.E., Tsioufis C., van de Borne P., Zamorano J.L., Achenbach S., Baumgartner H., Bax J.J., Bueno H., Dean V., Deaton C., Erol C., Fagard R., Ferrari R., Hasdai D., Hoes A.W., Kirchhof P., Knuuti J., Kolh P., Lancellotti P., Linhart A., Nihoyannopoulos P., Piepoli M.F., Ponikowski P., Sirnes P.A., Tamargo J.L., Tendera M., Torbicki A., Wijns W., Windecker S., Clement D.L., Coca A., Gillebert T.C., Tendera M., Rosei E.A., Ambrosioni E., Anker S.D., Bauersachs J., Hitij J.B., Caulfield M., De Buyzere M., De Geest S., Derumeaux G.A., Erdine S., Farsang C., Funck-Brentano C., Gerc V., Germano G., Gielen S., Haller H., Hoes A.W., Jordan J., Kahan T., Komajda M., Lovic D., Mahrholdt H., Olsen M.H., Ostergren J., Parati G., Perk J., Polonia J., Popescu B.A., Reiner Z., Rydén L., Sirenko Y., Stanton A., Struijker-Boudier H., Tsioufis C., van de Borne P., Vlachopoulos C., Volpe M., Wood D.A. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013; 34(28): 2159–2219, https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht151.

9. Kobzeva N.D., Terent'ev V.P., Zolotuhina I. Ways to optimize the prediction of vascular events in patients with acute coronary syndrome and atherosclerotic lesions of the renal arteries. *IOP Conf Ser Mater Sci Eng* 2019; 680(1): 012046, https://doi.org/10.1088/1757–899x/680/1/012046.

10. Bonarjee V.V.S. Arterial stiffness: a prognostic marker in coronary heart disease. Available methods and clinical application. *Front Cardiovasc Med* 2018; 5: 64.

11. Persic V., Bastiancic A.L., Rosovic I., Raljevic D., Samsa D.T., Bastiancic L., Miskulin R., Boban M., Laskarin G. Correlation between immunological-inflammatory markers and endothelial disfunction in the early stage of coronary heart disease. *Med Hypotheses* 2018; 115: 72–76, https://doi.org/10.1016/j.mehy.2018.04.001.

12. Ceron C.S., Luizon M.R. Plasma matrix metalloproteinases in coronary artery disease patients. *Eur J Clin Invest* 2016; 46(1): 104–105, https://doi.org/10.1111/eci.12537.

13. Meyers K.E., Sethna C. Endothelin antagonists in hypertension and kidney disease. *Pediat Nephrol* 2013; 28(5): 711–720, https://doi.org/10.1007/s00467–012–2316–4.

14. Fan Y., Li S., Li X.-L., Lin X.-L., Zhu C.-G., Xu R.-X., Qing P., Wu N.Q., Jiang L.-X., Xu B., Gao R.-L., Li J.-J. Plasma endothelin-1 level as a predictor for poor collaterals in patients with ≥95% coronary chronic occlusion. *Thromb Res* 2016; 142: 21–25.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Н.Д. Кобзева, к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Кобзева Наталия Дмитриевна,
e-mail: kobzeva.nataliya1@gmail.com

ГЕМОСТАЗИОЛОГИЧЕСКИЙ СТАТУС ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19

УДК 616–092.16
3.3.8. — клиническая лабораторная диагностика; 3.2.3. — общественное здоровье и здравоохранение
Поступила 7.12.2021

М. В. Преснякова, Е. А. Галова, Е. С. Некаева, А. Е. Большакова, О. В. Костина, В. В. Краснов
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Цель исследования — изучить динамику показателей системы гемостаза, острофазных белков и выявить их сопряженность с сопутствующими заболеваниями у COVID-19-позитивных пациентов.

Материалы и методы. Проведен анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных 22 пациентов с диагностированным COVID-19. Возраст пациентов варьировал от 40 до 77 лет. Сопутствующие заболевания выявлены у 86% (18/22). Лабораторные исследования включали АЧТВ, протромбиновое время (ПВ), фибриноген (Фг), Д-димеры (Д-д), антитромбин III (АТ III), С-реактивный белок (СРБ), количество тромбоцитов.

Результаты. Для пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар было характерно повышение концентрации Д-д, Фг и СРБ. Через 10 сут после госпитализации и при выписке из стационара на фоне терапии отмечалась положительная динамика показателей. Изменения АЧТВ, ПВ, АТ III и количество тромбоцитов во все сроки наблюдения имели низкую диагностическую значимость. Была выявлена корреляция Д-д, Фг и СРБ с наличием сопутствующих заболеваний и процентом поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии при выписке.

Заключение. При поступлении в стационар COVID-19-позитивные пациенты имели повышенную протромботическую активность системы гемостаза и выраженный воспалительный ответ. На фоне лечения отмечалась положительная динамика как в коагуляционном статусе, так и воспалительной реакции. Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с новой коронавирусной инфекцией было сопряжено с нарушениями системы гемостаза и усилением острофазного ответа. Повышенные уровни фибриногена и Д-димера влияют на степень вовлечения легочной ткани в воспалительный процесс по данным КТ.

Ключевые слова: COVID-19; система гемостаза; воспаление; пневмония.

HEMOSTASIOLOGICAL STATUS OF PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19

M. V. Presnyakova, E. A. Galova, E. S. Nekaeva, A. E. Bolshakova, O. V. Kostina, V. V. Krasnov
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

Aim of study: to study the dynamics of changes in the indicators of the hemostasis system, acute phase proteins and to identify their association with concomitant diseases in COVID-19 positive patients with NCI.

Materials and methods. The analysis of clinical, anamnestic and laboratory data of 22 patients with diagnosed COVID-19 NKI. The age of the patients ranged from 40 to 77 years. Concomitant diseases were detected in 86% (18/22) of patients. Laboratory studies included: APTT, prothrombin time (PT), fibrinogen (Fg), D-dimers (D-d), antithrombin III (AT III), C-reactive protein (CRP), platelet count.

Results. Patients with COVID-19 on admission to the hospital were characterized by an increase in the concentration of D-d, Fg and CRP. In 10 days after hospitalization and upon discharge from the hospital, positive dynamics of indicators was noted against the background of ongoing therapy. Changes in APTT, PT, AT III and platelet count at all follow-up periods were of low diagnostic significance. A correlation was found between D-d, Fg and CRP with the presence of concomitant diseases and the percentage of lung tissue damage according to computed tomography (CT) at discharge.

Conclusions. Upon admission to the hospital, COVID-19 positive patients had an increased prothrombotic activity of the hemostatic system and a pronounced inflammatory response. During treatment, there was a positive trend in both coagulation status and inflammatory response. The presence of concomitant diseases in patients with new coronavirus infection was associated with impaired hemostasis and an increase in the acute phase response.

Key words: COVID-19; hemostatic system; inflammation; pneumonia.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушения системы гемостаза и выраженный воспалительный ответ являются ключевыми звеньями патогенеза острой респираторной инфекции, вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2–19, которая может протекать как в легкой/бессимптомной, так и в тяжелой форме, сопровождающейся специфическими осложнениями, вирусной пневмонией, острым респираторным дистресс-синдромом, дыхательной недостаточностью с риском смерти [1–4].

Очевидно, что знание патогенеза необходимо для понимания процессов, происходящих при новой коронавирусной инфекции (НКИ). Однако в условиях пандемии клиницистам при лечении пациентов с COVID-19 нужны простые диагностические критерии, которые позволяют оценить выраженность гемостазиологических нарушений, эффективность проводимой терапии и необходимость ее коррекции [5]. На сегодняшний день лабораторными тестами первой линии, предназначенными для выявления и оценки нарушений системы гемостаза и выраженности воспалительной реакции, считаются определение уровня Д-димеров (Д-д), фибриногена (Фг), протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и количества тромбоцитов [6]. Данные тесты демонстрируют хорошую диагностическую значимость, доступны для клинической практики.

Цель исследования — изучить динамику показателей системы гемостаза, острофазных белков и выявить их сопряженность с сопутствующими заболеваниями у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ клинико-анамнестических и лабораторных данных 22 пациентов, находившихся на лечении в инфекционном стационаре на базе Института педиатрии Университетской клиники ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России. Комплексная диагностика больных с COVID-19 проводилась согласно актуальным на период оказания медицинской помощи временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версий № 6 (28.04.2020) и № 7 (03.06.20), утвержденным Минздравом России [7–8], и соответствующим временным рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [9].

Мужчин было 32% (7/22), женщин — 68% (15/22). Возраст пациентов варьировал от 40 до 77 лет. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (2013) и одобрено этическим комитетом Приволжского исследовательского медицинского университета. От каждого пациента получено информированное согласие.

При поступлении в стационар всем больным провели компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки. В 100% случаев диагностирована двухсторонняя полисегментарная пневмония. Большинство пациентов, госпитализированных с COVID-19, страдали сопутствующими заболеваниями, ухудшающими течение НКИ. Гипертоническую болезнь имели 64% больных (14/22), ожирение — 50% (11/22), сахарный диабет — 41% (9/22), ишемическую болезнь сердца — 23% (5/22), заболевания желудочно-кишечного тракта — 23% (5/22), заболевания почек —

9% (2/22), хронические анемии — 4,5% (1/22) и онкологические заболевания — 4,5% (1/22). По одной сопутствующей патологии было у 9% человек (2/22). Коморбидность отмечалась у 77% (17/22): две патологии встречались у 29% (6/17), три — у 59% (10/17), четыре и шесть — у 6% (1/17) больных. Количество пациентов без тяжелых сопутствующих заболеваний составило 14% (3/22). Госпитализированные с COVID-19 пациенты не нуждались в переводе в отделение интенсивной терапии, исход лечения у всех был благоприятный.

Показатели системы гемостаза (АЧТВ, ПВ, концентрация Фг, Д-д, активность АТ III) были определены на анализаторе гемокоагуляции ACL ELITE Pro (Instrumentation Laboratory Company, USA) с использованием стандартных наборов; концентрация СРБ — на биохимическом анализаторе Indiko (Thermo Fisher Scientific, USA) с использованием оригинальной реагентики; количество тромбоцитов — на автоматическом гематологическом анализаторе Pentra-60 (Франция).

Контрольную группу составили 25 добровольцев, не имеющих очагов воспаления любой локализации и этиологии, сахарного диабета, артериальной и/или венозной недостаточности.

Исследования проводились при поступлении пациентов в стационар (группа 1), через 10 сут (группа 2) и при выписке (группа 3).

Для проверки статистических гипотез использовали U-критерий Манна–Уитни, критерий Вилкоксона. Оценку статистической взаимосвязи проводили с использованием коэффициентов корреляции Спирмена и гамма, их сила связи оценивалась по шкале Чеддока. Критическая величина уровня значимости принята равной 0,05. Количественные данные представлены в виде медианы и первого, третьего квартиля Me [Q1; Q3]. Частоты наблюдения приведены в процентах, в скобках указаны абсолютные значения. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft, Inc.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ исследований показал, что при госпитализации пациенты с НКИ имели нарушения гемостазиологического статуса и выраженную воспалительную реакцию. У 64% (14/22) отмечалось значительное повышение уровня Д-д (см. таблицу), которое коррелировало с коморбидностью (r=0,58; p=0,005) и возрастом пациентов (r=0,61, p=0,002).

У 86% пациентов (19/22) с НКИ отмечалась выраженная острофазная реакция, которая характеризовалась повышением концентрации СРБ в 5,75 и Фг в 1,9 раза (см. таблицу). Указанные белки имели между собой высокую степень взаимосвязи (r=0,76; p=0,0005). Выявленные изменения хронометрических тестов АЧТВ и ПВ, активности АТ III и количества тромбоцитов были диагностически малозначимы.

Через 10 сут после госпитализации и на фоне проводимой терапии у пациентов с НКИ отмечалась положительная динамика в гемостазиологическом профиле и выраженности воспаления. Уровень Д-д уменьшился в 2,5 раза по сравнению с 1-ми сутками (см. таблицу). Если при госпитализации частота встречаемости показателя, превышающего целевое значение 500 нг/мл в 3–6 раз, составила 32% (8/22), то к 10-м суткам она снизилась до 9% (2/22) (p=0,026).

К 10-м суткам отмечается уменьшение концентраций Фг и СРБ по сравнению с 1-ми сутками. Содержание СРБ снизилось почти в 3 раза, а частота встречаемости значений СРБ свыше 45 мг/л (так называемый бактериальный порог) в этот период уменьшилась в 4 раза по сравнению с первыми сутками и составила 9% (2/22) против 36% (8/22) соответственно (p=0,026). Количество пациентов со значениями СРБ в пределах нормы к 10-м суткам возросло в 2,6 раза.

Аналогичная динамика была свойственна и для Фг. При госпитализации было выявлено 86% (19/22) пациентов с гиперфибриногенемией, к 10-м суткам их количество снизилось до 54% (12/22) (p=0,037). Гипофибриногенемия (менее 1,5 г/л) не наблюдалась ни в одном из сроков наблюдения.

Отклонения значений АЧТВ, ПВ, активности АТ III и количества тромбоцитов были диагностически незначимы.

К моменту выписки, хотя медиана концентрации Д-д практически не отличалась от таковой на 10-е сутки (см. таблицу), значения теста в 82% определений (18/22) не превышали 500 нг/мл, в 18% (4/22) находились в диапазоне от 551 до 698 нг/мл.

Отмечалась положительная динамика по сравнению с 10-ми сутками концентрации СРБ и Фг, а также количества тромбоцитов (см. таблицу). АЧТВ, ПВ и активность АТ III сохраняли стабильность.

Корреляционный анализ между наличием сопутствующих заболеваний у пациентов с НКИ и изменениями изучаемых показателей выявил сопряженность средней и высокой степени. Более выраженное повышение концентрации Д-д при поступлении в стационар и через 10 сут было выявлено у пациентов с сахарным диабетом ($1,0<\gamma<0,55$; $p<0,05$), заболеваниями ЖКТ ($0,97<\gamma<0,61$; $p<0,05$) и артериальной гипертензией ($\gamma=0,53$; $p<0,05$) при выписке из стационара. Более высокие значения СРБ при выписке фиксировались у коморбидных пациентов ($\gamma=0,76$; $p<0,05$).

Наличие ишемической болезни сердца у пациентов с НКИ коррелировало с силой средней степени выраженности со снижением активности АТ III на 10-е сутки и на момент выписки ($0,55<\gamma<0,51$; $p<0,05$). Взаимосвязь повышения концентрации Фг и Д-д на

Лабораторные показатели пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19 в динамике (Me [Q1; Q3])

Показатель	Контроль (n=25)	Группа 1, при госпитализации (n=22)	Группа 2, через 10 дней после госпитализации (n=22)	Группа 3, при выписке (n=22)
Д-димер, нг/мл	100 [100; 200]	819 [472; 1769]*	344 [217; 753]*, **	343 [241; 486]*, **
АЧТВ, с	28,3 [27,4; 30,3]	30,2 [27,5; 33,6]	33,9 [30,1; 37,6]*, **	33,5 [28,5; 39,8]**
Протромбиновое время, с	11,6 [11,4; 12,0]	12,9 [12,5; 13,5]*	12,4 [12,0; 12,9]*	12,5 [11,8; 13,0]*
Антитромбин III, %	91,7 [81,4; 106,0]	109,0 [96,1; 125,0]*	91,1 [85,0; 103,0]**	98,7 [88,5; 104,0]**, ***
С-реактивный белок, мг/л	6,00 [6,00; 6,00]	34,5 [16,0; 108,0]*	12,0 [3,0; 17,0]**	9,5 [3,0; 15,0]**
Фибриноген, г/л	2,81 [2,56; 3,10]	5,36 [4,34; 7,00]*	4,53 [3,75; 5,59]*,**	3,79 [3,32; 4,87]**
Тромбоциты, 109	281 [255; 310]	227 [172; 316]*	319 [183; 410]**	277 [179; 362]

Примечания: * — различия статистически значимы по сравнению с результатами контрольной группы; ** — различия статистически значимы по сравнению с результатами группы 1; *** — по сравнению с результатами группы 2.

10-е сутки с момента госпитализации с объемом поражения легочной ткани по данным КТ при выписке из стационара носила умеренный характер (r=0,46; p<0,05, r=0,48; p<0,05 соответственно).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами данные согласуются с результатами как отечественных, так и зарубежных исследователей и свидетельствуют о том, что пациенты с НКИ имеют нарушения системы гемостаза протромботической направленности, сопряженные с выраженным острофазным ответом [9, 10].

Повышенная концентрация Д-д является одной из особенностей новой коронавирусной инфекции. Она свидетельствует о гиперкоагуляции, которая может быть объяснена следующими причинами. Во-первых, развитием дисфункции эндотелия и избыточной генерацией тромбина, которые при вирусных инфекциях инициируются агрессивной провоспалительной реакцией и недостаточной эффективностью противовоспалительного ответа [10, 11]. Во-вторых, гипоксия, развивающаяся при COVID-19, стимулирует процессы тромбообразования [11, 12]. В-третьих, тяжелое течение новой коронавирусной инфекции с развитием сепсиса и диссеминированного внутрисосудистого свертывания способствует гиперкоагуляции [13, 14]. В-четвертых, сопутствующие заболевания, такие как сахарный диабет, ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, а также пожилой возраст и вынужденное положение в прон-позиции являются факторами риска развития тромботических осложнений [15]. На сегодняшний день увеличение уровня Д-д рассматривается как один из ведущих ключевых факторов, отличающих COVID-19 от прочих вирусных инфекций. Трех-четырехкратное повышение уровня Д-д по сравнению со значениями физиологической нормы — один из предикторов летального исхода [1]. Выраженное повышение плазменной концентрации D-димера обусловлено нарушением регуляции локального фибринолиза в альвеолах урокиназным активатором плазминогена, высвобождаемого из альвеолярных макрофагов, что способствует развитию вирусной интерстициальной пневмонии, острого респираторного дистресс-синдрома и смерти при коронавирусной инфекции [16].

Гиперфибриногенемия является еще одной характерной особенностью нарушений системы гемостаза у пациентов с НКИ. Фибриноген — острофазный белок, концентрация которого повышается во время воспаления и свидетельствует о гиперкоагуляции и эндотелиальной дисфункции [17–19]. Фибриноген также взаимодействует с другими компонентами плазмы, такими как тромбоциты, эндотелиальные клетки, эритроциты и внеклеточные белки. Особое значение имеют рецепторы Фг, так как связывание их лигандов вызывает активацию различных сигнальных путей воспаления. Эти пути важны в физиологических процессах, но играют решающую роль в патофизиологии.

Проведенные нами исследования показали, что пациенты с НКИ имеют не только повышенную прокоагулянтную активность, но и выраженную воспалительную реакцию. Различные компоненты системы гемостаза, включая тромбоциты, факторы свертывания крови и тромбин, являются хемотаксичными для иммунных клеток, а также сами активируются иммунной системой [16, 20].

Одним из маркеров субклинического системного воспаления, изменение которого ассоциируется

с эндотелиальной дисфункцией и микрососудистыми осложнениями, является С-реактивный белок. СРБ представляет собой белок плазмы, продуцируемый печенью и индуцируемый различными медиаторами воспаления, такими как IL-6. Исследования, посвященные изучению содержания СРБ у пациентов с COVID-19, свидетельствуют о том, что он является информативным показателем, отражающим наличие, тяжесть и исход инфекции COVID-19 [21, 22]. СРБ служит хорошим дополнением к компьютерной томографии при оценке степени поражения легких [23].

Хронометрические тесты АЧТВ и ПВ не имели диагностически значимых изменений у пациентов с НКИ. По мнению П.А. Воробьева и соавт. (2020), нормальные хронометрические показатели свертывания крови при исследовании АЧТВ и ПВ отчасти могут быть связаны с действием растворимых комплексов фибрин-мономеров, которые в избытке образуются при гиперфибриногенемии и являются патологическими антикоагулянтами [24].

Отсутствие выраженных отклонений активности АТ III и количества тромбоцитов является особенностью новой коронавирусной инфекции [5, 25]. Причины поддержания этих важных компонентов гомеостаза организма в диапазоне физиологической нормы требуют изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с новой коронавирусной инфекцией регистрируются повышенные уровни Д-димера, С-реактивного белка и фибриногена, свидетельствующие о повышенной протромботической готовности и выраженном воспалительном ответе. На фоне лечения отмечается снижение этих показателей, что отражает положительную динамику в коагуляционном статусе и воспалении. Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов с коронавирусной инфекцией сопряжено с нарушениями системы гемостаза и усилением острофазного ответа. Повышенные уровни фибриногена и Д-димера влияют на степень вовлечения легочной ткани в воспалительный процесс по данным компьютерной томографии.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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: 497–506, https://doi.org/10.1016/S0140–6736(20)30183–5.

2. 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. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med* 2020; 382(18): 1708–1720, https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032.

3. Heymann D.L., Shindo N. COVID-19: what is next for public health? *Lancet* 2020; 395(10224): 542–545, https://doi.org/10.1016/S0140–6736(20)30374–3.

4. Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Третьякова М.В., Риццо Д., Грис Ж.-К., Элалами И., Серов В.Н., Шкода А.С., Самбурова Н.В. COVID-19, септический шок и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Часть 1. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2020; 75(2): 118–128, https://doi.org/10.15690/vramn1335. Bitsadze V.O., Khizroeva J.Kh., Makatsariya A.D., Slukhanchuk E.V., Tretyakova M.V., Rizzo G., Gris J.-C., Elalamy I., Serov V.N., Shkoda A.S., Samburova N.V COVID-19, septic shock and syndrome of disseminated intravascular coagulation syndrome. Part 1. *Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk* 2020; 75(2): 118–128, https://doi.org/10.15690/vramn1335.

5. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19. *Пульмонология* 2020; 30(5): 645–657, https://doi.org/10.18093/0869–0189–2020–30–5–645–657. Galstyan G.M. Coagulopathy in COVID-19. *Pul'monologiya* 2020; 30(5): 645–657, https://doi.org/10.18093/0869–0189–2020–30–5–645–657.

6. Hardy M., Lecompte T., Douxfils J., Lessire S., Dogne J.M., Chatelain B., Testa S., Gouin-Thibault I., Gruel Y., Medcalf R.L., Ten Cate H., Lippi G., Mullier F. Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: guidance for the hemostasis laboratory. *Thromb J* 2020; 18: 17, https://doi.org/10.1186/s12959–020–00230–1.

7. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации*. Версия 6 (28.04.2020). URL: 28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (rosminzdrav.ru). *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii* [Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines]. Version 6 (28.04.2020). URL: 28042020_MR_COVID-19_v6.pdf (rosminzdrav.ru).

8. *Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации*. Версия 7 (03.06.2020). URL: 03062020_MR_COVID-19_v7.pdf (rosminzdrav.ru). *Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii* [Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Temporary guidelines]. Version 7 (03.06.2020). URL: 03062020_MR_COVID-19_v7.pdf (rosminzdrav.ru).

9. Всемирная организация здравоохранения. *Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на инфекцию, вызванную новым коронавирусом (2019-nCoV). Временное руководство, 28 января 2020 г.* URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-rus.pdf. World Health Organization. *Klinicheskoe vedenie tyazheloy ostroy respiratornoy infektsii pri podozrenii na infektsiyu, vyzvannuyu novym koronavirusom*

(2019-nCoV). Vremennoe rukovodstvo, 28 yanvarya 2020 g. [Clinical management of severe acute respiratory infection for suspected novel coronavirus (2019-nCoV) infection. Interim guidance, 28 January 2020]. URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330893/WHO-nCoV-Clinical-2020.3-rus.pdf.

10. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., Wu Y., Zhang L., Yu Z., Fang M., Yu T., Wang Y., Pan S., Zou X., Yuan S., Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 475–481, https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5.

11. Levi M., van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res* 2017; 149: 38–44, https://doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007.

12. Gupta N., Zhao Y.-Y., Evans C.E. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* 2019; 181: 77–83, https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013.

13. Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18(5): 1094–1099, https://doi.org/10.1111/jth.14817.

14. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18(4): 844–847, https://doi.org/10.1111/jth.14768.

15. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E., Thachil J., van der Poll T., Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost* 2019; 17(11): 1989–1994, https://doi.org/10.1111/jth.14578.

16. Hess K., Grant P.J. Inflammation and thrombosis in diabetes. *Thromb Haemost* 2011; 105(Suppl 1): S43–S54, https://doi.org/10.1160/THS10-11-0739.

17. Lefrançais E., Ortiz-Muñoz G., Caudrillier A., Mallavia B., Liu F., Sayah D.M., Thornton E.E., Headley M.B., David T., Coughlin S.R., Krummel M.F., Leavitt A.D., Passegue E., Looney M.R. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature* 2017; 544(7648): 105–109, https://doi.org/10.1038/nature21706.

18. Pieters M., Wolberg A.S. Fibrinogen and fibrin: an illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost* 2019; 3(2): 161–172.

19. Randeria S.N., Thomson G.J.A., Nell T.A., Roberts T., Pretorius E. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation. *Cardiovasc. Diabetol* 2019; 18(1): 72, https://doi.org/10.1186/s12933-019-0870-9.

20. Conway E.M. Reincarnation of ancient links between coagulation and complement. *J Thromb Haemost* 2015; 13(Suppl 1): S121–S132, https://doi.org/10.1111/jth.12950.

21. Qin C., Zhou L., Hu Z., Zhang S., Yang S., Tao Y., Xie C., Ma K., Shang K., Wang W., Tian D.-S. Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 762–768.

22. Liu F., Li L., Xu M., Wu J., Luo D., Zhu Y., Li B., Song X., Zhou X. Prognostic value of interleukin-6, C-reactive protein, and procalcitonin in patients with COVID-19. *J Clin Virol* 2020; 127: 104370, https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104370.

23. Tan C., Huang Y., Shi F., Tan K., Ma Q., Chen Y., Jiang X., Li X. C-reactive protein correlates with computed tomographic findings and predicts severe COVID-19 early. *J Med Virol* 2020; 92(7): 856–862, https://doi.org/10.1002/jmv.25871.

24. Воробьев П.А., Момот А.П., Зайцев А.А., Елыкомов В.А., Сычев Д.А., Краснова Л.С., Воробьев А.П., Васильев С.А., Воробьева Н.А. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови при инфекции COVID-19. *Терапия* 2020; 6(5): 25–34, https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.25–34. Vorobyev P.A., Momot A.P., Zaitsev A.A., Elykomov V.A., Sychev D.A., Krasnova L.S., Vorobyev A.P., Vasiliev S.A., Vorobyeva N.A. Disseminated intravascular blood coagulation syndrome in case of COVID-19 infection. *Terapiya* 2020; 6(5): 25–34, https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.25–34.

25. Wu C., Chen X., Cai Y., Xia J., Zhou X., Xu S., Huang H., Zhang L., Zhou X., Du C., Zhang Y., Song J., Wang S., Chao Y., Yang Z., Xu J., Zhou X., Chen D., Xiong W., Xu L., Zhou F., Jiang J., Bai C., Zheng J., Song Y. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020; 180(7): 934–943, https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

М.В. Преснякова, к.б.н., старший научный сотрудник группы биохимии Университетской клиники; врач клинической лабораторной диагностики лаборатории биохимии и неотложной диагностики Университетской клиники, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Е.А. Галова, к.м.н., заместитель директора по науке Университетской клиники, доцент кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

Е.С. Некаева, зав. приемно-консультативным отд., врач-терапевт Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

А.Е. Большакова, к.ф.н., специалист по оценке фармакологических назначений приемно-консультативного отделения Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

О.В. Костина, к.б.н., старший научный сотрудник группы биохимии Университетской клиники, врач клинической лабораторной диагностики лаборатории биохимии и неотложной диагностики Университетской клиники, ассистент кафедры клинической лабораторной диагностики ФДПО ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

В.В. Краснов, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Преснякова Марина Владимировна,
e-mail: Presnyakova@list.ru

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

НАШ ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ СОЛИТАРНЫХ КИСТ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

УДК 61.617–089.844
3.1.11 — детская хирургия
Поступила 19.11.2021

Д. А. Гасанов[1, 2], М. А. Барская[1], С. С. Терехин[2], В. А. Завьялкин[1], М. И. Терехина[1], Е. А. Калинина[1, 2]

[1]ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России, Самара;

[2]ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина», Самара

Цель исследования — провести анализ хирургического лечения детей с солитарными кистами почек на базе отделения урологии педиатрического корпуса СОКБ им. В. Д. Середавина.

Материалы и методы. В период 2012–2020 гг. в отделении урологии прооперировано 85 детей с солитарными кистами почек, из них 49 мальчиков (58%), 36 девочек (42%). Средний возраст пациентов 3,6 года. Хирургическое лечение осуществлялось при размерах кист более 30 мм из-за угрозы сдавления почечной ткани. Пациенты с кистами менее 30 мм находились на диспансерном наблюдении. Выделены три группы пациентов в зависимости от вида хирургического лечения. Чрескожная пункция кисты под ультразвуковым контролем с введением в полость кисты 96% раствора этилового спирта выполнена у 54 пациентов (64%), лапароскопическая фенестрация кисты — у 15 пациентов (17%), открытое иссечение оболочек кисты почки — у 16 пациентов (19%).

Результаты. В 1-й группе выздоровление отмечали у 48 пациентов (90%), во 2-й — у 15 (100%), в 3-й — у 15 (98%).

Заключение. Хирургическому лечению подлежат солитарные кисты почек более 30 мм в диаметре из-за угрозы сдавления почечной ткани. Эффективность лапароскопического удаления кисты приближается к 100%. Пункционный метод лечения кист почек под УЗ-контролем малоинвазивен и доступен, эффективность его, по нашим данным, составляет около 90%, а при этапном склерозировании кисты приближается к 100% и сопоставима с открытой и лапароскопической техникой хирургического лечения.

Ключевые слова: солитарная киста; игнипунктура; почка; фенестрация кисты; склерозант.

OUR EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF SOLITARY RENAL CYSTS IN CHILDREN

D. A. Gasanov[1, 2], M. A. Barskaya[1], S. S. Terehin[2], V. A. Zavyalkin[1], M. I. Terehina[1], E. A. Kalinina[1, 2]

[1]Samara State Medical University, Samara;

[2]Samara Regional Clinical Hospital named after V. D. Seredavin, Samara

The aim of the study was to analyze the surgical treatment of children with solitary renal cysts on the basis of the Department of Urology of the Pediatric Corps of the Solitary Clinical Hospital named after V. D. Seredavina.

Materials and methods. During the period 2012–2020, 85 children with solitary renal cysts were operated on in the Department of Urology, including 49 boys (58%), 36 girls (42%). The average age of patients is 3.6 years. Surgical treatment was carried out for cysts larger than 30 mm, due to the threat of compression of the renal tissue. Patients with cysts less than 30 mm were under dispensary observation. Three groups of patients were distinguished depending on the type of surgical treatment. Percutaneous puncture of the cyst under ultrasound control with the introduction of 96% ethanol solution into the cyst cavity was performed in 54 patients (64%), laparoscopic fenestration of the cyst — in 15 patients (17%), open excision of the membranes of the kidney cyst — in 16 patients (19%).

Results. In group 1, recovery was noted in 48 patients (90%), in group 2 — in 15 patients (100%), in group 3 — in 15 patients (98%).

Conclusion. Solitary renal cysts more than 30 mm in diameter are subject to surgical treatment, due to the threat of compression of the renal tissue. The efficacy of laparoscopic cyst removal approaches 100%. The puncture method for the treatment of renal cysts under ultrasound control is minimally invasive and accessible, its effectiveness, according to our data, is about 90%, and with staged sclerosis of the cyst, it approaches 100% and is comparable to open and laparoscopic surgical treatment techniques.

Key words: solitary cyst; ignipuncture; kidney; cyst fenestration; sclerosant.

ВВЕДЕНИЕ

В течение длительного времени солитарные кисты почек (СКП) были довольно редким заболеванием в детской урологии. Это связано с отсутствием клинической симптоматики у детей, особенно раннего возраста. С внедрением скрининговых ультразвуковых исследований органов брюшной полости и почек диагностика СКП у детей возросла в несколько раз [1], а такие методы исследования, как экскреторная урография, компьютерная томография, нефросцинтиграфия, позволяют определить локализацию, точные размеры и связь кисты с полостной системой почки [2, 3].

Длительное время подход к лечению СКП у детей оставался дискутабельным, и абсолютных показаний к оперативному лечению не было [4, 5]. Часто показанием к хирургическому лечению становились размер кисты, болевой синдром, сопутствующая обструкция чашечно-лоханочной системы, длительная бессимптомная гематурия, артериальная гипертензия. Разный патогенез и анатомическое строение солитарных кист почек и дивертикула чашечки определяют необходимость тщательной дифференциальной диагностики между ними [6].

Основным методом лечения СКП у детей долгое время оставалось открытое иссечение оболочек кисты. Результаты таких операций оценивали как высокоэффективные, выздоровление приближалось к 98–100%. Но такие операции выполнялись из люмботомического доступа и отличались долгим периодом восстановления. Средняя продолжительность операции составляла 60–120 мин.

В дальнейшем, с повсеместным внедрением лапароскопической техники, появилась возможность выполнять эндоскопическую фенестрацию кисты почки, в том числе и из ретроперитонеального доступа [7–9]. Сроки восстановления детей после таких операций уменьшились в несколько раз, а с накоплением хирургического опыта время выполнения стало сопоставимо с открытой операцией.

Внедрение в хирургическую практику современной ультразвуковой аппаратуры с высокой разрешающей способностью позволило разработать новый метод лечения СКП у детей — пункционный. Многих хирургов и урологов долгое время привлекал пункционный метод лечения кист как малоинвазивный и не требующий больших ресурсных затрат. Но его эффективность оказалась на порядок ниже, чем у традиционных и эндоскопических операций [10]. С внедрением этапного склерозирования полости кисты эффективность метода приблизилась к 99–100% и теперь сопоставима с открытыми и эндоскопическими операциями [11].

На сегодняшний день практически во всех крупных детских урологических стационарах выполняется весь арсенал операций при СКП. Накоплен большой опыт и имеются отдаленные результаты наблюде-

ний, но остаются нерешенными вопросы тактики хирургического лечения и выбора метода оперативного лечения. Нет общепринятого алгоритма наблюдения за детьми с СКП.

Цель исследования — провести анализ хирургического лечения детей с солитарными кистами почек на базе отделения урологии педиатрического корпуса СОКБ им. В.Д. Середавина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2012 по 2020 г. в отделении урологии педиатрического корпуса СОКБ им. В.Д. Середавина прооперировано 85 детей с солитарными кистами почек. Из них 49 мальчиков (58%), 36 девочек (42%), средний возраст пациентов 3,6 года. Все дети обследованы по стандартному алгоритму, который включал общий анализ мочи, определение уровня мочевины, креатинина крови, пробу по Зимницкому, посев мочи на стерильность, УЗИ почек, экскреторную урографию (с проведением отсроченных снимков спустя 90–180 мин после введения контраста для выполнения дифференциальной диагностики с дивертикулом чашечки), микционную цистографию, КТ почек (рис. 1, 2).

В левой почке кистозное образование выявили у 45 пациентов, в правой — у 40. Субкапсулярное расположение кист наблюдали у 25 детей, интрапаренхиматозное — у 52, парапельвикальное — у 8 (см. таблицу).

Пациенты с кистами менее 30 мм наблюдались амбулаторно с проведением УЗИ 1 раз в 6 мес. Хирургическое лечение осуществлялось при размерах кист более 30 мм из-за угрозы сдавления почечной ткани.

Все пациенты распределены на три группы в зависимости от вида хирургического лечения. Чрескожная пункция кисты под ультразвуковым контролем с введением 96% раствора этилового спирта выполнена у 54 пациентов (64%), лапароскопическая фенестрация кисты — у 15 (17%), открытое иссечение оболочек кисты — у 16 (19%).

Чрескожная пункция нами выполнялась при хорошей визуализации кисты при УЗИ, расположении кисты по медиальному или латеральному краю, в верхнем, среднем и нижнем полюсах почки. Суть операции состоит в проколе стенки кисты, эвакуации содержимого и введении склерозанта. Использовался стандартный набор инструментов для проведения пункции (рис. 3).

Положение пациента на операционном столе — на противоположном боку с валиком. Нами использовался аппарат Sonoscape с фиксирующимся адаптером на датчике для закрепления пункционной иглы (рис. 4). В качестве склерозанта применялся раствор 96% этилового спирта.

При чрескожной пункции кисты после аспирации содержимого спирт вводился в объеме не больше 60% содержимого кисты. Экспозиция спирта не превышала 15 мин, после чего спирт эвакуировался.

При размерах кисты более 50 мм в ее полость перед аспирацией содержимого устанавливался дренаж Ch6–8, который представлял собой дренажную трубку для проведения пункционной нефростомии с концевым завитком, и закреплялся на кожу. В дальнейшем проводилось этапное склерозирование оболочек кисты в течение 3 сут путем ежедневного введения 96% спирта в объеме 60% от первоначального, с экспозицией 10–15 мин.

Одномоментное склерозирование выполнено у 42 детей, у 12 — было предпринято этапное склерозирование с оставлением дренажной трубки.

Лапароскопическая фенестрация кисты выполнялась у детей со сложным расположением кисты и в случае плохой визуализации при ультразвуковом исследовании (киста верхнего полюса почки, по ме-

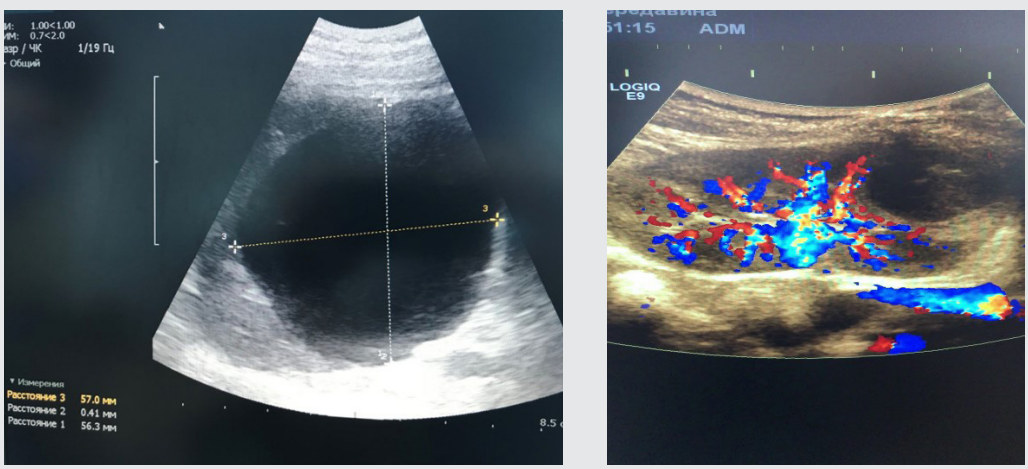


Рис. 1. Ультразвуковая картина кисты почки

Распределение пациентов в зависимости от локализации кист

Локализация	Размер кист, см	
	3–5 см	Более 5 см
Субкапсулярное	18	7
Интрапаренхиматозное	42	10
Парапельвикальное	8	–

Рис. 2. Киста почки. Экскреторная урограмма

Рис. 3. Набор инструментов для чрескожной пункции

Рис. 4. Положение пациента при чрескожной пункции

диальному краю, подпеченочное расположение, киста в воротах почки). Ретроперитонеоскопический доступ не применялся.

Открытое иссечение кисты почки мы выполняли до широкого внедрения лапароскопических и пункционных методов лечения.

В послеоперационном периоде пациенты всех трех групп получали антибактериальную терапию (цефалоспорины 3-го поколения), уросептики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По нашему мнению, отсутствие отсроченных снимков при экскреторной урографии у ребенка с подозрением на кистозное образование почки абсолютно недопустимо, так как приводит к ошибочному диагнозу и тяжелым осложнениям в послеоперационном периоде в виде мочевых затеков. Такая ситуация возможна при отсутствии дифференциальной диагностики между солитарной кистой почки и дивертикулом чашечки.

В 1-й группе выздоровление отмечали у 48 пациентов (90%). Отсутствие изменений в паренхиме почки по данным УЗИ мы считали выздоровлением (рис. 5).

У 3 пациентов (5%) остаточная полость кист была на 50% меньше исходной, что не потребовало повторного хирургического лечения (рис. 6, 7).

Рецидив отмечали у 3 пациентов (5%) — они были прооперированы повторно с хорошим результатом.

Осложнений в виде гематомы и мочевого затека при пункционном методе лечения не было.

Во 2-й группе пациентов с использованием лапароскопической техники оперативного вмешательства выздоровление отмечали у 15 детей (100%), рецидивов не было.

В 3-й группе с традиционной открытой оперативной техникой выздоровление наступило у 15 детей (98%). У 1 пациента отмечали развитие гематомы в послеоперационном периоде, которая не потребовала повторного оперативного вмешательства.

Рис. 5. Результат пункции кисты

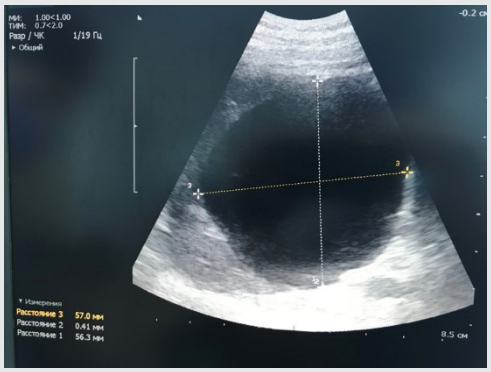


Рис. 6. Размер кисты до пункционного метода лечения

Рис. 7. Остаточная полость кисты через 3 мес после пункции

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургическому лечению подлежат солитарные кисты почек более 30 мм в диаметре из-за угрозы сдавления почечной ткани. Эффективность лапароскопического удаления кисты почки приближается к 100%. Пункционный метод лечения кист почек под ультразвуковым контролем является малоинвазивным и доступным, эффективность его, по нашим данным, составляет около 90%, а при этапном склерозировании кисты приближается к 100% и сопоставима с эффективностью открытой и лапароскопической техники хирургического лечения.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Акрамов Н.Р. Коэффициент роста кисты почки как один из диагностических критериев показаний для хирургического лечения простых кист почек у детей. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2020; 10(Suppl): 12. Akramov N.R. Kidney cyst growth factor as one of the diagnostic criteria for indications for surgical treatment of simple kidney cysts in children. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2020; 10(Suppl): 12.

2. Фофанов А.Д., Фофанов В.А., Зиняк Б.М., Бабьяк Б.Д. Миниинвазивное лечение солитарных непаразитарных кист паренхиматозных органов у детей. *Хирургия детского возраста* 2018; 4: 74–79. Fofanov A.D., Fofanov V.A., Ziniak B.M., Babiak B.D. Mini-invasive treatment in solitary nonparasitic parenchymal organs in children. *Khirurgiya detskogo vozrasta* 2018; 4: 74–79.

3. Bas O., Nalbant I., Can Sener N., Firat H., Yesil S., Zengin K., Yalcınkaya F., Imamoglu A. Management of renal cysts. *JSLS*2015; 19(1): e2014.00097.

4. Aggarwal S., Bansal A. Laparoscopic management of renal hydatid cyst. *JSLS*2014; 18(2): 361–366.

5. Koutlidis N., Joyeux L., Méjean N., Sapin E. Management of simple renal cyst in children: French multicenter experience of 36 cases and review of the literature. *J Pediatr Urol* 2015; 11(3): 113–117.

6. Врублевская Е.Н., Гуревич А.И., Коварский С.Л., Врублевский С.Г., Феоктистова Е.В., Поддубный Г.С. *Способ дифференциальной диагностики чашечковых дивертикулов и солитарных кист почек у детей*. Патент РФ 2411910. 2011. Vrublevskaja E.N., Gurevich A.I., Kovarskij S.L., Vrublevskij S.G., Feoktistova E.V., Poddubnyj G.S. *Method of differential diagnostics of calyx diverticula and solitary renal cysts in children*. Patent RU2411910. 2011.

7. Акрамов Н.Р., Байбиков Р.С. Единый и однотроакарный ретроперитонеоскопические доступы при лечении детей с солитарными кистами почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2014; 4: 106–109. Akramov N.R., Baybikov R.S. Single port and single troacar retroperitoneoscopic access at treatment of children with solitary cysts of kidneys. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* 2014; 4: 106–109.

8. Marte A., Pintozzi L. Laparoscopic treatment of symptomatic simple renal cysts in children: single-center experience. *Pediatr Med Chir* 2018; 40(1).

9. Ozkan B., Harman A., Emiroglu B., Arer I., Aytekin C. The role of choice-lock catheter and trocar technique in percutaneous ablation of symptomatic renal cysts. *Iran J Radiol* 2014; 11(2): e16327.

10. Li Y.-Z., Li M.-X., Wang T., Yang L.-C., Feng P., Gou Z.-P., Yuan J.-Y., Zhang W. Efficacy and safety of alcohol sclerotherapy involving single-session multiple injections to treat simple renal cysts: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126(5): 803–807.

11. Стальмахович В.Н., Ангархаева Л.В., Яковченко С.Н. Сравнительный анализ результатов хирургического лечения детей с солитарными кистами почки. *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии* 2019; 9(4): 57–68. Stalmahovich V.N., Angarkhaeva L.V., Yakovchenko S.N. Comparative analysis of surgical treatment outcomes in children with solitary renal cysts. *Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii* 2019; 9(4): 57–68.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Д. А. Гасанов, ассистент кафедры хирургических болезней детей и взрослых ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;
М. А. Барская, д. м. н., профессор кафедры хирургических болезней детей и взрослых ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;
С. С. Терехин, к. м. н., заведующий урологическим отделением педиатрического корпуса ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В. Д. Середавина»;
В. А. Завьялкин, к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней детей и взрослых ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения России;
М. И. Терехина, к. м. н., доцент кафедры хирургических болезней детей и взрослых ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;
Е. А. Калинина, ассистент кафедры хирургических болезней детей и взрослых ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Гасанов Джалиль Амрович,
e-mail: dzhalilgasanov@mail.ru

ОСОБЕННОСТИ ХИМИО- И РАДИОТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМОЙ

УДК 616–006.484.04
3.1.24. — неврология; 3.4.3. — организация фармацевтического дела
Поступила 06.12.2021

Е. Е. Тягунова[1], А. С. Захаров[2], Р. К. Костин[1], Т. И. Шлапакова[1], Т. Е. Тягунова[3], Ю. А. Захарова[4], Д. А. Малюгин[5]

[1]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва;

[2]ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Рязань;

[3]ООО «Классный доктор», Касимов;

[4]ГБУ РО «Городская клиническая поликлиника № 6», Рязань;

[5]ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

Цель исследования — изучить инновационные методы химиотерапии и лучевой терапии, используемые для лечения мультиформной глиобластомы.

Материалы и методы. Были проанализированы статьи из таких баз данных, как NCBI MedLine, Scopus, Scholar. Google, Web of Science, Embase, Cochrane Library, Elsevier.

Результаты. Стандартная терапия глиобластомы, включающая хирургическую резекцию, фракционную лучевую терапию одновременно с химиотерапией темозоломидом, обеспечивает выживаемость пациентов в среднем около 14–18 мес. Неблагоприятный прогноз, высокая вероятность рецидива, диагностирование на поздних стадиях, низкая биодоступность препаратов обуславливают поиск новых методов лечения этого злокачественного новообразования.

На данный момент активно разрабатываются инновационные методы химиотерапии, которые включают совместное применение темозоломида с такими средствами, как ингибитор гистондеацетилаз (вориностат) и противомалярийный препарат хлорохин; ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы олапариб, который обладает радиосенсибилизирующими свойствами; цитостатик из группы нитрозомочевин ломустин с алкилирующим действием.

Недавно были синтезированы гибридные соединения на основе вальпроевой кислоты и триазена, которые могут стать альтернативными препаратами для лечения мультиформной глиобластомы. Данные вещества обладают более высокой химической и метаболической стабильностью по сравнению с темозоломидом, а также к ним практически не развивается резистентность.

Отечественная и зарубежная радиотерапия тоже совершенствуется. В последнее время считаются высокоэффективными следующие методы лучевой терапии: гипофракционная, более оптимальная по сравнению со стандартной фракционной лучевой терапией в отношении пожилых пациентов благодаря отсутствию токсичности; брахитерапия, снижающая вероятность рецидива; радиохирургия совместно с ингибитором фактора роста эндотелия сосудов бевацизумабом, что обеспечивает более эффективное лечение рецидивирующих опухолей.

Заключение. Инновационные методы лечения глиобластомы помогут повысить эффективность терапии и, следовательно, улучшить показатели выживаемости пациентов, а также станут основой для дальнейшей разработки вариантов химио- и радиотерапии.

Ключевые слова: мультиформная глиобластома; глиобластома; гипофракционная лучевая терапия; радиохирургия; химиотерапия; темозоломид; брахитерапия; олапариб; вальпроевая кислота; вориностат; ломустин.

FEATURES OF CHEMO- AND RADIOTHERAPY FOR PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA

E. E. Tyagunova[1], A. S. Zakharov[2], R. K. Kostin[1], T. I. Shlapakova[1], T. E. Tyagunova[3], Y. A. Zakharova[4], D. A. Malyugin[5]

[1]First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow;

[2]Ryazan State Medical University named after academician I. P. Pavlov, Ryazan;

[3]Limited Liability Company «Klassny'j doctor», Kasimov;

[4]City clinical polyclinic № 6, Ryazan;

[5]Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko, Voronezh

The purpose of the research is to study some innovative methods of chemotherapy and radiation therapy used to treat glioblastoma multiforme.

Materials and methods. The articles from such databases as NCBI MedLine, Scopus, Scholar.Google, Web of Science, Embase, Cochrane Library, Elsevier were analyzed.

Results. Standard therapy for glioblastoma, including surgical resection, fractionated radiation therapy simultaneously with chemotherapy with temozolomide, ensures the survival of patients about 14–18 months on average. Unfavorable prognosis, high probability of recurrence, late diagnosis, low bioavailability of drugs cause the necessity to search for new treatments for this malignant neoplasm.

At the moment, innovative chemotherapy methods are being actively developed, including the combined use of temozolomide with agents such as a histone deacetylase inhibitor (vorinostat) and the antimalarial drug chloroquine; poly(ADP-ribose) inhibitor — olaparib polymerase, which has radiosensitizing properties; cytostatic from the group of nitrosoureas lomustine with alkylating action.

Recently, some hybrid compounds based on valproic acid and triazene have been synthesized, they can become alternative drugs for the treatment of glioblastoma multiforme. These substances have a higher chemical and metabolic stability compared to temozolomide, and practically no resistance develops to them.

Domestic and foreign radiotherapy is also being improved. Recently, the following radiotherapy methods have been considered to be highly effective: hypofractional radiotherapy, which is more optimal than standard fractional radiotherapy for elderly patients due to the absence of toxicity; brachytherapy, which reduces the likelihood of recurrence; radiosurgery along with bevacizumab which is the vascular endothelial growth factor inhibitor, the latter provides more effective treatment of recurrent tumors.

Conclusion. Innovative treatments for glioblastoma can help to increase the effectiveness of therapy and, therefore, improve patient survival rates, and will also form the basis for further development of chemotherapy and radiotherapy options.

Key words: glioblastoma multiforme; glioblastoma; hypofractive radiation therapy; radiosurgery; chemotherapy; temozolomide; brachytherapy; olaparib; valproic acid; vorinostat; lomustin.

ВВЕДЕНИЕ

Мультиформная глиобластома (глиома IV степени) — наиболее агрессивная и трудно поддающаяся лечению опухоль головного мозга.

Стандартная терапия пациентов с глиобластомой включает хирургическую резекцию опухоли, фракционную лучевую терапию одновременно с химиотерапией темозоломидом. Однако этот подход постепенно устаревает, открываются новые, более эффективные методы лечения глиобластомы.

Цель исследования — изучить, проанализировать и описать инновационные методы химиотерапии и лучевой терапии, используемые для лечения мультиформной глиобластомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы статьи баз данных NCBI MedLine, Scopus, Scholar.Google, Web of Science, Embase, Cochrane Library, Elsevier. Для поиска статей на английском языке использовались ключевые слова и фразы: Glioblastoma multiforme, Glioblastoma, Vorinostat, HDAC inhibitor, Glioblastoma therapy, O6-Methylguanine-DNA methyltransferase, MGMT, Temozolomide, Lomustine, MGMT, Overall survival, Poly (ADP-ribose) polymerase, PARP, Radiotherapy, Radiosensitizer, Olaparib. Оценка приемлемости источников проводилась в несколько этапов. Просматривались заголовки, аннотации и полнотекстовые статьи. При необходимости проводился дополнительный поиск по источникам,

Анализ особенностей разных видов терапии глиобластом

Вид терапии	Способ терапии	Принцип действия	Преимущества	Недостатки	Источники
Химиотерапия	Только темозоломид	Темозоломид в организме превращается в 5-(3-метилтриазен-1-ил)-имидазол-4-карбоксамид, метилирующий гуанин в положениях N7 и O6, а аденин в N3 (рис. 1). Это вызывает связывание гуанина с тимином вместо цитозина. Циклы повторного введения и удаления тимина приводят к обширному разрыву ДНК и в итоге к апоптозу	1. Быстрая и полная абсорбция при приеме *per os*. 2. Слабое связывание с белками плазмы. 3. Проникает через гематоэнцефалический барьер. 4. Возможно применение при умеренной почечной и печеночной недостаточности	1. Миелосупрессия и лимфопения. 2. Эффективность терапии сильно зависит от активности гена MGMT. 3. Может способствовать развитию лимфобластного лейкоза	[1–6]
	Темозоломид с вориностатом	Вориностат (субероиланилид гидроксамовая кислота) – ингибитор гистондеацетилаз 1, 2, 3 и 6. Ацетилирование гистонов приводит к ацетилированию факторов транскрипции и изменению экспрессии генов	1. Устранение лекарственной устойчивости к темозоломиду. 2. Значительное ингибирование роста опухоли в сравнении с монотерапией. 3. Возможность комбинации с хлорохином	1. Стимулирует аутофагию, препятствуя апоптозу клеток из-за блокады клеточного цикла на стадии G2/M (решается добавлением хлорохина). 2. Недостаток исследований *in vitro* и *in vivo*	[7–9]
	Темозоломид с олапарибом	Ингибитор поли (АДФ-рибоза)-полимераз олапариб блокирует репарацию поврежденной темозоломидом ДНК	1. Устранение лекарственной устойчивости к темозоломиду. 2. Радиосенсибилизирующий эффект. 3. Сосудорасширяющий эффект олапариба облегчает доставку лекарств к опухоли	1. Недостаток исследований данной комбинации. 2. Предположительно, на эффективность олапариба может влиять множество биомаркеров	[10, 11]
	Темозоломид с ломустином	Ломустин – алкилирующий агент из семейства нитрозомочевины. Способствует одновременно и образованию межцепочечных связей в молекуле ДНК, и карбамоилированию ДНК (рис. 2)	Повышает выживаемость пациентов (включая период выживаемости без прогрессирования опухоли) при глиобластоме с метилированным MGMT		[12–14]
	Триазен-модифицированный вальпроат	Вальпроевая кислота – короткоцепочечная жирная кислота, обладающая, кроме антиконвульсантных свойств, еще и свойством ингибитора гистоновых деацетилаз. Препарат предотвращает пролиферацию опухолевых клеток, модулирует факторы транскрипции и вызывает разрыхление хроматина, облегчая доступ алкилирующих агентов к ДНК	1. Преимущественное влияние триазенового производного на опухолевые клетки, а не на здоровые астроциты. 2. Более сильное, по сравнению с темозоломидом, ингибирование пролиферации опухолевых клеток. 3. Отсутствие лекарственной устойчивости. 4. Более химически стабилен по сравнению с темозоломидом	1. Недостаток клинических исследований. 2. Выживаемость пациентов под действием вальпроата увеличивается по-разному	[15–19]
Радиотерапия	*Стандартное фракционирование* (общая поглощенная доза 60 Гр разделена на 30 фракций по 2 Гр в течение 30 сеансов за 6 нед 5 дней в неделю)	Радиотерапия основана на действии ионизирующего излучения на клетки опухоли. Это действие разделяется на прямое повреждение наследственного материала и непрямое (радиолиз воды приводит к созданию большого количества пероксид-ионов и свободных радикалов, повреждающих ДНК). Нарушение ДНК особенно опасно для делящихся клеток из-за ингибирования репаративных ферментов в процессе митоза. Клетки, находящиеся в G0-периоде клеточного цикла, обладают большей устойчивостью к радиации и лучшей способностью к репарации ДНК	1. Вместе с хирургической резекцией и химиотерапией темозоломидом является стандартом лечения глиобластомы. 2. Область облучения ограничивается непосредственно опухолью и 2 см вокруг для снижения побочных эффектов, вызванных облучением здоровой ткани	1. Миелосупрессия, лимфопения. 2. Расстройства пищеварительной системы. 3. Неврологические расстройства	[20, 21]
	Гипофракционирование (меньшее количество больших фракций радиации более 2 Гр)		1. Значительно задерживает рост опухоли. 2. Побочные эффекты редки из-за большего интервала между фракциями. 3. Подходит для пожилых и ослабленных пациентов. 4. Технология модуляции интенсивности улучшает точность облучения опухоли	Необходимость большего количества клинических исследований, особенно на пациентах младше 55 лет	[22, 23]
	Брахитерапия	Введение в опухоль капсул-«зерен» с радиоактивными изотопами химических элементов	1. Имеются режимы низко- и высокодозной брахитерапии. 2. Увеличение выживаемости пациентов (в сравнении со стандартом). 2. Подходит для неоперабельных больных. 3. Снижает вероятность рецидивов и улучшает контроль роста опухоли	1. Повышенная вероятность развития радионекроза здоровой ткани головного мозга и кровоизлияний в мозг. 2. Вероятность развития и выраженность побочных эффектов намного выше, чем у стандарта	[24–28]
	Радиохирургия	Высокоточное облучение опухолевого очага большой дозой ионизирующего излучения за одну или несколько (до 5) фракций	1. Увеличивает выживаемость пациентов при прогрессии или рецидивах глиобластомы (в сравнении со стандартом). 2. Одновременное применение бевацизумаба резко улучшает эффект терапии. 3. Высокая точность облучения опухоли без облучения здоровых тканей	1. Не позволяет снизить вероятность рецидивирования опухоли. 2. Трудности в эксплуатации	[29, 30]

указанным в выбранных статьях. Преимущество отдавалось оригинальным исследованиям с количеством человек свыше 100. Статьи, которые дублировали результаты предыдущих исследований, были исключены.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные нами в ходе анализа литературных источников данные можно обобщить следующим образом (см. таблицу).

Химиотерапия глиобластомы

Применение темозоломида, алкилирующего препарата из класса триазенов (см. рис. 1), является стандартом химиотерапии глиобластомы по сей день.

Далее мы остановимся на описании новых способов химиотерапии и сравнении их со стандартной терапией темозоломидом.

Совместное применение темозоломида с ингибиторами гистондеацетилаз для лечения резистентных форм глиобластомы

Ингибитор гистондеацетилаз-1, 2, 3, 6 вориностат способен подавлять рост опухолевых клеток, устойчивых к лечению алкилирующими препаратами, и устранять лекарственную резистентность [7, 8].

Комбинация вориностата с темозоломидом была протестирована в исследовании R.M. Gonçalves и соавт. [9]. Она приводила к ингибированию роста глиобластомы у экспериментальных мышей, в отличие от монотерапии одним из препаратов. Добавление к комбинации хлорохина приводило к увеличению количества ацетилированных гистонов H3 и усилению эффективности вориностата.

Недостатком комбинации является стимулирование аутофагии в опухолевых клетках, которая в данных условиях рассматривается как защитная реакция, снижающая эффективность вориностата и темозоломида. Подавление аутофагии хлорохином может улучшить противоопухолевый эффект данной комбинации [9].

Совместное применение темозоломида с ингибитором поли(АДФ-рибоза)-полимераз олапарибом

Пероральный биодоступный низкомолекулярный ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимераз олапариб препятствует восстановлению повреждений ДНК и обладает сосудорасширяющим действием, что может улучшать доставку лекарств к опухолям [10].

Paul Lesueur и соавт. в 2019 г. выявили, что применение олапариба в сочетании с темозоломидом и лучевой терапией может улучшить показатели выживаемости, почти не вызывая повреждения здоровых тканей и нейрокогнитивных функций [11]. Дальнейшие исследования этой комбинации помогут обнаружить генетические биомаркеры, полезные при прогнозировании эффективности ингибиторов поли(АДФ-рибозы)-полимераз.

Совместное применение темозоломида с ломустином

Ломустин представляет собой алкилирующий агент из семейства нитрозомочевины, применяемый у пациентов с недавно диагностированной глиобластомой с метилированным промотором O-6-метилгуанин-ДНК-метилтрансферазы [12] или в случае ее рецидива [13].

В рандомизированном исследовании U. Herrlinger

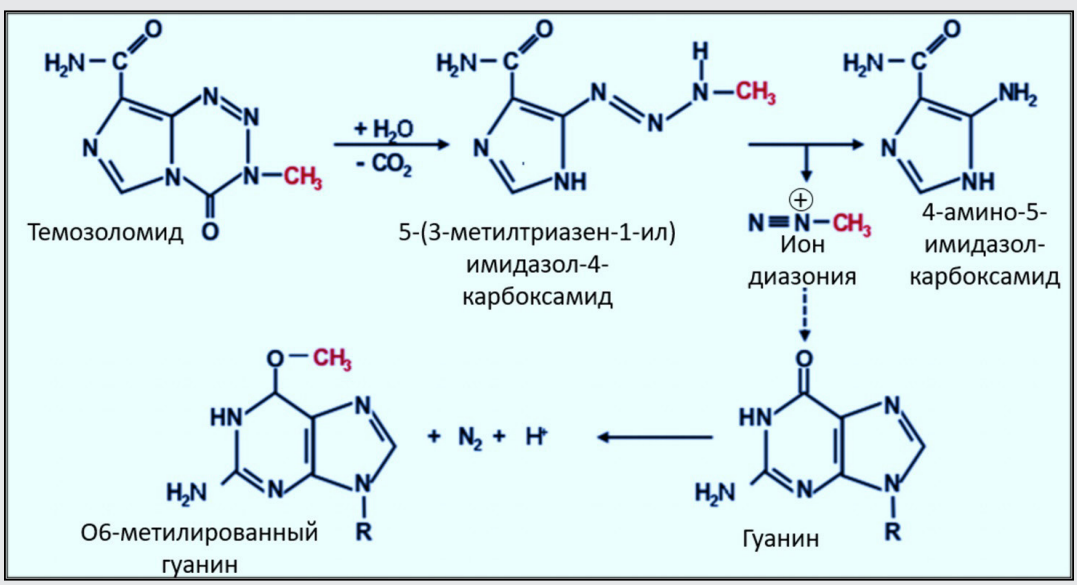


Рис. 1. Метаболическое превращение темозоломида в активное производное 5-(3-метилтриазен-1-ил)-имидазол-4-карбоксамид с последующим метилированием гуанина в положении O6

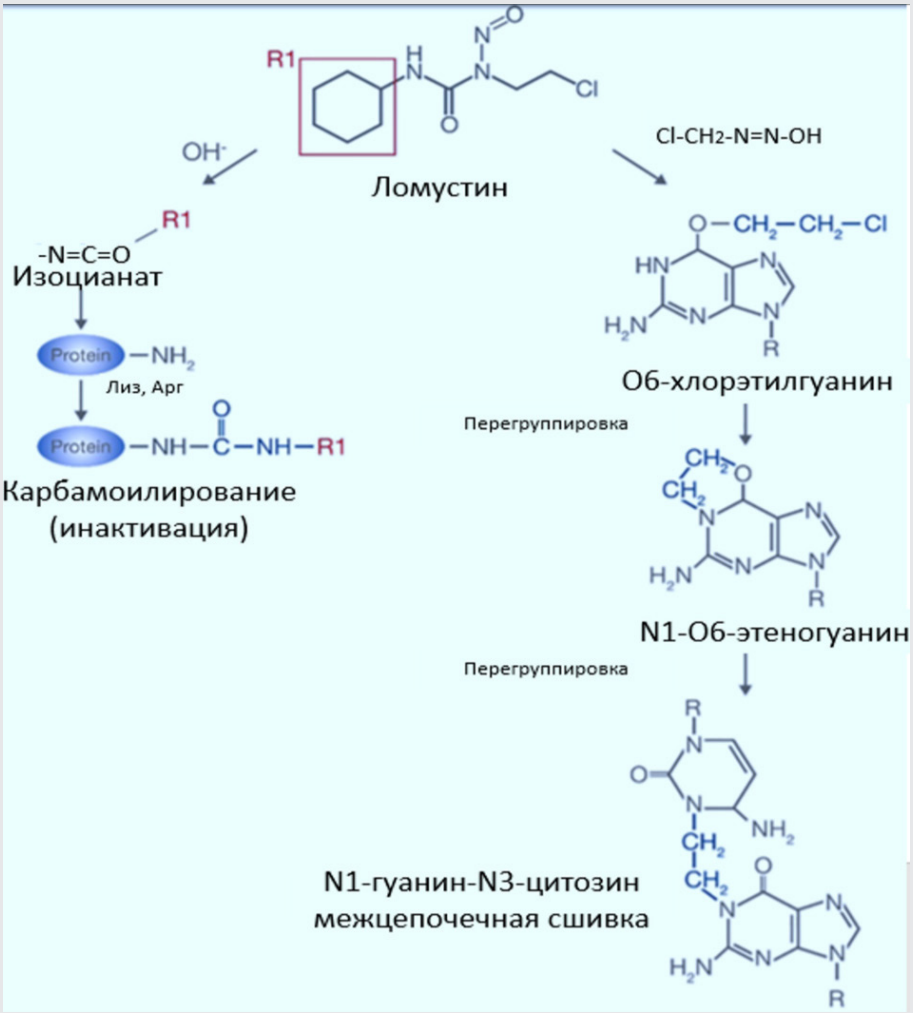


Рис. 2. Механизм противоопухолевой активности ломустина. Левая часть схемы: ломустин может подавлять ферментативные системы за счет карбамоилирования аминокислот (лизина или аргинина) активным метаболитом изоцианатом, но вклад этой особенности в противоопухолевую активность остается неизвестным. Правая часть схемы: активный метаболит ломустина диазогидроксид способствует хлорэтилированию гуанина в O6 с образованием O6-хлорэтилгуанина. Затем происходит внутримолекулярная перегруппировка O6-хлорэтилгуанина в N1-O6-этеногуанин. Далее образуется межцепочечная сшивка N1-гуанин-N3-цитозин

и соавт. [12] комбинированная химиотерапия ломустином и темозоломидом повысила общую выживаемость в группе пациентов с глиобластомой с метилированием промотора MGMT.

Мета-анализ S. Taslimi и соавт. показал, что одновременное лечение ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов и ломустином превосходило другие методы лечения в отношении увеличения периода продолжительности жизни без опухолевой прогрессии [14].

Инновационный химиотерапевтический препарат для лечения глиобластомы: триазен-модифицированная вальпроевая кислота

Вальпроевая кислота (ВПК) — короткоцепочечная жирная кислота, антиконвульсант, была идентифицирована как ингибитор гистоновых деацетилаз [15]. Недавние работы показывают различную, но все-таки положительную эффективность комбинации ВПК и стандартного лечения [16, 17].

Были проведены исследования, в которых обнаружили активность гибрида триазен-ВПК против клеток глиомы-261 [18]. Триазен-модифицированная ВПК снижала пролиферацию опухолевых клеток, не влияя существенно на нормальные астроциты и не вызывая фармакологической резистентности [19]. В отличие от темозоломида, производные вальпроата показали повышенную химическую и метаболическую стабильность.

Таким образом, гибридные соединения вальпроат-триазен являются новым классом противоопухоле-

вых препаратов для лечения глиобластом с явными преимуществами по сравнению с монотерапией темозоломидом.

Радиотерапия глиобластомы

Механизм воздействия ионизирующего излучения на опухолевые клетки, а также особенности стандартной радиотерапии глиобластомы в достаточной мере описаны в таблице. Далее мы остановимся на новых способах радиотерапии и сравнении их со стандартной фракционной радиотерапией.

Использование гипофракционной радиотерапии

Гипофракционирование — это использование малого количества больших фракций радиации. Данный тип радиотерапии значимо задерживает рост опухоли и редко вызывает побочные эффекты [22, 23].

В соответствии с исследованиями [22, 23], применение гипофракционной радиотерапии с темозоломидом позволяет достичь 9–20 мес выживаемости у пожилых пациентов (по сравнению с 6–8 мес при стандартной).

Данную тактику лечения необходимо изучать и далее — для подбора наиболее эффективного режима фракционирования и установления степени улучшения выживаемости и качества жизни пациентов.

Использование брахитерапии для лечения глиобластомы

Брахитерапия глиобластомы заключается во введении в опухоль капсул-«зерен» с радиоизотопами I-125 и Ir-192, испускающими излучение различной интенсивности [24–28]. Ir-192 используют в высокодозной брахитерапии, капсулы с ним извлекают из организма через определенное время [26, 27]. I-125 применяется преимущественно для низкодозной брахитерапии, капсулы часто остаются в организме, так как интенсивность их излучения не вызывает существенных побочных эффектов [25, 27].

J.D. Waters и соавт. [24] проводили своим пациентам стандартное лечение с добавлением высокодозной брахитерапии между операцией и наружной радиотерапией. В результате было отмечено увеличение как общей выживаемости, так и выживаемости без опухолевой прогрессии.

Согласно P. Kickingereder [25] и G. Chatzikonstantinou [26], применение брахитерапии для неоперабельных пациентов способно значительно увеличить их общую выживаемость по сравнению с поддерживающим лечением. Главное преимущество брахитерапии — локальность ее действия и сокращение расстояния от источника излучения до опухоли. Брахитерапия способна снизить частоту рецидивирования опухоли и контролировать ее рост. Однако при неадекватно больших дозах у пациентов наблюдается высокая частота радионекроза. Согласно C. Schwartz [27] и G. Chatzikonstantinou [28], применение низкодозной брахитерапии для пациентов с рецидивами глиобластомы при небольшом размере опухоли может увеличить выживаемость пациентов до 6 мес после брахитерапии и 9 мес с даты рецидива, высокодозная — до 4,5 и 9 мес соответственно.

Радиохирургия как метод лечения глиобластомы

Радиохирургия — высокоточное облучение опухолевого очага большой дозой ионизирующего излучения за одну или несколько фракций. Для точного наведения луча в аппаратах типа гамма-нож, кибернож и протонных ускорителях используют стереотаксическую рамку или рентгенонавигационные системы.

Наиболее эффективно применение радиохирургии в период прогрессирования опухоли или при ее рецидивах [29]. Средняя выживаемость пациентов с рецидивом глиобластомы после радиохирургии составляет 9 мес.

В последнее время появились доказательства эффективности радиохирургии с одновременной или вспомогательной терапией бевацизумабом. Бевацизумаб, препятствуя ангиогенезу, ограничивает рост опухоли. Радиохирургия одновременно вызывает гибель опухолевых клеток апоптозом. Многие исследователи [30] отмечают резкое увеличение выживаемости пациентов с рецидивирующей глиобластомой и снижение частоты побочных эффектов при данной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, специалисты в области радио- и химиотерапии ищут новые возможности для борьбы с глиобластомой. Множество исследований инновационных методов терапии дают положительные результаты, но до сих пор успехи в их применении не могут существенно повлиять на общую картину: глиобластома остается самой агрессивной и инвазивной злокачественной опухолью головного мозга с плохим прогнозом для пациентов. В связи с этим поиск нового «оружия» против глиобластомы, скорее всего, следует искать в совершенстве технологии нейровизуализации и модуляции интенсивности лучевой терапии, разработке химиотерапевтических агентов, действие которых менее подвержено подавлению системами репарации ДНК опухолевых клеток, в новых методах селективной доставки химиотерапевтических агентов и радиомодифицирующих веществ в опухолевые ткани, в разработке иммунологических методов борьбы с глиобластомой.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Thomas R.P., Recht L., Nagpal S. Advances in the management of glioblastoma: the role of temozolomide and MGMT testing. *Clin Pharmacol* 2013; 5: 1–9, https://doi.org/10.2147/CPAA.S26586.

2. Choi S., Yu Y., Grimmer M.R., Wahl M., Chang S.M., Costel-

lo J.F. Temozolomide-associated hypermutation in gliomas. *Neuro Oncol* 2018; 20(10): 1300–1309, https://doi.org/10.1093/neuonc/noy016.

3. Momota H., Narita Y., Miyakita Y., Shibui S. Secondary hematological malignancies associated with temozolomide in patients with glioma. *Neuro Oncol* 2013; 15(10): 1445–1450, https://doi.org/10.1093/neuonc/not036.

4. Thomas A., Tanaka M., Trepel J., Reinhold W.C., Rajapakse V.N., Pommier Y. Temozolomide in the era of precision medicine. *Cancer Res* 2017; 77(4): 823–826, https://doi.org/10.1158/0008–5472.CAN-16–2983.

5. Campana D., Walter T., Pusceddu S., Gelsomino F., Graillot E., Prinzi N., Spallanzani A., Fiorentino M., Barritault M., Dall'Olio F., Brighi N., Biasco G. Correlation between MGMT promoter methylation and response to temozolomide-based therapy in neuroendocrine neoplasms: an observational retrospective multicenter study. *Endocrine* 2018; 60(3): 490–498, https://doi.org/10.1007/s12020–017–1474–3.

6. Gilbert M.R., Wang M., Aldape K.D., Stupp R., Hegi M.E., Jaeckle K.A., Armstrong T.S., Wefel J.S., Won M., Blumenthal D.T., Mahajan A., Schultz C.J., Erridge S., Baumert B., Hopkins K.I., Tzuk-Shina T., Brown P.D., Chakravarti A., Curran W.J.Jr., Mehta M.P. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013; 31(32); 4085–4091, https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.6968.

7. Cornago M., Garcia-Alberich C., Blasco-Angulo N., Vall-Llaura N., Nager M., Herreros J., Comella J.X., Sanchis D., Lloverа M. Histone deacetylase inhibitors promote glioma cell death by G2 checkpoint abrogation leading to mitotic catastrophe. *Cell Death Dis* 2014; 5(10): e1435, https://doi.org/10.1038/cddis.2014.412.

8. Kitange G.J., Mladek A.C., Carlson B.L., Schroeder M.A., Pokorny J.L., Cen L., Decker P.A., Wu W., Lomberk G.A., Gupta S.K., Urrutia R.A., Sarkaria J.N. Inhibition of histone deacetylation potentiates the evolution of acquired temozolomide resistance linked to MGMT upregulation in glioblastoma xenografts. *Clin Cancer Res* 2012; 18(15): 4070–4079, https://doi.org/10.1158/1078–0432.ccr-12–0560.

9. Gonçalves R.M., Agnes J.P., Delgobo M., de Souza P.O., Thomé M.P., Heimfarth L., Lenz G., Moreira J.C.F., Zanotto-Filho A. Late autophagy inhibitor chloroquine improves efficacy of the histone deacetylase inhibitor SAHA and temozolomide in gliomas. *Biochem Pharmacol* 2019; 163: 440–450, https://doi.org/10.1016/j.bcp.2019.03.015.

10. Шлапакова Т.И., Тягунова Е.Е., Костин Р.К., Данилова Д.А. Адресная доставка противоопухолевых препаратов к клеткам мультиформной глиобластомы. *Биоорганическая химия* 2021; 47(3): 299–303, https://doi.org/10.31857/S0132342321020251. Shlapakova T.I., Tyagunova E.E., Kostin R.K., Danilova D.A. Targeted antitumor drug delivery to glioblastoma multiforme cells. *Bioorganicheskaya khimiya* 2021; 47(3): 299–303, https://doi.org/10.31857/S0132342321020251.

11. Lesueur P., Lequesne J., Grellard J.M., Dugué A., Coquan E., Brachet P.E., Geffrelot J., Kao W., Emery E., Berro D.H., Castera L., Goardon N., Lacroix J., Lange M., Capel A., Leconte A., Andre B., Léger A., Lelaidier A., Clarisse B., Stefan D. Phase I/IIa study of concomitant radiotherapy with olaparib and temozolomide in unresectable or partially resectable glioblastoma: OLA-TMZ-RTE-01 trial protocol. *BMC Cancer* 2019; 19(1): 198, https://doi.org/10.1186/s12885–019–5413-y.

12. Herrlinger U., Tzaridis T., Mack F., Steinbach J.P., Schlegel U., Sabel M., Hau P., Kortmann R.D., Krex D., Grauer O., Goldbrunner R., Schnell O., Bähr O., Uhl M., Seidel C., Tabatabai G., Kowalski T., Ringel F., Schmidt-Graf F., Suchorska B., Brehmer S., Weyerbrock A., Renovanz M., Bullinger L., Galldiks N., Vajkoczy P., Misch M., Vatter H., Stuplich M., Schäfer N., Kebir S., Weller J., Schaub C., Stummer W., Tonn J.C., Simon M., Keil V.C., Nelles M., Urbach H., Coenen M., Wick W., Weller M., Fimmers R., Schmid M., Hattingen E., Pietsch T., Coch C., Glas M. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10172): 678–688, https://doi.org/10.1016/s0140–6736(18)31791–4.

13. Weller M., Le Rhun E. How did lomustine become standard of care in recurrent glioblastoma? *Cancer Treat Rev* 2020; 87: 102029, https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102029.

14. Taslimi S., Ye V.C., Wen P.Y., Zadeh G. Lessons learned from contemporary glioblastoma randomized clinical trials through systematic review and network meta-analysis: part 2 recurrent glioblastoma. *Neurooncol Adv* 2021; 3(1): vdab029, https://doi.org/10.1093/noajnl/vdab029.

15. Berendsen S., Broekman M., Seute T., Snijders T., van Es C., de Vos F., Regli L., Robe P. Valproic acid for the treatment of malignant gliomas: review of the preclinical rationale and published clinical results. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21(9): 1391–1415, https://doi.org/10.1517/13543784.2012.694425.

16. Krauze A.V., Myrehaug S.D., Chang M.G., Holdford D.J., Smith S., Shih J., Tofilon P.J., Fine H.A., Camphausen K. A phase 2 study of concurrent radiation therapy, temozolomide, and the histone deacetylase inhibitor valproic acid for patients with glioblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92(5): 986–992, https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2015.04.038.

17. Lu V.M., Texakalidis P., McDonald K.L., Mekary R.A., Smith T.R. The survival effect of valproic acid in glioblastoma and its current trend: a systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg* 2018; 174: 149–155, https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.09.019.

18. Pinheiro R., Braga C., Santos G., Bronze M.R., Perry M.J., Moreira R., Brites D., Falcão A.S. Targeting gliomas: can a new alkylating hybrid compound make a difference? *ACS Chem Neurosci* 2017; 8(1): 50–59, https://doi.org/10.1021/acschemneuro.6b00169.

19. Braga C., Vaz A.R., Oliveira M.C., Matilde Marques M., Moreira R., Brites D., Perry M.J. Targeting gliomas with triazene-based hybrids: structure-activity relationship, mechanistic study and stability. *Eur J Med Chem* 2019; 172: 16–25, https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.048.

20. Shlapakova T.I., Kostin R.K., Tyagunova E.E. Reactive oxygen species: participation in cellular processes and progression of pathology. *Russ J Bioorg Chem* 2020; 46(5): 657–674, https://doi.org/10.1134/s1068162020050222.

21. Barani I.J., Larson D.A. Radiation therapy of glioblastoma. *Cancer Treat Res* 2015; 163: 49–73, https://doi.org/10.1007/978–3–319–12048–5_4.

22. Hingorani M., Colley W.P., Dixit S., Beavis A.M. Hypofrac-

tionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future? *Br J Radiol* 2012; 85(1017): e770-e781, https://doi.org/10.1259/bjr/83827377.

23. Shah J.L., Li G., Shaffer J.L., Azoulay M.I., Gibbs I.C., Nagpal S., Soltys S.G. Stereotactic radiosurgery and hypofractionated radiotherapy for glioblastoma. *Neurosurgery* 2018; 82(1): 24–34, https://doi.org/10.1093/neuros/nyx115.

24. Waters J.D., Rose B., Gonda D.D., Scanderbeg D.J., Russell M., Alksne J.F., Murphy K., Carter B.S., Lawson J., Chen C.C. Immediate post-operative brachytherapy prior to irradiation and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *J Neurooncol* 2013; 113(3): 467–477, https://doi.org/10.1007/s11060–013–1139-x.

25. Kickingereder P., Hamisch C., Suchorska B., Galldiks N., Visser-Vandewalle V., Goldbrunner R., Kocher M., Treuer H., Voges J., Ruge M.I. Low-dose rate stereotactic iodine-125 brachytherapy for the treatment of inoperable primary and recurrent glioblastoma: single-center experience with 201 cases. *J Neurooncol* 2014; 120(3): 615–623, https://doi.org/10.1007/s11060–014–1595-y.

26. Chatzikonstantinou G., Ulrich P., Archavlis E., Zamboglou N., Strouthos I., Zoga E., Baltas D., Tselis N. Interstitial high-dose-rate brachytherapy in the primary treatment of inoperable glioblastoma multiforme. *J Contemp Brachytherapy* 2019; 11(3): 215–220, https://doi.org/10.5114/jcb.2019.85722.

27. Schwartz C., Romagna A., Thon N., Niyazi M., Watson J., Belka C., Tonn J.C., Kreth F.W., Nachbichler S.B. Outcome and toxicity profile of salvage low-dose-rate iodine-125 stereotactic brachytherapy in recurrent high-grade gliomas. *Acta Neurochir (Wien)* 2015; 157(10): 1757–1764, https://doi.org/10.1007/s00701–015–2550–1.

28. Chatzikonstantinou G., Zamboglou N., Archavlis E., Strouthos I., Zoga E., Milickovic N., Hilaris B., Baltas D., Rödel C., Tselis N. CT-guided interstitial HDR-brachytherapy for recurrent glioblastoma multiforme: a 20-year single-institute experience. *Strahlenther Onkol* 2018; 194(12): 1171–1179, https://doi.org/10.1007/s00066–018–1358–3.

29. Morris S.L., Zhu P., Rao M., Martir M., Zhu J.J., Hsu S., Ballester L.Y., Day A.L., Tandon N., Kim D.H., Shepard S., Blanco A., Esquenazi Y. Gamma knife stereotactic radiosurgery in combination with bevacizumab for recurrent glioblastoma. *World Neurosurg* 2019; 127: e523-e533, https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.03.193.

30. Cuneo K.C., Vredenburgh J.J., Sampson J.H., Reardon D.A., Desjardins A., Peters K.B., Friedman H.S., Willett C.G., Kirkpatrick J.P. Safety and efficacy of stereotactic radiosurgery and adjuvant bevacizumab in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82(5): 2018–2024, https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2010.12.074.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.Е. Тягунова, студент Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

А.С. Захаров, студент ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова;

Р.К. Костин, студент ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Т.И. Шлапакова, к.м.н., доцент кафедры биологической химии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Т.Е. Тягунова, врач ООО «Классный доктор», Касимов;

Ю.А. Захарова, врач ГБУ РО «Городская клиническая поликлиника № 6», Рязань;

Д.А. Малюгин, студент ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко.

Для контактов: Тягунова Екатерина Евгеньевна,
e-mail: katerina.tyagunova@yandex.ru

СОЦИАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ

ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ИЗБЫТОЧНОЙ СМЕРТНОСТИ НАСЕЛЕНИЯ В РЕГИОНАХ РФ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

УДК 614.442:314.02/612.67
3.2.2 — эпидемиология; 3.2.3 — общественное здоровье и организация здравоохранения, социология и история медицины

А. И. Блох[1, 2], О. А. Пасечник[1, 2], Е. И. Кравченко[3], А. О. Фетисов[3], Т. М. Обухова[2]

[1]ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, Омск;

[2]ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск;

[3]ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства», Красноярск

Цель исследования: оценка показателей избыточной смертности в период пандемии COVID-19 в регионах России и их связи с показателями, характеризующими организацию здравоохранения регионов.

Материалы и методы. Использованы данные официальной статистики о количестве случаев заболеваний и смерти больных новой коронавирусной инфекцией в России, за период 1.04.2020–31.03.2021. Было рассчитано ожидаемое количество зарегистрированных смертей в каждом субъекте РФ за базовый период 2015–2019 гг. Разработаны три группы моделей для оценки взаимосвязи между избыточной смертностью и заболеваемостью населения, а также доступностью и качеством медицинской помощи в субъектах РФ.

Результаты. Избыточная смертность в РФ составила 496.508 случаев, что на 28,3% больше ожидаемых значений. Непосредственно связаны с новой коронавирусной инфекцией 8,3% смертей (186.887 случаев), в том числе в 140.479 случаях COVID-19 был основной причиной смерти, подтвержденной идентификацией вируса SARS-CoV-2. Медиана избыточной смертности по субъектам РФ за исследованный период составляла 206,6 случая на 100 тыс. населения, в то время как медиана смертности, ассоциированной с COVID-19, за тот же период составила 55,3 случая на 100 тыс. Доля избыточной смертности колебалась в широких пределах: от 22,9% в г. Санкт-Петербурге до 97,9% в Республике Башкортостан. Установлены значимые связи уровня избыточной смертности на 100 тыс. населения и обеспеченности врачами-инфекционистами на 10 тыс. населения и инфекционными койками на 10 тыс. населения, а также обеспеченности врачами на 10 тыс. населения.

Заключение. По итогам исследования получены данные, свидетельствующие об увеличении смертности населения в период пандемии COVID-19 в различных регионах РФ, причем 91,7% избыточных смертей в РФ не были непосредственно связаны с заболеванием новой коронавирусной инфекцией. Недостаточная ресурсная обеспеченность ряда региональных систем здравоохранения, вынужденная перегрузка и изменение приоритетов привели к ухудшению здоровья населения, росту смертности и неблагоприятных исходов заболеваний.

Ключевые слова: заболеваемость; смертность; избыточная смертность; COVID-19; пандемия.

APPROACHES TO EXCESS MORTALITY IN THE REGIONS OF THE RUSSIAN FEDERATION DURING THE COVID-19 PANDEMIC

A. I. Blokh[1, 2], O. A. Pasechnik[1, 2], E. I. Kravchenko[3], A. O. Fetisov[3], T. M. Obukhova[2]

[1]Omsk Research Institute of Natural Focal Infections, Omsk;

[2]Omsk State Medical University, Omsk;

[3]Siberian Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency, Krasnoyarsk

The aim of the study: to assess the indicators of excess mortality during the COVID-19 pandemic in the regions of Russia and their relationship with the indicators characterizing the regional health care management.

Materials and methods. The data of official statistics on the number of cases of diseases and deaths of patients with a new coronavirus infection in Russia within the period 1.04.2020–31.03.2021 were used. The expected number of registered deaths in each subject of the Russian Federation for the base period 2015–2019 was calculated. Three groups of models have been developed to assess the relationship between excess mortality rate and morbidity rate of the population, as well as the availability and quality of medical care in the subjects of the Russian Federation.

Results. Excess mortality rate in the Russian Federation was up to 496,508 cases, that is 28.3% more than expected values. 8.3% of deaths (186,887 cases) are directly related to the new coronavirus infection, including in 140,479 cases COVID-19 was the main cause of death confirmed by the identification of the SARS-CoV-2 virus. The median excess mortality rate in the subjects of the Russian Federation for the studied period was 206.6 cases per 100 thousand population, while the median mortality rate associated with COVID-19 for the same period was 55.3 cases per 100 thousand. The proportion of excess mortality rate varied widely: from 22.9% in St. Petersburg to 97.9% in the Republic of Bashkortostan. Significant links have been established between the rate of excess mortality per 100 thousand population and the provision of infectious diseases: doctors per 10 thousand of population and infectious disease beds per 10 thousand of population, as well as the provision of doctors per 10 thousand of population.

Conclusion. According to the results of the study, the data were obtained indicating an increase in mortality rate during the COVID-19 pandemic in various regions of the Russian Federation, and 91.7% of excess deaths in the Russian Federation were not directly related to the disease of a new coronavirus infection. Insufficient resource provision of a number of regional health systems, forced overload and changing priorities led to a deterioration in providing public health, an increase in mortality and adverse disease outcomes.

Key words: morbidity; mortality; excess mortality; COVID-19; pandemic.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции поставила перед профессиональным медицинским сообществом целый ряд прикладных вопросов, связанных не только с противоэпидемической готовностью в чрезвычайной ситуации или предупреждением подобных ей в будущем, но со всесторонней оценкой влияния пандемии на состояние общественного здоровья в популяции [1–3]. Оперативная оценка влияния пандемии на конкретные популяции тесно связана с характеристикой эффективности противоэпидемических мероприятий, проводимых в условиях неравномерного распределения и недостатка медицинских кадров, основных фондов и расходных материалов на фоне неоднородных и меняющихся подходов к выявлению и статистическому учету случаев заболевания и смертей от соответствующих причин [3].

Интегральным показателем, характеризующим как тяжесть течения заболевания, так и организацию медицинской помощи, ее качество и доступность населению, является смертность, представляющая собой общепопуляционный показатель отношения числа умерших за анализируемый период (от всех причин или определенной причины смерти) к среднегодовой численности населения исследуемого региона, исчисляемого в некоторых случаях на 100 тысяч населения [4, 5].

В периоды воздействия на популяцию неблагоприятных факторов различной природы (например, климатических — аномальная жара или холод, биологических — распространение новых или возвращающихся патогенов) могут появляться дополнительные смерти, прямо или косвенно с этим воздействием связанные. По чисто регистрационным причинам эти дополнительные смерти могут быть неточно или вовсе ошибочно классифицированы, что делает менее точным анализ смертности от определенной причины. В связи с этим для описания превышения фактически зарегистрированного количества умерших от всех причин за определенный период в определенной популяции над ожидаемым количеством за тот же период в той же популяции используется показатель «избыточная смертность» [1, 6, 7].

Цель данного исследования — оценка показателей избыточной смертности в период пандемии COVID-19 в регионах России и их связи с показате-

лями, характеризующими организацию здравоохранения регионов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследования послужили данные официальной статистики о количестве зарегистрированных случаев COVID-19 (по состоянию на 01.01.2021 и на 01.04.2021), о количестве умерших с установленным диагнозом коронавирусной инфекции (за период с апреля 2020 г. по март 2021 г.), размещенные на сайте Федеральной службы государственной статистики (https://rosstat.gov.ru/), интернет-ресурсе официальной информации о коронавирусе в России (https://стопкоронавирус.рф).

Сведения о численности населения регионов РФ (по состоянию на 1 января 2020 г. и на 1 января 2021 г.), о количестве зарегистрированных смертей по регионам РФ (за период с января 2015-го по март 2021 г.), показатели качества и доступности медицинской помощи в регионах России (количество больничных коек в медицинских организациях, в том числе инфекционного профиля, количество врачей, в том числе врачей-инфекционистов за период 2015–2019 гг.) получены из Единой межведомственной информационно-статистической системы, ЕМИСС (https://fedstat.ru/).

Совокупное влияние пандемии COVID-19 на популяцию РФ в региональном разрезе оценивалось на основе избыточной смертности.

Ожидаемое количество зарегистрированных смертей в каждом регионе оценивалось по данным официальной статистики за базовый период 2015–2019 гг. следующим образом. Для построения модели проводили декомпозицию временного ряда на линейный трендовый и синусоидальный периодический (сезонный) компоненты [2, 8]. Линейный трендовый компонент моделировался с помощью простой линейной регрессии для учета многолетних тенденций изменения количества умерших в регионе, тогда как периодический (сезонный) компонент моделировался с помощью линейной регрессии с синусоидальной функцией с периодом 12 для учета систематически повторяющихся в течение года подъемов и спадов заболеваемости. В итоге для каждого региона получали модель вида:

$$d = [ax + b] + \left[n * \sin\left(\frac{2\pi t}{12}\right) + m * cos\left(\frac{2\pi t}{12}\right) + c\right] + \varepsilon,$$

где d — количество умерших в регионе в определенном месяце, абсолютные значения;

$ax + b$ — линейный трендовый компонент;

$$n * \sin\left(\frac{2\pi t}{12}\right) + m * cos\left(\frac{2\pi t}{12}\right) + c$$

— периодический (сезонный) компонент;

ε — случайные колебания.

Полученные модели использовали для вычисления ожидаемого количества умерших по регионам за пределами базового периода (на апрель 2020-го — март 2021 г.).

Разница между фактически зарегистрированным количеством и ожидаемым на основе соответствующей модели считалась избыточной смертностью. Для обеспечения межрегиональной сопоставимости оценок избыточной смертности были рассчитаны P-оценки по формуле [2, 6]:

$$P = \frac{\text{Фактическая смертность} - \text{Ожидаемая смертность}}{\text{Ожидаемая смертность}}$$

Следуя рекомендациям ВОЗ по определению и учету смертей вследствие COVID-19, непосредственно связанными с COVID-19 мы считали смерти, для которых [4]:

1) основная причина смерти — COVID-19, вирус идентифицирован;

2) основная причина, возможно, COVID-19, вирус не идентифицирован;

3) COVID-19 не является основной причиной смерти, но оказал существенное влияние на развитие смертельных осложнений заболевания.

Те смертельные случаи, для которых COVID-19 не является основной причиной летального исхода и не оказал существенного влияния на развитие смертельных осложнений заболевания, мы считали непосредственно не связанными с COVID-19.

Были разработаны три группы моделей для оценки взаимосвязи между избыточной смертностью (зависимые переменные: P-оценка; избыточная смертность, непосредственно не связанная с COVID-19, на 100 тыс. населения) и заболеваемостью, доступностью и качеством медицинской помощи (независимые переменные: заболеваемость COVID-19 на 100 тыс. населения; обеспеченность врачами, работающими в государственных и муниципальных медицинских организациях (врачей на 10 тыс. населения); обеспеченность врачами-инфекционистами, работающими в государственных и муниципальных медицинских организациях (врачей на 10 тыс. населения); обеспеченность населения больничными койками на 10 тыс. населения; обеспеченность населения больничными койками инфекционного профиля на 10 тыс. населения).

Поскольку анализируемый период не соответствовал календарному году, а сведения о численности населения в межпереписной период получали по состоянию на 1 января соответствующего года, для вычисления показателей заболеваемости, смертности, избыточной смертности на 100 тыс. населения был использован следующий подход. Показатель за изученный период вычислялся как взвешенная сумма показателей за две его части, приходящиеся на 2020 и 2021 гг. соответственно; «вес» каждой части был

пропорционален количеству месяцев (т.е. ¾ для 2020 г. и ¼ для 2021 г.); численность населения в знаменателе для каждой части взята по состоянию на 1 января соответствующего года.

Показатели доступности медицинской помощи рассчитывались общепринятым методом. Для исключения мультиколлинеарности все переменные подвергались корреляционному анализу с применением коэффициента корреляции Кендалла (τ).

Для обработки данных использовался язык статистического программирования R и графический интерфейс R-studio. Все использованные в исследовании показатели описаны с помощью медианного значения, первого и третьего квартилей — Me [Q1; Q3]. При оценке распределений количественных данных выбросом считались значения, отстоящие более чем на 1,5 межквартильных размаха от медианы.

Для всех случаев проверки статистических гипотез критический уровень значимости считался p≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За анализируемый период с 1 апреля 2020 г. по 31 марта 2021 г. в Российской Федерации было зарегистрировано 2.248.246 случаев смерти от всех причин.

Вместе с тем смоделированная ожидаемая смертность в указанный период составляла бы 1.751.737,2 случая со среднемесячным значением 154.202 случая, с минимальным количеством случаев в сентябре (144.254 случая) и максимальным в январе (172.438 случаев) (рис. 1). Таким образом, избыточная смертность в РФ составила 496.508 смертей, что на 28,3% больше, чем ожидалось.

Из 496.508 избыточных смертей 186.887 случаев (8,3%) были непосредственно связаны с COVID-19, в том числе в 140.479 случаях COVID-19 был основной причиной смерти, подтвержденной идентификацией вируса SARS-CoV-2, в 26.717 случаях, возможно, COVID-19 стал основной причиной смерти, хотя вирус не был идентифицирован. В 19.691 случае COVID-19 не являлся основной причиной смерти, но оказал существенное влияние на развитие смертельных осложнений заболевания. Таким образом, 91,7% избыточных смертей в РФ не были непосредственно связаны с заболеванием новой коронавирусной инфекцией (n=2.061.359).

В РФ за период 2015–2019 гг. наблюдалась тенденция к снижению общей смертности населения (с 1.911.413 случаев в 2015 г. до 1.800.677 случаев в 2019 г.), внутригодовая динамика показателя общей смертности характеризовалась сезонными колебаниями с увеличением абсолютных значений в период с октября по февраль. В течение анализируемого периода 2020–2021 гг. наблюдалось значительное превышение среднемноголетнего показателя смертности, выраженный подъем смертности пришелся на период с августа по декабрь 2020 г. (рис. 2).

Было установлено, что медиана избыточной смертности по регионам России за исследованный период составляла 206,6 случая (155,0; 235,7) на 100 тыс. на-

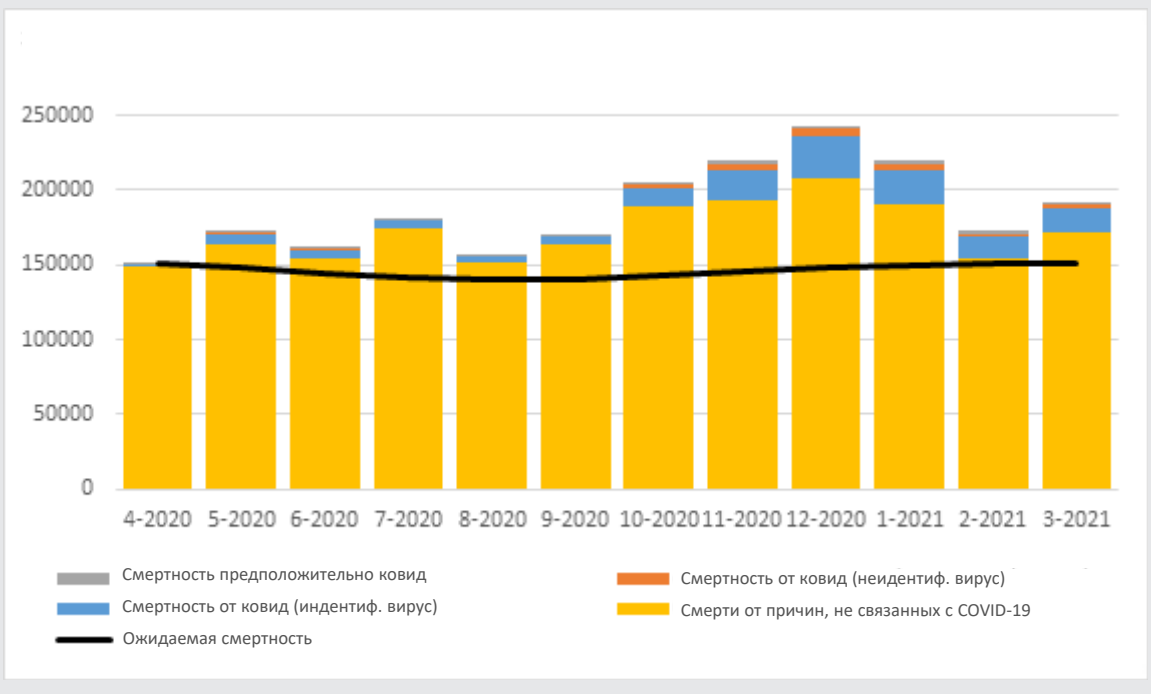


Рис. 1. Динамика помесячной смертности населения России от причин, связанных и не связанных с COVID-19, за исследуемый период (апрель 2020-го — март 2021 г.)

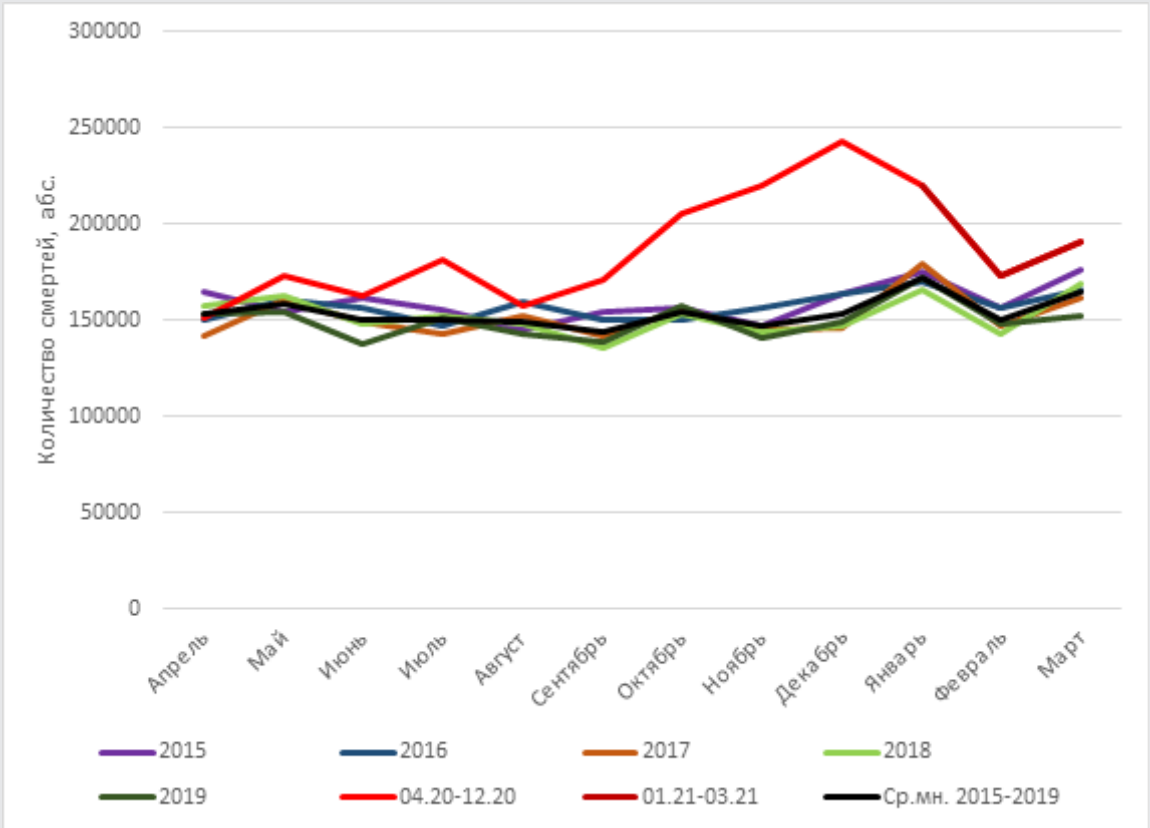


Рис. 2. Смертность населения РФ по месяцам за период 2015–2021 гг. (черная линия — среднемноголетнее значение за период 2015–2019 гг., красная линия — фактическая смертность за апрель 2020 г. — март 2021 г.)

Таблица 1

Регионы с наиболее и наименее выраженным ростом смертности в период с апреля 2020 г. по март 2021 г.

Ранг	Регион	P-индекс, %	Ранг	Регион	P-индекс, %
1	Чеченская Республика	52,35	71	Республика Коми	21,47
2	Республика Дагестан	45,57	72	Республика Алтай	21,25
3	Ямало-Ненецкий автономный округ	42,48	73	г. Севастополь	21,02
4	Республика Ингушетия	39,16	74	Иркутская область	20,93
5	Липецкая область	37,53	75	Сахалинская область	20,27
6	Республика Мордовия	37,37	76	Приморский край	19,80
7	Самарская область	36,16	77	Вологодская область	19,36
8	г. Санкт-Петербург	35,59	78	Республика Хакасия	19,08
9	Кабардино-Балкарская Республика	35,05	79	Забайкальский край	19,01
10	Оренбургская область	33,99	80	Республика Адыгея	18,71
11	г. Москва	33,92	81	Республика Бурятия	17,60
12	Республика Татарстан	33,90	82	Кемеровская область	17,43
13	Ленинградская область	33,63	83	Ивановская область	16,95
14	Чувашская Республика	33,03	84	Магаданская область	15,09
15	Ханты-Мансийский автономный округ — Югра	32,99	85	Чукотский автономный округ	13,60

селения, в то время как медиана ассоциированной с COVID-19 смертности за тот же период — 55,3 случая (34,5; 75,7) на 100 тыс. населения.

Увеличение смертности по отношению к допандемическому периоду в субъектах РФ за изученный временной отрезок колебалось в широких пределах — от 13,6% в Чукотском автономном округе до 52,4% в Республике Чечня, с медианным значением 26,7% (23,9; 30,9) по всем регионам (табл. 1).

Наиболее выраженное увеличение смертности населения отмечено в таких субъектах РФ, как Республика Чечня, Республика Дагестан, Ямало-Ненецкий автономный округ, Республика Ингушетия, Липецкая область, Республика Мордовия, Самарская область, Санкт-Петербург, Республика Кабардино-Балкария и Оренбургская область.

В меньшей степени возросли показатели смертности в Приморском крае, Волгоградской области, Республике Хакасия, Забайкальском крае, Республике Адыгея, Республике Бурятия, Кемеровской, Ивановской, Магаданской областях и Чукотском автономном округе.

Доля избыточной смертности колебалась в широких пределах: от 22,9% в г. Санкт-Петербурге до 97,9% в Республике Башкортостан. Лишь в двух регионах (г. Санкт-Петербург и г. Москва) этот показатель не превышал 25,0%.

В 11 регионах (Архангельская область, Республика Калмыкия, Московская область, Ивановская область, Камчатский край, Республика Хакасия, Мурманская область, Хабаровский край, Республика Бурятия, Калининградская область, Республика Коми) доля избыточной смертности находилась в пределах 32,3–50,0%.

Была оценена обеспеченность регионов России врачами, работающими в государственных и муниципальных медицинских организациях, и больничными койками — как одним из показателей, характеризующих доступность медицинской помощи населению.

Медиана обеспеченности врачами, работающими в государственных и муниципальных медицинских организациях, в регионах РФ по итогам 2019 г. составила 46,5 врача (42,6; 51,7) на 10 тыс. населения, а врачами-инфекционистами — 0,5 (0,4; 0,6) на 10 тыс. населения (рис. 3).

Обеспеченность больничными койками в регионах РФ по итогам 2019 г. составила 81,5 (76,1; 90,6) на 10 тыс. населения, обеспеченность инфекционными койками — 4,2 (3,4; 4,8) на 10 тыс. населения (см. рис. 3).

Необходимо отметить, что в ряде регионов наблюдались существенные отличия в обеспеченности врачами от медианных значений (так называемые выскакивающие значения). Так, выше средних значений была обеспеченность врачами в Республике Северная Осетия-Алания — 68,2, г. Санкт-Петербурге — 84,9; Чукотском автономном округе — 71,0 на 10 тыс. населения.

Обеспеченность врачами-инфекционистами была

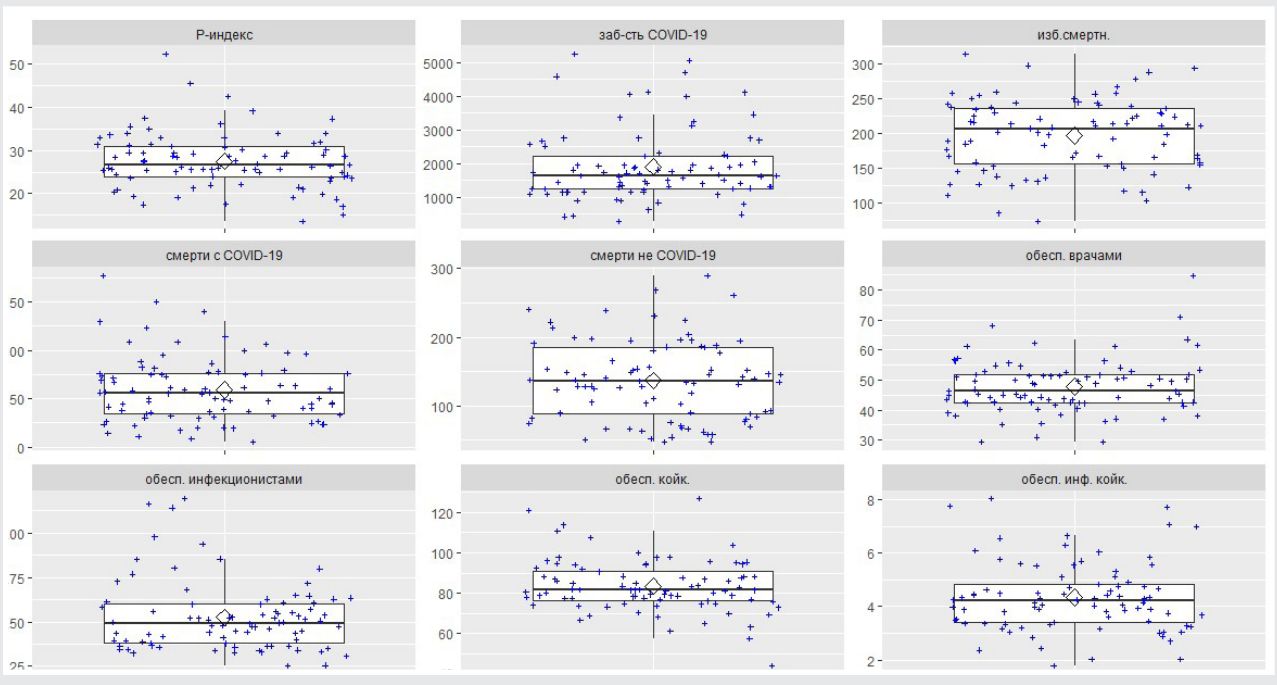


Рис. 3. Описательная статистика переменных, использованных в исследовании

выше в таких регионах, как Магаданская область — 1,1; Республика Северная Осетия-Алания — 1,2; Республика Тыва — 1,0; Чукотский автономный округ — 1,2; Ямало-Ненецкий автономный округ — 0,9 на 10 тыс. населения.

Обеспеченность населения больничными койками выше средних по стране значений отмечена в Еврейской автономной области — 121,2; Сахалинской области — 113,8, Чукотском автономном округе — 126,9 на 10 тыс. населения. В том числе инфекционными койками: в Еврейской автономной области — 7,8; Кабардино-Балкарской Республике — 8,0; Республике Якутия (Саха) — 7,1, г. Севастополе — 7,7, Республике Тыва — 7,0 на 10 тыс. населения.

Корреляционный анализ позволил установить значимую обратную связь Р-индекса и обеспеченности больничными койками на 10 тыс. населения ($\tau = -0{,}25$; $p \le 0{,}001$), обеспеченности инфекционными койками на 10 тыс. населения ($\tau = -0{,}18$; $p \le 0{,}05$).

При этом не было выявлено значимых связей Р-индекса с обеспеченностью врачами на 10 тыс. населения и обеспеченностью врачами-инфекционистами на 10 тыс. населения (рис. 4).

В то же время установлены значимые связи уровня избыточной смертности на 100 тыс. населения и обеспеченности врачами-инфекционистами на 10 тыс. населения ($\tau = -0{,}34$; $p \le 0{,}001$) и инфекционными койками на 10 тыс. населения ($\tau = -0{,}25$; $p \le 0{,}001$), а также обеспеченности врачами на 10 тыс. населения ($\tau = -0{,}16$; $p \le 0{,}05$).

Уровни смертности населения, как общие, так и специальные, считаются наиболее надежными показателями, позволяющими оценить исходы заболеваний и последствия чрезвычайных ситуаций [4, 6]. Так, регистрируемая заболеваемость COVID-19, в отличие от смертности, зависит не только от фактической ситуации, но и от количества и качества выполняемых диагностических исследований, политики назначения тестов (например, если вводится двухэтапное тестирование, то уменьшается общая чувствительность системы тестов и, как следствие, занижается количество заболевших), от стандартного определения случая и многих других факторов [1, 2]. Очевидно, что, сравнивая заболеваемость в двух популяциях с разным охватом тестированием, можно прийти к ошибочным выводам о заболеваемости населения, не беря во внимание, что в одной популяции выявление случаев налажено лучше, чем в другой.

Схожая ситуация и со смертностью от определенных причин, например COVID-19: высокие показатели смертности от COVID-19 могут быть следствием крайне широкого определения «ковидной смерти» [1, 2]. Избыточная же смертность основывается на общем количестве смертей от всех причин, что делает ее наиболее устойчивой мерой социально-демографических последствий чрезвычайных ситуаций. При этом избыточная смертность предоставляет интегральную оценку общей ситуации и масштаба последствий.

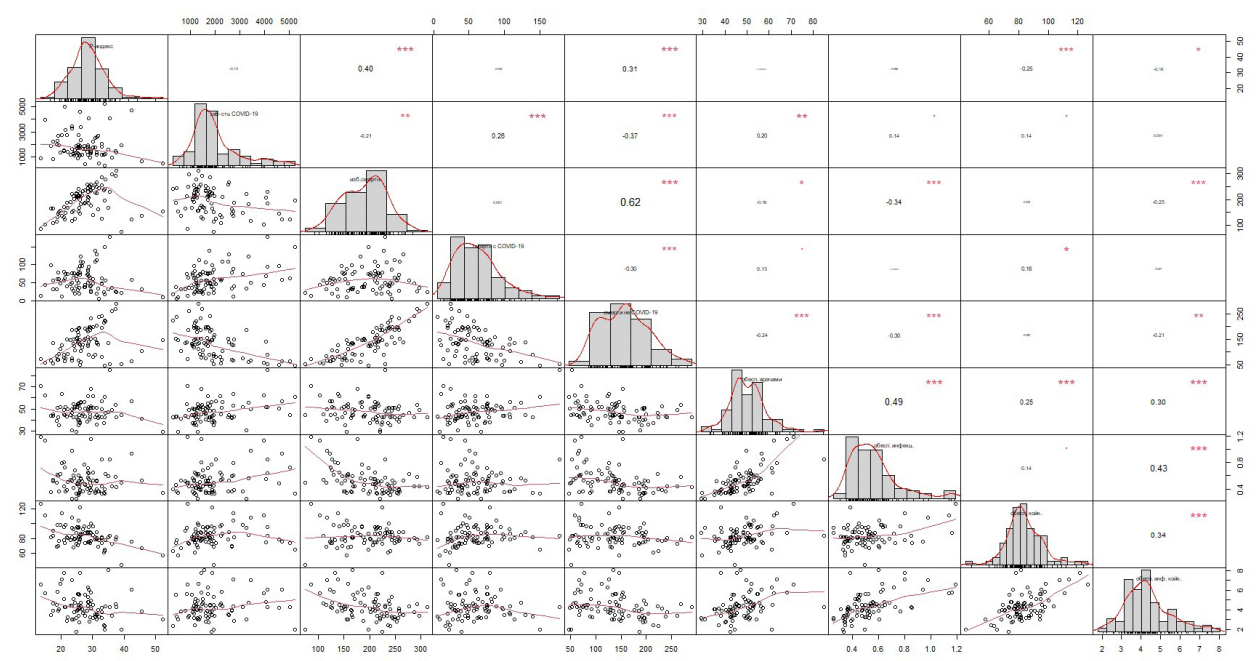


Рис. 4. Корреляционные связи между показателями, используемыми в исследовании:
***** — p≤0,001; ** — p≤0,01; * — p≤0,05; · — p≤0,1; " " — p>0,1.**

В период пандемии новой коронавирусной инфекции глобальный экономический спад, социальная изоляция, ограничения передвижения людей, перегрузка систем здравоохранения, изменение приоритетов использования имеющихся у медицины возможностей приводят к ухудшению состояния здоровья людей, в том числе со смертельным исходом [1, 2, 5].

Ожидалось, что пандемия COVID-19 вызовет рост смертности населения в ближайший период, как напрямую связанной с тяжестью течения новой коронавирусной инфекции, отсутствием эффективных методов лечения и профилактики на начальном этапе пандемии, так и косвенно связанной с COVID-19 — от острых неинфекционных, злокачественных, обострения хронических заболеваний, хронических инфекций (туберкулеза, ВИЧ-инфекции), в результате временной разбалансировки системы здравоохранения, невозможности своевременного оказания стационарной медицинской помощи из-за позднего обращения населения за медицинской помощью, перепрофилирования отделений стационаров, отсрочки или отмены плановых медицинских процедур, отмены плановой диагностической и лечебной помощи или отсрочки программ скрининга и лечения злокачественных новообразований, срыв программ вакцинации и пр. [2, 5, 7, 9].

Выявленные в настоящем исследовании значимые обратные корреляционные связи между показателями избыточной смертности и показателями доступности медицинской помощи объяснимы: чем меньше в регионе больничных коек или медицинских кадров, тем сложнее было организовать борьбу с пандемией и тем тяжелее ее последствия.

В то же время большинство связей хотя и высоко значимы, но лишь средней силы или слабые, что указывает на несомненный вклад изученных показателей доступности медицинской помощи в формирование избыточной смертности. Но вклад этот нельзя назвать определяющим: существуют и другие причины, формирующие в отдельных регионах более высокую избыточную смертность, например, численность и демографическая структура населения [6, 7].

В глобальном плане Всемирная организация здравоохранения оценила масштабы перегрузки здравоохранения, повлекшие за собой значительное сокращение плановой медицинской помощи населению в период пандемии: 42% стран столкнулись с перебоями в оказании населению услуг по лечению онкологических заболеваний, 49% — по диагностике и лечению диабета, 31% стран — по лечению сердечно-сосудистых заболеваний [1].

В Нидерландах в 2021 г. на 25% сократилось количество диагностированного рака, в Италии 68% умерших пациентов страдали гипертонией, 31% — сахарным диабетом 2-го типа, в Индии на 30% упал объем оказанной медицинской помощи сельскому населению с острым сердечным приступом, в Мексике в 2,31 раза чаще регистрировалась смертность у лиц с хроническими заболеваниями почек. В мире в 2020 г. 23 миллиона детей пропустили плановую вакцинацию против основных инфекционных заболеваний [10].

Оценка избыточной смертности, используемой наряду со смертностью от конкретных причин, может быть полезна для мониторинга тенденций внутри страны и между отдельными ее регионами, для характеристики эффективности ответных мер в отношении пандемии, а также в целях информирования национальной и региональной систем управления здравоохранением.

Для лучшего понимания факторов, приводящих к избыточной смертности во время пандемии COVID-19, необходимы дальнейшие исследования на уровне регионов в разные временные периоды, с учетом оценки возможности регионального здравоохранения и потребности в оказании различных видов, профиле и объеме медицинской помощи населению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использование описанных подходов к оценке избыточной смертности в РФ в период пандемии COVID-19 с апреля 2020 г. по март 2021 г. позволило определить долю избыточных смертей — она составила 28,3%, или 496.508 случаев. Непосредственно с COVID-19 связано 8,3% смертей, или 186.887 случаев, медиана смертности, ассоциированной с COVID-19, за тот же период составила 55,3 случая (34,5; 75,7) на 100 тыс. населения и значимо различалась по регионам страны. Доля избыточной смертности колебалась в широких пределах: от 22,9% в г. Санкт-Петербурге до 97,9% в Республике Башкортостан.

Установлены значимые связи уровня избыточной смертности в регионах РФ и обеспеченности врачами, в том числе врачами-инфекционистами и инфекционными койками.

Полученные результаты могут оказать влияние на выработку более эффективной региональной политики общественного здравоохранения и снижения предотвратимых случаев смерти среди населения.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось каким-либо источником, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Beaney T., Clarke J.M., Jain V., Golestaneh A.K., Lyons G., Salman D., Majeed A. Excess mortality: the gold standard in measuring the impact of COVID-19 worldwide? *J R Soc Med* 2020; 113(9): 329–334, https://doi.org/10.1177/0141076820956802.

2. Aron J., Muellbauer J. *A pandemic primer on excess mortality statistics and their comparability across countries*. 2020. URL: https://ourworldindata.org/covid-excess-mortality#licence.

3. Кутырев В.В., Попова А.Ю., Смоленский В.Ю., Ежлова Е.Б., Демина Ю.В., Сафронов В.А., Карнаухов И.Г., Иванова А.В., Щербакова С.А. Эпидемиологические особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Сообщение 1: Модели реализации профилактических и противоэпидемических мероприятий. *Проблемы особо опасных инфекций* 2020; 1: 6–13, https://doi.org/10.21055/0370–1069–2020–1–6–13. Kutyrev V.V., Popova A.Yu., Smolensky V.Yu., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Safronov V.A., Karnaukhov I.G., Ivanova A.V., Shcherbakova S.A. Epidemiological features of new coronavirus infection (COVID-19). Communication 1: Modes of implementation of preventive and anti-epidemic measures. *Problemy osobo opasnykh infektsii* 2020; 1: 6–13, https://doi.org/10.21055/0370–1069–2020–1–6–13.

4. World Health Organization. *International guidelines for certification and classification (coding) of COVID-19 as cause of death*. 2020. URL: https://www.who.int/classifications/icd/Guidelines_Cause_of_Death_COVID-19.pdf.

5. Драпкина О.М., Самородская И.В., Какорина Е.П., Перхов В.И. Методы и проблемы нозологического анализа смертности в период пандемии COVID-19. *Национальное здравоохранение* 2021; 2(1): 51–58, https://doi.org/10.47093/2713–069X.2021.2.1.51–58. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Kakorina E.P., Perkhov V.I. Methods and problems of the nosological analysis of mortality in the period of COVID-19 pandemic. *Natsional'noe zdravookhranenie* 2021; 2(1): 51–58, https://doi.org/10.47093/2713–069X.2021.2.1.51–58.

6. Кашепов А.В. Ковидный мультипликатор смертности или новый методический подход к анализу избыточной смертности населения в 2020–2021 гг. *Социально-трудовые исследования* 2021; 3: 54–64, https://doi.org/10.34022/2658–3712–2021–44–3–54–64. Kashepov A.V. Covid mortality multiplier and a new methodological approach to the analysis of excess mortality in 2020–2021. *Sotsial'no-trudovye issledovaniya* 2021; 3: 54–64, https://doi.org/10.34022/2658–3712–2021–44–3–54–64.

7. Woolf S.H., Chapman D.A., Sabo R.T., Weinberger D.M., Hill L., Taylor D. Excess deaths from COVID-19 and other causes, March–July 2020. *JAMA* 2020; 324(15): 1562–1564, https://doi.org/10.1001/jama.2020.19545.

8. Stolwijk A.M., Straatman H., Zielhuis G.A. Studying seasonality by using sine and cosine functions in regression analysis. *J Epidemiol Community Health* 1999; 53(4): 235–238, https://doi.org/10.1136/jech.53.4.235.

9. Vieira A., Peixoto V.R., Aguiar P., Abrantes A. Rapid estimation of excess mortality during the COVID-19 pandemic in Portugal — beyond reported deaths. *J Epidemiol Glob Health* 2020; 10(3): 209–213, https://doi.org/10.2991/jegh.k.200628.001.

10. World Health Organization. *Preliminary results assessment of noncommunicable diseases service disruption during the COVID-19 pandemic*. URL: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/ncds/ncd-surveillance/ncd-rapid-assessment-covid-19–2021.pdf?sfvrsn=461793ac_1&download=true.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

А.И. Блох, к.м.н., старший научный сотрудник ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, ассистент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России;

О.А. Пасечник, д.м.н., главный научный сотрудник ФБУН «Омский НИИ природно-очаговых инфекций» Роспотребнадзора, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России;

Е.И. Кравченко, директор по эпидемиологической работе ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»;

А.О. Фетисов, главный врач ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства»;

Т.М. Обухова, д.м.н., профессор кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Пасечник Оксана Александровна,
e-mail: opasechnik@mail.ru

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

УКУШЕННЫЕ РАНЫ ЛИЦА У ДЕТЕЙ: ЭТИОЛОГИЯ, КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА, ЛЕЧЕНИЕ

УДК 616.742–001.5–053.5
3.1.11 — детская хирургия
Поступила 22.12.2021

И. Ю. Карпова[1], О. А. Слесарева[2], И. А. Глявина[2], С. А. Паршикова[3], Т. А. Медведева[2]

[1]ФГОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород;

[2]ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница», Нижний Новгород;

[3]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

На базе отделения челюстно-лицевой хирургии Нижегородской областной детской клинической больницы с 2015 по 2021 г. пролечено 955 детей с ранами лица. Сроки госпитализации варьировали от 1–2 ч до 1,5 сут.

При госпитализации состояние пациентов расценивали как тяжелое или средней степени тяжести. Раневые дефекты чаще локализовались в области щек — 248 (26%), губ — 220 (23%), периорбитальных областей — 76 (8%). В микробном пейзаже посева из ран превалировал *Staphylococcus aureus* (44%).

После предоперационной подготовки пациентам осуществляли первичную хирургическую обработку ран, в том числе с одномоментной пластикой дефекта местными тканями. В двух случаях повреждения кожи закрывали свободным кожным аутотрансплантатом через неделю от момента госпитализации. В 99% случаев применялись антибактериальные препараты, по показаниям — симптоматическая терапия. Проводили комплексную антирабическую профилактику или лечение. Нагноения развились у 668 больных (70%). Все дети были выписаны в удовлетворительном состоянии, средний койко-день составил 15,2±3,4.

Таким образом, травмы лица у детей являются частой и сложной патологией, требующей родительского контроля и ответственного отношения к содержанию животных.

Ключевые слова: укусы животных; раны лица; дети.

BITTEN WOUNDS OF THE FACE IN CHILDREN: ETIOLOGY, CLINICAL PICTURE, TREATMENT

I. Yu. Karpova[1], O. A. Slesareva[2], I. A. Glyavina[2], S. A. Parshikova[3], T. A. Medvedeva[2]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod;

[2]Nizhny Novgorod Regional Children's Hospital, Nizhny Novgorod;

[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

On the basis of the Department of Maxillofacial Surgery of the Nizhny Novgorod Regional Children's Clinical Hospital, 955 children with facial wounds were treated from 2015 to 2021. The terms of hospitalization varied from 1–2 hours to 1.5 days.

During hospitalization, the condition of the patients was considered as severe or moderate. Wound defects were more often localized in the cheeks — 248 (26%), lips — 220 (23%), periorbital areas — 76 (8%). Staphylococcus aureus prevailed in the microbial culture of the wounds (44%).

After preoperative preparation, patients underwent primary surgical treatment of wounds, including one-stage defect plasty with local tissues. In two cases, skin lesions were closed with a free skin autograft one week after hospitalization. In 99% of cases, antibacterial drugs were used, according to indications, symptomatic therapy. The comprehensive anti-rabies prophylaxis or treatment was conducted. Suppuration developed in 668 patients (70%). All children were discharged being in a satisfactory condition, the average bed day was 15.2±3.4.

Thus, facial injuries in children are a frequent and complex pathology that requires parental control and a responsible attitude to the maintenance of animals.

Key words: animal bites; facial wounds; children.

«Самая занимательная поверхность на земле — это человеческое лицо» (Георг Кристоф Лихтенберг, выдающийся немецкий ученый и публицист).

Любые воздействия, которые искажают облик, безусловно меняют индивидуальный код человека. Раны лица — это серьезная медико-социальная проблема, подходы к решению которой насчитывают не одно столетие. За последние годы в структуре данной патологии отмечается рост количества укушенных ран лица [1].

Сводные данные травматизма в РФ свидетельствуют о том, что укусы животных составляют 2% от всех повреждений, а по результатам исследований ВОЗ в США ежегодно получают эти увечья около 4,5 миллиона человек [2].

Выявлено, что значительная часть травм (41,7%) случается дома, тогда как только 19% случаев повреждений происходят на улице [3].

Проблема ран, приобретенных в результате нападения животных, является малоизученной, так как относительно незначительно количество научных работ и статей. Большинство случаев укусов собак, зафиксированных в разных странах, свидетельствует о глобальности этого явления, а число пострадавших детей и смертельных исходов — о важности данной темы [4].

Нападение животных одинаково часто случается как у мальчиков, так и у девочек, преимущественно в возрасте до 7 лет. По локализации укушенные раны лица у малышей в большинстве наблюдений отмечаются в области губ и щек. Среди животных, нанесших травму, преобладают домашние собаки. Как правило, нападение четвероногих провоцируют сами дети, что свидетельствует об отсутствии навыков общения с питомцами, о недостаточном внимании со стороны родителей, низкой культуре содержания домашних животных, а также об особенностях психологии подрастающего поколения (любопытство, отсутствие чувства страха) [5, 6].

Укушенные раны лица у детей могут сопровождаться анатомическими и функциональными расстройствами. Челюстно-лицевая область у ребенка является особенной, так как постоянно находится в развитии. Она имеет обильное кровоснабжение, что подразумевает хорошие репаративные возможности тканей и быстрое заживление повреждений. Однако в практике наблюдают случаи формирования некрозов, развития гнойных осложнений, образования грубых рубцовых деформаций лица. Поэтому полученные удовлетворительные результаты хирургического лечения могут не устраивать в будущем, что потребует выполнения повторных операций для улучшения эстетики внешнего вида [7, 8].

Таким образом, данная проблема имеет не только медицинский, но и яркий социальный характер и требует пристального внимания и изучения.

Цель исследования — изучить структуру укушенных ран лица у детей, представить клинические случаи.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе отделения челюстно-лицевой хирургии Нижегородской областной детской клинической больницы с 2015 по 2021 г. пролечено 955 детей с ранами лица. Отмечено, что в 2020 г. количество травм выросло на 5% (рис. 1).

Среди госпитализированных было 545 мальчиков

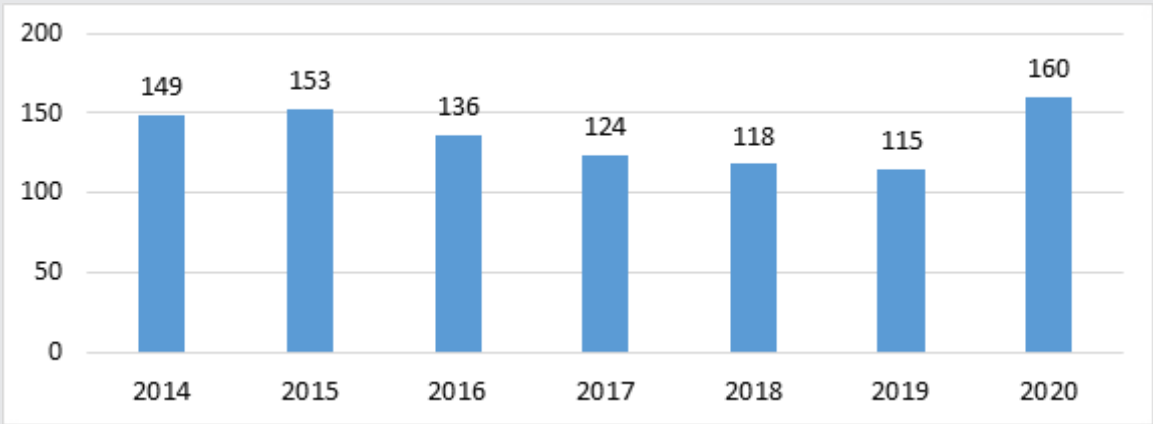


Рис. 1. Динамика количества пациентов с ранами лица

Рис. 2. Структура повреждений лицевой области

(57%), 410 девочек (43%). Пик заболеваемости составил 5,73 года.

Наибольшее число обратившихся с укушенными ранами лица проживали в г. Нижнем Новгороде (58%), из области госпитализированы 42% пострадавших.

Срок от момента травмы до госпитализации в стационар варьировал от 1–2 ч до 1,5 сут.

Традиционно отмечается сезонность при получении травм. Так, в период с мая по сентябрь обратились за помощью в стационар 78% потерпевших, в холодное время года (с октября по апрель) укушенные раны лица диагностированы у 22% пациентов. В группе мальчиков наибольший уровень травматизма отмечен в возрасте 6–9 лет (36%), у девочек — 3–6 лет (27%).

В структуре повреждений превалировали укушенные раны лицевой области (рис. 2).

Раневые дефекты чаще локализовались в области щек (26%), губ (23%), периорбитальных областей (8%), что не противоречит литературным данным. Повреждения нескольких анатомических областей отмечены в 33% случаев.

Для диагностики тяжести повреждений использо-

вали ультразвуковое обследование (*Hitachi Avius*, датчики 8 и 16 МГц), рентгенографию (5–Д-2, 50 кВ, 7 мА; Россия), мультиспиральную компьютерную томографию (*Toshiba Prime Aquilion*, 160 спиралей; Япония), бактериологическое исследование (автоматический анализатор MICRO SCAN WalkAway 96, США).

Статистическую обработку данных проводили на персональном компьютере с ОС Microsoft Windows 10 с помощью пакета «Анализ данных» программы MS Excel. Результаты представляли в виде M±m, где M — среднее арифметическое, m — стандартное отклонение. При проведении расчетов определяли типы данных: качественные и количественные.

Обследование и лечение больных выполняли после получения добровольного информированного согласия родителей (в соответствии со статьями 30, 31, 32, 33 Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан от 2.07.1993 № 5487–1), разрешения этического комитета (№ 13 от 07.07.2021).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При госпитализации состояние пациентов расценивали как тяжелое или средней степени тяжести. Педиатр проводил оценку общего состояния больного: наличие сознания, работу сердечно-сосудистой (ЧСС, пульс), дыхательной (частота дыхания), пищеварительной (рвота, стул) систем. Параллельно осмотру выполняли общий анализ крови, определяли группу крови, резус-фактор.

При исследовании травмированных зон лица выявляли множественность повреждений, определяли количество ран, их размеры, глубину. При необходимости данные по пациенту дополняли инструментальными методами обследования.

В результате бактериологического исследования обнаружено большое разнообразие микробного пейзажа укушенных повреждений. Среди возбудителей выявлены *Staphylococcus aureus* (44%), *Staphylococcus epidermidis* (23%), *Enterococcus* (23%), *Escherichia coli* (10%).

Клинико-диагностические решения при сочетанных травмах принимали коллегиально несколькими специалистами (педиатр, челюстно-лицевой хирург, травматолог, нейрохирург, офтальмолог, оториноларинголог).

Результаты обследования позволяли сделать заключение о дальнейшей лечебной тактике и объеме хирургической коррекции.

После предоперационной подготовки 953 пациентам (99,7%) осуществляли первичную хирургическую обработку ран, в том числе с одномоментной пластикой дефекта местными тканями. У 2 детей повреждения кожи были закрыты свободным кожным аутотрансплантатом через неделю от момента госпитализации. В 99% случаев назначали антибактериальные препараты, по показаниям — симптоматическую терапию. Курс гипербарической оксигенации проводили 2 больным. Выполняли комплексную антирабическую профилактику или лечение. В процессе наблюдения у 1 ребенка лоскут некротизировался, что потребовало формирования свободной кожной пластики; нагноения отмечены у 668 (70%) больных. Все пациенты были выписаны в удовлетворительном состоянии, средний койко-день составил 15,2±3,4.

С целью иллюстрации приводим клинические случаи.

Клинический случай 1

Девочка М., 1 год 11 мес, находилась на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии НОДКБ с 29.07.2021 по 24.08.21.

Основной диагноз: обширная укушенная рана лба, верхней губы справа.

Сопутствующий диагноз: острый ринофарингит, двусторонний катаральный средний отит.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, 1-х родов. Вес при рождении 2850 г. В первые месяцы жизни отмечены гипербилирубинемия, перинатальное поражение ЦНС. Физическое и психоэмоциональное развитие соответствует возрасту. Хронических заболеваний нет, привита по возрасту. Ребенок не организован.

Анамнез заболевания: 29.07.2021 в результате контакта с домашней собакой (немецкая овчарка) ребенок получил укусы в области лба и верхней губы. Животное привито. По месту жительства (Семеновская ЦРБ) выполнена первичная хирургическая обработка раны, начата антирабическая профилактика, после чего ребенок направлен в НОДКБ. Срок госпитализации от момента получения травмы составил 5 ч 20 мин.

При поступлении состояние тяжелое, ребенок заторможен, на вопросы отвечает. Девочка осмотрена педиатром, нейрохирургом, неврологом.

Кожные покровы чистые, бледные. Тоны сердца четкие, ритмичные, ЧСС 127 уд./мин, пульс 124 уд./мин. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧД 31/мин. Отмечается затруднение носового дыхания. Живот мягкий, безболезненный, стул оформленный, мочеиспускание свободное.

Локальный статус: в левой лобно-височной области скальпированная рана 7,0х5,0 см неправильной формы, с кровоточащими краями. От угла рта до носогубного треугольника справа располагается дугообразная рваная рана, размерами 3,5х0,8 см.

С учетом большого размера дефекта одномоментно выполнить кожную пластику невозможно. Проведена перевязка, наложены швы на зону дефекта верхней губы.

В общем анализе крови от 02.08.21: гемоглобин 101 г/л, эритроциты 4,1х10^{12}/л, лейкоциты 10,7х10^{9}/л,

а *б*

Рис. 3. Обширная укушенная рана лба, верхней губы справа: *а* **— вид ребенка при осмотре в ЦРБ;** *б* **— рана под коагуляционным субдермальным некрозом**

а *б*

Рис. 4. Послеоперационное заживление раны: *а* **— зафиксированный аутотрансплантат в области раны;** *б* **— вид кожной «заплатки» через 10 дней**

сегментоядерные 37%, лимфоциты 57%, моноциты 5%, эозинофилы 1%, СОЭ 52 мм/ч.

В процессе наблюдения рана губы зажила первичным натяжением, в зоне лобно-височного локуса сформировался коагуляционный субдермальный некроз (рис. 3).

10.08.2021 — операция некрэктомия с одномоментной свободной кожной пластикой.

Под интубационным наркозом выполнено иссечение нежизнеспособных тканей лба (субдермального коагуляционного некроза) до жизнеспособных. Частично произведена пластика раны в ее медиальной части местными тканями. Наложены швы послойно (ПГА 4/0, моносорб 5/0). С помощью электродерматома Zimmer с правого бедра по передней латеральной поверхности взят расщепленный аутотрансплантат, толщиной 0,4 мм, последний уложен в раневой дефект лба. Кожная «заплатка» зафиксирована непрерывным швом (моносорб 4/0). Контроль на гемостаз, повязка с мазью «Левомеколь» (рис. 4).

Девочка прошла курс антибактериальной терапии (цефтриаксон 430 мг один раз в день, внутримышечно, № 13; в последующие 7 дней назна-

чена суспензия амоксиклава 250+62,5 мг/5 мл в возрастном разведении по 2,0 мл три раза в день, per os), симптоматической терапии (суспензия ибупрофена по 30 мг при болях, повышении температуры тела, per os). Выполнена комплексная антирабическая вакцинация (в ЦРБ — введение иммуноглобулина, КОКАВ 29.07.2021, затем КОКАВ внутримышечно по 1,0 мл 01.08, 05.08, 12.08.2021 — без осложнений), проведена экстренная профилактика столбняка: ПСС 3000 ЕД, АС 0,5.

С целью насыщения тканей кислородом рекомендована гипербарическая терапия № 5.

При выписке в контрольных анализах крови и мочи — без патологических изменений.

По завершении курса лечения в удовлетворительном состоянии больная на 26-й койко-день была выписана домой с рекомендациями (обработка линии рубцов бальзамом «Спасатель» или облепиховым маслом № 21, контрольный осмотр в НОДКБ через 3 мес).

Клинический случай 2

Мальчик П., 4 лет, находился на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии НОДКБ с 12.08.2021 по 20.08.21.

Диагноз: обширная укушенная рана подбородочной, правой подчелюстной и околоушной областей.

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, 1-х родов. Вес при рождении 3650 г. Физическое и психоэмоциональное развитие соответствует возрасту. Наблюдается у аллерголога по поводу атопического дерматита, привит по возрасту. Посещает детский сад.

Анамнез заболевания: 12.08.2021 в связи с отсутствием контроля со стороны родителей мальчик получил травму от бездомной собаки. В Шахунской ЦРБ выполнена первичная хирургическая обработка раны, наложены направляющие швы, введен иммуноглобулин, КОКАВ. Медицинским автотранспортом ребенок доставлен в НОДКБ через 8 ч после получения травмы.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Ребенок в сознании, кожные покровы с проявлениями атопического дерматита. Тоны сердца четкие, ритмичные, ЧСС 102 уд./мин, пульс 76 уд./мин. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧД 27/мин. Живот мягкий, безболезненный, стул оформленный, мочеиспускание свободное.

Локальный статус: в подбородочной, правой подчелюстной и околоушной областях расположена линейная рана с ровными краями, глубина последней 0,4 см (рис. 5).

В общем анализе крови от 12.08.21: гемоглобин 119 г/л, эритроциты $3,5x10^{12}$/л, лейкоциты $12,3x10^{9}$/л, сегментоядерные 73%, лимфоциты 37%, моноциты 12%, эозинофилы 5%, базофилы 2%, СОЭ 10 мм/ч.

Общий анализ мочи от 12.08.21: цвет — соломенно-желтый, прозрачность — полная, относительная плотность — 1015, белок 0,3 г/л, эритроциты — 1 в поле зрения, лейкоциты — 1–3 в поле зрения.

12.08.2021 выполнена операция: под общим обезболиванием сняты направляющие швы. Раны санированы 3% раствором перекиси водорода и 0,02% раствором хлоргексидина. Проведена ревизия травмированных поверхностей, края адаптированы. Наложены швы: подкожно-жировой слой ушит ПГА 4/0, на кожу использован моносорб 5/0. Между швов установлены резиновые выпускники. Контроль на гемостаз. Наложена повязка с мазью «Левомеколь».

В процессе лечения назначена инфузионная терапия (глюкозо-солевые растворы), антибактериальная (цефтриаксон по 800 г один раз в сутки, внутримышечно, № 7), симптоматическая терапия (суспензия ибупрофена по 30 мг при болях, повышении температуры тела, per os), местно — ежедневные перевязки. Антирабическая

а

б

Рис. 5. Обширная укушенная рана подбородочной, правой подчелюстной и околоушной областей: *а* **— ревизия раны;** *б* **— рана ушита отдельными швами, дренирована**

Рис. 6. Раны зажили первичным натяжением

вакцинация (14.08.2021, 18.08.2021) КОКАВ 1,0 мл внутримышечно, без патологических реакций.

Послеоперационный период протекал без осложнений, раны заживали первичным натяжением (рис. 6).

В связи с контактом по Covid-19 ребенок выписан с рекомендациями (на область раны накладывать мазь «Спасатель» 2 нед, затем гель «Контрактубекс» в течение 1 года) домой на 8-й койко-день.

Клинический случай 3

Мальчик С., 6 лет, находился на лечении в отделении челюстно-лицевой хирургии НОДКБ с 02.08.2021 по 13.08.21.

Диагноз: укушенная рана щеки слева, с дефицитом тканей (S01.8).

Анамнез жизни: ребенок от 2-й беременности, 2-х родов. Вес при рождении 3200 г. Физическое и психоэмоциональное развитие соответствует возрасту. Хронических заболеваний нет, привит по календарю. Контактен, посещает детский сад.

Анамнез заболевания: 02.08.2021 мальчик находился с родителями в зоопарке г. Нижнего Новгорода. В зоне контактного общения с животными ребенок получил травму от пони (укус левой щеки). Провоцирующим фактором было наличие мороженого в руках пострадавшего. Госпитализирован в стационар через 1 ч от момента получения увечья.

При поступлении: состояние средней степени тяжести. Больной в сознании, кожные покровы чистые, бледно-розовые. Тоны сердца четкие, ритмичные, ЧСС 96 уд./мин, пульс 98 уд./мин. Дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются, ЧД 25/мин.

а *б*

Рис. 7. Укус (пони) левой щеки: *а* **— пациент при госпитализации;** *б* **— после хирургической коррекции**

Живот мягкий, безболезненный, стул оформленный, мочеиспускание свободное.

Локальный статус: в области левой щеки рваная рана 5,0х4,0х1,4 см с кровоточащими краями.

В общем анализе крови от 02.08.21: гемоглобин 123 г/л, эритроциты 4,5х10^{12}/л, лейкоциты 10,3х10^{9}/л, сегментоядерные 63%, лимфоциты 27%, моноциты 12%, эозинофилы 3%, базофилы 1%, СОЭ 5 мм/ч.

Общий анализ мочи без патологии.

02.08.2021 выполнена экстренная операция — первичная хирургическая обработка раны с дренированием и коррекцией дефицита тканей.

В послеоперационном периоде проведено антибактериальное (цефтриаксон 1 г один раз в день, внутримышечно), симптоматическое лечение (парацетамол по 150 мг три раза в день, per os).

Ежедневно выполняли перевязки раны, местно использовали лазеротерапию № 7.

Пациенту проведена комбинированная антирабическая терапия: 02.08.2021 АИГ (ребинолин) 2,6 мл; 02.08.2021, 05.08.2021, 09.08.21 КОКАВ 1,0 мл внутримышечно — патологических реакций не отмечено (рис. 7).

В процессе лечения состояние улучшилось, швы сняты на 7-е сутки, рана зажила первичным натяжением.

В контрольном анализе крови от 10.08.21: гемоглобин 126 г/л, эритроциты 4,8х10^{12}/л, лейкоциты 6,5х10^{9}/л, сегментоядерные 53%, лимфоциты 23%, моноциты 13%, эозинофилы 1%, базофилы 1%, СОЭ 5 мм/ч.

Ребенок выписан в удовлетворительном состоянии на 11-е сутки, с назначением геля «Контрактубекс» на область послеоперационного рубца. Контрольный осмотр назначен через месяц в НОДКБ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, травмы лица у детей являются частой и сложной патологией. В структуре данных повреждений превалируют укушенные раны (69%), которые доминируют в группе детей дошкольного возраста (до 7 лет). Раневые дефекты чаще локализуются в области щек (26%), губ (23%), травмы нескольких анатомических областей встречают в 33% случаев. Только ответственное отношение к содержанию и дрессировке домашних питомцев, а также родительский контроль позволят сократить количество увечий у детей.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Chomel B.B. Diseases transmitted by less common house pets. *Microbiol Spectr* 2015; 3(6): 1–23, https://doi.org/10.1128/microbiolspec.IOL5–0012–2015.

2. Davis B.M., Rall G.F., Schnell M.J. Everything you always wanted to know about rabies virus (but were afraid to ask). Annu Rev Virol 2015; 2(1): 451–471, https://doi.org/10.1146/annurev-virology-100114–055157.

3. Кузьмичев С.А., Васильев А.Г. Особенности травматизма, связанного с укусами животных. Вестник неотложной и восстановительной хирургии 2017; 2(1): 116–124. Kuz'michev S.A., Vasil'ev A.G. Features of injuries associated with animal bites. Vestnik neotloznoj i vosstanovitel'noj hirurgii 2017; 2(1): 116–124.

4. Rui-Feng C., Li-song H., Ji-bo Z., Li-qiu W. Emergency treatment on facial laceration of dog bite wounds with immediate primary closure: a prospective randomized trial study. BMC Emerg Med 2013; 13(Suppl 1): S2, https://doi.org/10.1186/1471–227X-13-S1-S2.

5. Бондаренко А.Л., Опарина Л.В., Любезнова О.Н., Мельникова Л.В. Анализ эпидемиологической ситуации по бешенству в Кировской области. Вятский медицинский вестник 2010; 1: 76–79. Bondarenko A.L., Oparina L.V., Lyubeznova O.N., Melnikova L.V. Analysis of epidemiological situation in rabies in Kirov region. Vyatskiy meditsinskiy vestnik 2010; 1: 76–79.

6. Chen H., Neumeier A.T., Davies B.W., Durairaj V.D. Analysis of pediatric facial dog bites. Craniomaxillofac Trauma Reconstr 2013; 6(4): 225–232, https://doi.org/10.1055/s-0033–1349211.

7. Паршикова С.А., Косюга С.Ю. Анализ осложнений при лечении укушенных ран лица у детей и пути их профилактики. Международный научно-исследовательский журнал 2016; 8–2: 133–135, https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.50.102. Parshikova S.A., Kosyuga S.Ju. The analysis of complications at treatment of the bitten wounds of the face at children and the way of their prevention. Mezdunarodnyj naucno-issledovatel'skij zurnal 2016; 8–2: 133–135, https://doi.org/10.18454/IRJ.2016.50.102.

8. Подьякова Ю.А., Эмирбеков Э.А., Великанова А.В., Киштилиев М.З. Нагноившиеся раны лица у детей. Журнал «Неотложная хирургия» им. И.И. Джанелидзе 2021; S2: 63. Pod'yakova Yu.A., Emirbekov E.A., Velikanova A.V., Kishtiliev M.Z. Festering facial wounds in children. *Zhurnal «Neotlozhnaya khirurgiya» im. I.I. Dzhanelidze* 2021; S2: 63.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

И.Ю. Карпова, д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

О.А. Слесарева, челюстно-лицевой хирург ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»;

И.А. Глявина, заведующая отделением челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница»;

С.А. Паршикова, к.м.н., ассистент кафедры детской профилактической стоматологии и ортодонтии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет);

Т.А. Медведева, челюстно-лицевой хирург ГБУЗ НО «Нижегородская областная детская клиническая больница».

Для контактов: Карпова Ирина Юрьевна,
e-mail: ikarpova73@mail.ru

МИНИМАЛЬНО-ИНВАЗИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФЛЮОРОЗА ЗУБОВ

УДК 616.314–003.663.4–08
3.1.7. — стоматология
Поступила 20.01.2022

Н. В. Тиунова, С. С. Набережнова
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Представлен клинический случай лечения флюороза зубов у пациента, проживающего в эндемичном районе, с применением технологии микроабразии и инфильтрации с использованием обработки поверхности эмали соляной кислотой, этиловым спиртом и смолой на основе метилметакрилата с последующим тщательным полированием поверхности. Данное лечение является минимально-инвазивным, позволяет максимально сохранить твердые ткани зуба без препарирования с помощью бора и в то же время добиться эстетического результата за одно посещение.

Ключевые слова: флюороз зубов; микроабразия; инфильтрация; минимально-инвазивное лечение.

CLINICAL CASE OF MINIMALLY INVASIVE TREATMENT OF DENTAL FLUOROSIS

N. V. Tiunova, S. S. Naberezhnova
Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod

A clinical case of treatment of dental fluorosis in a patient living in an endemic area using microabrasion and infiltration technology using hydrochloric acid, ethyl alcohol and methyl methacrylate-based resin treatment of the enamel surface followed by careful polishing of the surface, is presented. This treatment is minimally invasive, allowing maximum preservation of the dental hard tissues without burr preparation and at the same time achieving an aesthetic result within one visit.

Key words: dental fluorosis; microabrasion; infiltration; minimally invasive treatment.

Флюороз зубов — хроническое заболевание, развивающееся до прорезывания зубов при длительном приеме внутрь воды или продуктов с повышенным содержанием соединений фтора. Заболевание носит эндемический характер.

Флюороз зубов связан с избыточным поступлением фтора в организм в период формирования эмали. По данным И.М. Макеевой с соавт. [1], оптимальной концентрацией фтора в воде является 0,7–1,0 мг/л. При содержании фтора от 0,8 до 1,0 мг/л отмечаются незначительные нарушения структуры эмали у 10–12% жителей эндемичного района, при концентрации 1,0–1,5 мг/л флюороз встречается у 20–30%, при концентрации 1,5–2,5 мг/л — у 30–45%, концентрации больше 2,5 мг/л — у 90% населения.

По классификации В.К. Патрикеева выделяются штриховая, пятнистая, меловидно-крапчатая, эрозивная, деструктивная формы флюороза. Согласно Международной классификации стоматологических болезней на основе МКБ-10, флюороз обозначен кодом К00.30 (К00.3 — крапчатые зубы).

При флюорозе зубов наблюдаются матовый оттенок и изменение цвета эмали от белых до желтых или темно-коричневых полос и пятен. При эрозивной и деструктивной формах обнаруживаются дефекты эмали, стираемость и разрушение коронки.

Изменение цвета зубов при флюорозе вызывает психоэмоциональные проблемы и снижение качества жизни пациентов [2], поэтому совершенствование новых методов лечения флюороза, в частности минимально-инвазивного подхода, основанного на максимальном сохранении твердых тканей с достижением высокого эстетического результата, является важным и актуальным.

Для флюороза зубов характерно изменение состава и свойств твердых тканей зуба. Гистологическое исследование эмали зубов при флюорозе показало, что под слоем хорошо минерализованной эмали располагается подповерхностная зона гипоминерализованной эмали.

Нарушение процесса минерализации эмали при флюорозе обуславливает необходимость реминерализирующей терапии. Из современных методов ремотерапии применяют аппликации в каппах геля R.O.C.S. medical minerals, геля Biorepair, Tooth mousse геля, геля President Profi Rem Minerals.

Однако данный вариант лечения не дает немедленных эстетических результатов, требует соблюдения пациентом режима нанесения аппликаций. Кроме того, реминерализация происходит только поверхностно, а тело поражения остается пористым, что объясняет непредсказуемость результатов ремотерапии и стойкость цвета белого пятна [3].

Для устранения дисколорита, ограниченного поверхностным слоем эмали, T.P. Croll в 1993 г. предложил метод микроабразии, который заключается в нанесении кислоты и абразивного агента на поверхность пораженного зуба. Толщина удаляемого слоя эмали при микроабразии достигает 200 мкм в зависимости от концентрации кислоты и продолжительности применения [4].

Для микроабразии используется гель Opalustre (Ultradent, США), который содержит 6,6% соляную кислоту и микрочастицы карбида кремния. Обработка проводится после изоляции мягких тканей с применением резиновых чашечек Opal Cups на низких оборотах углового наконечника в течение 10–20 с на каждом зубе. Количество нанесений геля Opalustre варьирует в зависимости от степени окрашивания эмали [5]. E.U. Celik et al. [6] рекомендуют при легком окрашивании обрабатывать эмаль 5 раз, а при окрашивании от умеренной до сильной степени — проводить до 10 аппликаций. А.В. Акулович считает оптимальным до 5 нанесений геля Opalustre за одну процедуру микроабразии [7].

Расположение подповерхностной зоны гипоминерализованной эмали под слоем хорошо минерализованной эмали при флюорозе обосновывает возможность проведения методики инфильтрации при данной патологии с применением системы ICON (аббревиатура от Infiltration CONception). В систему ICON (DMG) входят следующие компоненты:

– ICON-Etch: 15% соляная кислота, пирогенная кремниевая кислота, поверхностно-активные субстанции;

– ICON-Dry: 99% этанол (спирт этиловый ректифицированный — содержит 95,57%, спирт этиловый абсолютированный — содержание спирта 99,9%);

– ICON-Infiltrant: метилметакрилат, инициирующие вещества, добавки.

Метод базируется на удалении поверхностного слоя эмали 15% соляной кислотой с последующим заполнением гипоминерализованного очага смесью синтетических смол, имеющих определенные реологические свойства (низкую вязкость) и, соответственно, более высокую проникающую способность (высокий коэффициент пенетрации). В результате пропитывания инфильтрантом и его полимеризации пористая деминерализованная эмаль заполняется полимерной смолой, что изменяет преломление света и обеспечивает достижение эстетического результата после инфильтрации.

Но, в отличие от кариозного пятна, зона гипоминерализации при флюорозе располагается глубже, что повышает устойчивость к процессу инфильтрации [8]. Поэтому для обеспечения доступа к гипоминерализованной зоне и последующего глубокого проникновения инфильтранта обрабатывают поверхность зуба соляной кислотой несколько раз, пока не произойдет визуальное изменение цвета [9].

G. Sammarco [10] рекомендует сочетание микроабразии и последующей инфильтрации при лечении глубоко расположенных белых пятен.

Представленный ниже клинический случай демон-

стрирует эффективность минимально-инвазивного подхода при лечении флюороза зубов.

Пациент П., 30 лет, обратился с жалобами на эстетические дефекты в области передних зубов (рис. 1).

Объективно: пациент проживает в эндемическом районе (г. Саранск) с повышенным содержанием фторидов в питьевой воде. Воду для питья в семье используют из скважины. При осмотре: эмаль покрыта светлыми меловидными и коричневыми пятнами, участки деструкции отсутствуют, отмечается поверхностная неоднородность эмали.

На вестибулярных поверхностях всех групп зубов — диффузные белые и желтые пятна, в области 1.1 пигментация коричневого оттенка (см. рис. 1). Зондирование безболезненное, поверхность шероховатая, реакция на температурные раздражители отсутствует. Диагноз: пятнистая форма флюороза. К00.30 — крапчатые зубы.

Этапы лечения: проведена профессиональная гигиена полости рта, рабочее поле изолировано с применением коффердама (рис. 2). На вестибулярные поверхности зубов 1.5–2.5 нанесли Opalustre (Ultradent, США) на 1 мин (рис. 3). Затем выполнено втирание препарата резиновой чашкой на минимальной скорости 1200 оборотов в минуту в течение 30 с в области каждого зуба (рис. 4). Затем проведено обильное промывание водной струей из пустера в течение 30 с, нанесение Opalustre повторно пять раз с повторным втиранием в течение 20 с в области каждого зуба.

Аналогично нанесли Opalustre и втирали резиновой чашкой пять раз в области зубов 3.5–4.5.

После смывания геля рабочую область просушили воздухом. На рис. 5 представлен внешний вид зубов после пятого нанесения Opalustre соответственно.

Рис. 1. Пациент П., 30 лет, исходная клиническая картина. Флюороз зубов (К00.3 — крапчатые зубы)

Рис. 2. Изоляция тканей десны с применением жидкого коффердама

Рис. 3. Нанесение на вестибулярные поверхности зубов Opalustre (Ultradent, США)

Рис. 4. Втирание Opalustre резиновыми чашечками Opal Cups

Рис. 5. Поверхность зубов после пятого нанесения Opalustre

Дальше на подготовленную поверхность передних зубов нанесли Icon-Etch на 3 мин (рис. 6), промыли водой в течение 30 с, нанесли Icon-Etch повторно два раза на три минуты, просушили воздухом. На рис. 7 видно изменение внешнего вида эмали после третьей аппликации кислоты Icon-Etch.

Для полного высушивания нанесли этанол-содержащий кондиционер Icon-Dry на 30 с (рис. 8), затем снова просушили воздухом.

При увлажнении поверхности эмали спиртом можно визуально оценить последующий эстетический результат лечения — так называемый спиртовой тест. Если на вестибулярной поверхности зуба после воздействия на нее Icon-Dry пятна больше не видно, то после инфильтрации препаратом Icon-Infiltrant мы добьемся хорошего эстетического результата, при котором на эмали также не будут визуализироваться проблемные участки. Если после распределения капли спирта по поверхности зуба пятно заметно, то необходимо повторить втирание кислоты с последующим смыванием. По рекомендациям производителя данная процедура может быть проделана до 6 раз в целях улучшения итоговой картины лечения.

Следующий этап лечения — Icon-Infiltrant нанесли с небольшим излишком на всю вестибулярную поверхность (рис. 9). Через 3 мин полимеризовали Icon-Infiltrant в течение 40 с. Затем проведено повторное нанесение материала на 1 мин (рис. 10) и полимеризация в течение 40 с, после чего поверхность отполирована дисками, резинками и щетками. Результат после лечения представлен на рисунке 11.

Пациенту после лечения были изготовлены силиконовые индивидуальные каппы для реминерализирующей терапии. Назначен курс аппликаций геля R.O.C.S. medical minerals два раза в день на 30 мин в течение 1 мес.

Пациент был более чем удовлетворен полученным результатом, и самое главное для него, что

Рис. 6. Нанесение на вестибулярную поверхность передних зубов 15% соляной кислоты Icon-Etch

Рис. 7. Поверхности зубов после трехкратного нанесения Icon-Etch

Рис. 8. Нанесение Icon-Dry

Рис. 9. Нанесение Icon-Infiltrant с небольшим излишком на очаги поражения

Рис. 10. Повторное нанесение Icon-Infiltrant на 1 мин

Рис. 11. Результат после проведенного лечения

этот результат был достигнут без покрытия зубов ортопедическими конструкциями, которые ранее предлагались как единственно возможный вариант решения проблемы врачами-стоматологами.

Таким образом, минимально-инвазивный подход для устранения эстетических дефектов, вызванных повышенным содержанием фторидов в питьевой воде, может быть очень успешным. Сочетанное применение микроабразии и инфильтрации ICON может дать хороший результат за короткий срок с максимальным сохранением здоровых тканей зуба и небольшими материальными затратами. На наш взгляд, в эндемических районах врачам-стоматологам необходимо чаще использовать в своей практике методики микроабразии и инфильтрации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Макеева И.М., Волков А.Г., Мусиев А.А. Эндемический флюороз зубов – причины, профилактика и лечение. *Российский стоматологический журнал* 2017; 21(6): 340–344. Makeeva I.M., Volkov A.G., Musaev A.A. Endemic fluorosis of the teeth – causes, prevention and treatment. *Rossiyskiy stomatologicheskiy zhurnal* 2017; 21(6): 340–344.

2. Garcia-Perez A., Irigoyen-Camacho M.E., Borges-Yanez S.A., Zepeda-Zepeda M.A., Bolona-Gallardo I., Maupome G. Impact of caries and dental fluorosis on oral health-related quality of life: a cross-sectional study in schoolchildren receiving water naturally fluoridated at above-optimal levels. *Clin Oral Investig* 2017; 21(9): 2771–2780, https://doi.org/10.1007/s00784-017-2079-1.

3. Zawaideh F. Resin infiltration technique: a new era in caries management. *Smile Dent J* 2014; 9(1): 22–27.

4. Croll T.P. Fluorosis. *J Am Dent Assoc* 2009; 140(3): 278–279.

5. Nahsan F.P., da Silva L.M., Baseggio W., Franco E.B., Francisconi P.A., Mondelli R.F., Wang L. Conservative approach for a clinical resolution of enamel white spot lesions. *Quintessence Int* 2011; 42(5): 423–426.

6. Celik E.U., Yildiz G., Yazkan B. Clinical evaluation of enamel microabrasion for the aesthetic management of mild-to-severe dental fluorosis. *J Esthet Restore Dent* 2013; 25(6): 422–430.

7. Акулович А.В., Ялышев Р.К. Возможности микроабразии эмали в сочетании с реминерализующей терапией при лечении флюороза. *Эстетическая стоматология* 2015; 3–4: 56–59. Akulovich A.V., Yalyshev R.K. Possibilities of enamel microabrasion in combination with remineralizing therapy in the treatment of fluorosis. *Esteticheskaya stomatologiya* 2015; 3–4: 56–59.

8. Shahroom N.S.B., Mani G., Ramakrishnan M. Interventions in management of dental fluorosis, an endemic disease: a systematic review. *J Family Med Prim Care* 2019; 8(10): 3108–3113.

9. Bharath K., Subba Reddy V., Poornima P., Revathy V., Kambalimath H., Karthik B. Comparison of relative efficacy of two techniques of enamel stain removal on fluorosed teeth. An in vivo study. *J Clint Pediatr Dent* 2014; 38(3): 207–214.

10. Sammarco G. Combined minimally invasive treatment of white and brown fluorotic discolorations in a teenager: a case report. *Int J Esthet Dent* 2019; 14(2): 148–155.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Н.В. Тиунова, д.м.н., доцент кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

С.С. Набережнова, врач-стоматолог терапевт, заочный аспирант кафедры пропедевтической стоматологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Тиунова Наталья Викторовна,
e-mail: natali5_@list.ru

ЗНАМЕНАТЕЛЬНЫЕ ДАТЫ

КОНСТАНТИН ГЕОРГИЕВИЧ НИКУЛИН — ОСНОВАТЕЛЬ НИЖЕГОРОДСКОЙ ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКОЙ ШКОЛЫ *(К 120-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)*

Поступила 01.11.2021

Г.Н. Варварина, Е.В. Макарова, Е.А. Чижова
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Константин Георгиевич Никулин родился 4 ноября (по старому стилю 22 октября) 1901 г. в селе Илецке Оренбургской губернии в многодетной семье. Отец его был родом из крепостных князя Одоевского, служил сельским диаконом. В 1910 г. он умер.

С детства мальчик готовился стать священником. С 1910 по 1915 г. он учился в Оренбургском духовном училище и жил в интернате, до 1918 г.— в духовной семинарии, которую не смог закончить. Над Россией гремели раскаты революций, а затем и Гражданской войны.

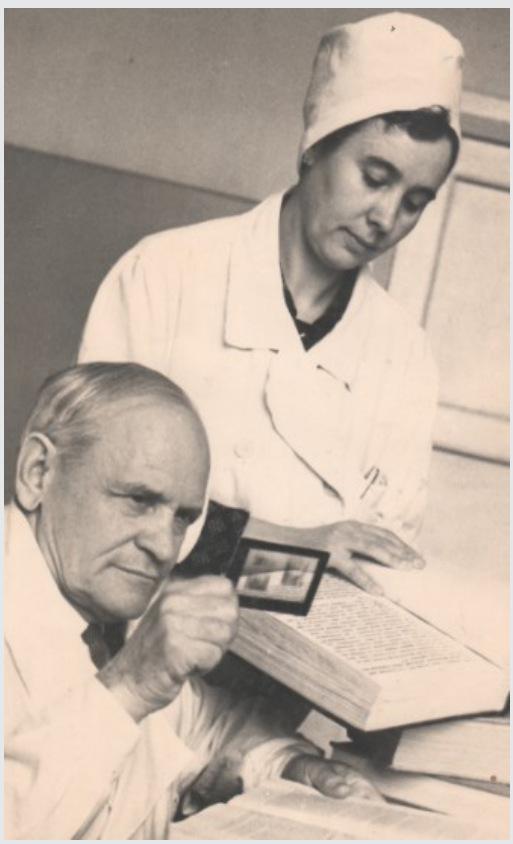
В 1919 г. Константин Никулин заведовал волостной библиотекой. Воевал в составе частей особого назначения (ЧОН). Это было сложное и неоднозначное время для страны. Константин Георгиевич не любил вспоминать об этом периоде жизни.

После Гражданской войны он закончил рабфак. Выбирая жизненный путь, юноша поначалу решил посвятить себя музыкальному искусству. Он прекрасно пел, у него был драматический тенор, позволявший свободно исполнять оперные партии, поэтому и поступил в консерваторию. Из-за нехватки мест на вокальное отделение Никулин был принят в класс трубы. В консерватории он проучился недолго. В 1920 г. Константин Никулин стал студентом медицинского факультета Саратовского государственного университета. Здесь он не только успешно учился, но и активно занимался общественной работой: был председателем профкома, затем студенческого терапевтического общества и секретарем предметной комиссии.

Константин Георгиевич Никулин (1901 - 1987)

В 1925 г., окончив университет, Константин Георгиевич стал заведовать уездным отделом здравоохранения в г. Кузнецке Саратовской губернии. Он принял активное участие в борьбе с эпидемией холеры в Поволжье. Затем Никулин был призван на действительную службу в Красную армию. После демобилизации в 1926 г. заведовал лечебным объединением на станции Ртищево Рязано-Уральской железной дороги, где получил квалификацию врача-терапевта и рентгенолога. С 1929 г. работал в Вятке — там заведовал железнодорожной, потом окружной больницами, лечебным подотделом горздрава.

Начиная с 1932 г. жизнь и деятельность Константина Георгиевича были тесно связаны с г. Горьким. В этом году он стал директором Нижегородского краевого радио-рентгенологического института и одним из организаторов рентгеновской службы Горьковской области, в том числе активно занимался подготовкой кадров рентгенологов и рентгенотехников. С 1933 по 1940 г. Константин Георгиевич работал по совместительству в госпитальной терапевтической клинике Горьковского медицинского института сначала ассистентом, затем доцентом по курсу рентгенологии.



Профессор К.Г. Никулин со своей ученицей Костиной В.В.

В 1935 г. ему была присуждена ученая степень кандидата медицинских наук без защиты диссертации, по совокупности опубликованных научных работ.

В 1937 г. Константин Георгиевич был арестован (обвинялся в лояльности по отношению к подчиненным) и пробыл некоторое время в заключении, к счастью, недолго. А вернувшись, продолжил работу и в 1940 г. успешно защитил докторскую диссертацию на тему «Рентгенодиагностика и лучевая терапия абсцессов легких». Следует отметить, что одним из его официальных оппонентов был известный ученый, хирург В.Ф. Войно-Ясенецкий (будущий архиепископ Лука).

20 декабря 1940 г. К.Г. Никулин был назначен директором Горьковского медицинского института. А через полгода началась Великая Отечественная война. Уже 29 июня 1941 г. в Свердловский райком ВКП(б) поступило заявление от профессора Никулина с просьбой зачислить его добровольцем в ряды Красной армии. Но участвовать в боевых действиях ему не пришлось. В это сложное и грозное для всей страны время Константин Георгиевич бессменно оставался руководителем одного из лучших медицинских вузов страны, ставшего базой подготовки для фронтовых врачей и координирующим центром для эвакуационных госпиталей. За 4 года в институте было подготовлено 1848 врачей (из них 940 врачей для фронта). Прием студентов был увеличен в 2–3 раза, занятия проводились в 3–4 смены с 8.00 до 22.00. Удалось сохранить ведущий коллектив преподавателей: самоотверженно трудились профессора Е.Л. Березов, А.А. Ожерельев, Х.И. Гаркави, И.М. Рыбаков, А.И. Гефтер, М.П. Батунин, Б.Г. Товбин, С.А. Винник и др. В клиниках института и эвакогоспиталях работали А.И. Кожевников, Н.Н. Блохин, Б.А. Королев, М.В. Колокольцев, А.А. Дикова, Б.П. Метальников, В.И. Николаев и др. Коллектив института в эти годы успешно выполнил задание комитета обороны по строительству оборонительных рубежей. Одновременно студенты и преподаватели работали на заготовке дров, в подсобном хозяйстве.

В своих воспоминаниях «Странички военного времени» профессор К.Г. Никулин так описывал суровые студенческие будни: *«В переполненных учебных комнатах работа шла с 8 утра до 10 часов вечера, в 3–4 смены. В едва отапливаемом здании с озябленными руками работали над каждой пробиркой, над каждой каплей реактивов. Полуголодные студенты учились целеустремленно, упорно, с высоким чувством ответственности. Каждый зримо ощущал дыхание фронта и свою роль в Советской армии… Тяжело было и с жильем. Кроме общежития у Мытного рынка и верхнего этажа в небольшом доме на улице Фигнер, имелся ветхий*

барак с вечно протекающей крышей, гнилым потолком, печным отоплением. …К слову сказать, девушки содержали этот барак в исключительной чистоте».

Студенты и преподаватели института постоянно ощущали заботу директора. Это видно из его приказов по институту. В одном из них он поздравляет профессоров А.А. Ожерельева и И.М. Рыбакова, доцента А.И. Кожевникова, ассистентов Н.Н. Блохина, М.В. Колокольцева и др. с присвоением правительственных наград за *«самоотверженную работу по лечению бойцов и командиров Красной армии»,* в других приказывает выдать подарки преподавателям и студентам, особо отличившимся на строительстве оборонных рубежей. Интересно, какие тогда были подарки? Для преподавателей это были дрова, продукты, табак. А для студентов — отрезы на брюки или платье, учебники, подписка на газету «Горьковская коммуна», табак и, конечно, продуктовые наборы.

В это тяжелое время Константин Георгиевич сумел успешно совмещать многогранную деятельность директора института с педагогической и научной работой. Профессор Иосиф Моисеевич Рыбаков, бывший в те годы директором этой клиники, высоко оценивал работу К.Г. Никулина как клинициста-терапевта и рентгенолога, так как *«он широко внедрял в терапевтическую клинику рентгеновские методы диагностики, и в то же время клиническая подготовка давала ему возможность успешно развивать рентгенологию».*

Научные работы К.Г. Никулина появились в печати еще в 1932 г. и были посвящены рентгеновской диагностике заболеваний желудка, организации противораковой борьбы в Горьковском крае. С 1936 г. его научная деятельность была направлена на изучение патологии легких. Вначале это были работы по рентгеновской диагностике и рентгенотерапии легочных нагноений. Этой теме посвящена и докторская диссертация. В последующем расширился диапазон исследований: диагностика бронхоэктазий, пневмосклероза, этиология и патогенез эмфиземы, атипичные пневмонии. При этом рассматривались не только рентгенологические, но и клинические аспекты пульмонологии. Были опубликованы две монографии: «Рентгенодиагностика и рентгенотерапия легочных нагноений», «Инфекционные и травматические пневмосклерозы». Благодаря глубоким знаниям теории и практики рентгеновского исследования в сочетании с многолетним опытом изучения клиники легочной патологии К.Г. Никулин стал одним из видных в России пульмонологов.

Профессор К.Г. Никулин у постели больной

С 1950 по 1957 г. К.Г. Никулин был заместителем директора по научно-учебной части ГМИ им. С.М. Кирова.

Наиболее плодотворным в творческой деятельности выдался период с 1951 по 1977 г., когда К.Г. Никулин заведовал кафедрой пропедевтики внутренних болезней. Константин Георгиевич создает трудолюбивый коллектив кафедры, где наряду с опытными, квалифицированными специалистами (Г.А. Гельфер, Я.А. Альперович, В.В. Костина, А.И. Жичина, Н.И. Чернышова) работали молодые преподаватели, которые впоследствии защитили кандидатские диссертации и приняли эстафету у старшего поколения.

В первые годы научная деятельность кафедры была направлена по пути изучения новых методов исследования и лечения. Впервые в г. Горьком был применен радиоактивный йод в исследовании функции щитовидной железы, изучались биохимические изменения при заболеваниях внутренних органов и др. С 1957 г. основным направлением научных исследований сотрудников кафедры стало изучение легочной патологии. Первая публикация этого периода появилась в 1957 г., а с 1967 г. на кафедре глубоко изучались вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, особенностей клинической картины и течения хронических неспецифических заболеваний легких, осваивались новые методы исследования, рассматривались иммунологические аспекты патогенеза, определялись новые подходы к лечению.

Константин Георгиевич много внимания уделял изучению хронического бронхита как самостоятельного заболевания, описал обтурационный синдром, впервые установил связь бронхиальной астмы с хроническим бронхитом. Итогом научных исследований этого периода явилось издание 5 сборников научных работ, защита 3 докторских и 22 кандидатских диссертаций, выступления на XV, XVII, XVIII Всесоюзных съездах терапевтов, I Всесоюзном съезде кардиологов, II Всесоюзном съезде биохимиков, на всесоюзных и республиканских конференциях.

Профессор К.Г. Никулин — автор более 120 научных работ. Он был непременным и активным участником клинических разборов и научных симпозиумов. К его мнению прислушивались лучшие врачи страны.

За 48 лет педагогической деятельности Константин Георгиевич воспитал и подготовил тысячи врачей, большое число клинических ординаторов и аспирантов. Как преподаватель медицинского вуза профессор Никулин следовал принципам отечественной медицины по обучению студентов-медиков непосредственно в терапевтической клинике, прививая студентам младших курсов навыки общения с пациентами, физикального обследования, рационального использования дополнительных методов в диагностике болезней. Его клинические лекции были яркими, отличались четкостью построения, логичностью и простотой изложения материала, были хорошо доступны для понимания студентам 2-го и 3-го курсов мединститута. Надолго запоминалось доброе, бережное отношение профессора к пациентам, которые демонстрировались на клинической лекции. И сегодня эти лекции могли бы быть эталоном клинического и коммуникативного обучения будущих врачей.

Константин Георгиевич любил своих студентов. Он всегда поддерживал их словом и делом. Любой конфликт решался в пользу студентов.

Многие годы трудовой деятельности Константина Георгиевича прошли в стенах клинической больницы № 10, где с его участием было создано первое в городе пульмонологическое отделение и рентгенологическая служба. С 50-х годов XX века больница № 10 стала основной клинической базой кафедры пропедевтики внутренних болезней и школой подготовки рентгенологов и пульмонологов. Врачи больницы восхищались его трогательным общением с пациентами, глубокими знаниями, умением анализировать симптомы болезни, обобщать результаты обследования. Своими глубокими знаниями и большим опытом практической работы в лечебных учреждениях Константин Георгиевич щедро делился с молодыми коллегами. К профессору Никулину можно было обратиться за консультацией в любое время суток. Отказа не было никогда.

К.Г. Никулин принимал активное участие в широкой пропаганде медицинских знаний среди населения, выступая с лекциями на промышленных предприятиях и в университете здоровья.

Значительное место в работе профессора Никулина занимала и общественная деятельность. Он неоднократно избирался депутатом Горьковского городского совета и Свердловского районного совета, был членом исполкома Нижегородского райсовета. Начиная с 1962 г. К.Г. Никулин состоял членом редакционного совета журналов «Клиническая медицина», «Советская медицина» и членом правления Всесоюзного общества терапевтов.

С 25 августа 1983 г. профессор К.Г. Никулин — на заслуженном отдыхе.

Надо отметить, что в течение всей своей многолетней врачебной, научной, педагогической и общественной деятельности К.Г. Никулин сделал очень многое. Он относился к работе с большой ответственностью.

За заслуги в области медицинской науки и здравоохранения он был награжден орденом «Знак Почета», медалью «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», юбилейной медалью «За доблестный труд. В ознаменование 100-летия со дня рождения В.И. Ленина», почетными нагрудными знаками: «Отличнику здравоохранения» и «Высшая школа СССР. За отличные успехи в работе», Почетной грамотой Президиума Верховного Совета РСФСР и др.

Несколько слов необходимо сказать о К.Г. Никулине как человеке. Константин Георгиевич был скромным, порядочным и добрым. Об этом ярко свидетельствует, в частности, тот факт, что, будучи директором Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова, сам он с семьей жил в маленькой комнатке на 2-м этаже онкологического диспансера. Это был хороший семьянин, гостеприимный хозяин, он любил приглашать к себе друзей, которых было немало.

Доктор медицинских наук, профессор Валентина Викторовна Костина, которая заведовала кафедрой пропедевтики внутренних болезней с 1977 по 1999 г., так вспоминала о своем учителе: *«Это был очень интеллигентный и скромный человек, несмотря на известность далеко за пределами города. Он никогда не требовал к себе особого внимания. Я не слышала, чтобы в клинике он когда-нибудь и на кого-нибудь повышал голос. К нему в любой момент можно было обратиться с любым вопросом, и не только научным. И никогда не было отказа. Этим часто пользовались не только сотрудники клиники, но и врачи города. Константин Георгиевич постоянно принимал участие в консилиумах, консультировал многих больных. Благодаря особому такту Константина Георгиевича кафедра и больница были единым коллективом. В те годы на кафедре была удивительно добрая атмосфера и мы каждый раз шли на работу как на праздник. О личных качествах Константина Георгиевича можно много говорить и все в превосходной степени».*

Константин Георгиевич любил жизнь, увлекался рыбалкой. Всегда с удовольствием работал в саду на своей даче.

9 апреля 1987 г. К.Г. Никулина не стало. Он был похоронен на Бугровском кладбище.

В 2021 году исполнилось 120 лет со дня рождения Константина Георгиевича Никулина, но имя его не забыто в среде медицинского сообщества Нижнего Новгорода.

И в нашем вузе сохраняется светлая память о профессоре К.Г. Никулине как об умелом администраторе, опытном клиницисте, талантливом ученом и педагоге, замечательном человеке. В 1995 г. в Нижегородской государственной медицинской академии была учреждена стипендия его имени для студентов лечебно-профилактического факультета. В учебном корпусе № 1 Приволжского исследовательского медицинского университета представлены два портрета К.Г. Никулина: на 2-м этаже в портретной галерее видных нижегородских ученых-медиков, сыгравших важную роль в становлении и развитии высшего медицинского образования и медицинской науки в Нижнем Новгороде (Горьком) и на 3-м этаже в учебно-историческом центре — среди руководителей вуза разных лет. Материалы о Константине Георгиевиче представлены также в экспозиции, посвященной деятельности ГМИ им. С.М. Кирова в годы Великой Отечественной войны: фото, заявление на фронт, приказы военной поры за подписью директора медицинского института К.Г. Никулина.

В память о профессоре К.Г. Никулине и в знак признания его заслуг как ректора ГМИ им. С.М. Кирова (1940–1945), талантливого и опытного ученого-клинициста, одного из ведущих пульмонологов страны Большой лекционный зал учебного корпуса № 2 (БФК) стал именоваться «Аудитория имени профессора Никулина Константина Георгиевича».

ЛИТЕРАТУРА

1. Никулин Константин Георгиевич (1901–1987). В кн.: *Живите и помните (воспоминания сотрудников НГМА — ветеранов войны и тыла)*. Под ред. Воронова В.А. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2003; с. 13–18.

2. Меньков Н. Профессор К.Г. Никулин. К 100-летию со дня рождения. *Вестник НГМА* 2001; 9–10.

3. Никулин К. В медицинском институте. *Горьковская коммуна* 1941; 5 июля(157).

4. Никулин К. Ответственность терапевта. *Кировец* 1978; 17 мая(19).

5. Никулин К. Уходили добровольцы… *Кировец* 1985; 10 апреля(14).

6. Поздравляем с юбилеем (к 60-летию со дня рождения доктора медицинских наук, профессора К.Г. Никулина. *Кировец*; 21 октября(25).

7. Шахов Б.Е., Буланов Г.А. Становление высшего медицинского образования. *Медицинский альманах* 2010; 1: 41.

8. *90 лет. Нижегородская государственная медицинская академия*. Под общ. ред. проф. Шкарина В.В. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2010; 312 с.

9. Пульмонологическая школа К.Г. Никулина. В кн.: *90 лет НижГМА. Нижегородские научные медицинские школы: история и современность*. Под общ. ред. проф. Шкарина В.В. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2012; с. 33–36.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Г.Н. Варварина, д.м.н., профессор, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней 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;

Е.А. Чижова, зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Варварина Галина Николаевна,
e-mail: olvarvarin@yandex.ru

СЛОВА УЧАТ, ПРИМЕРЫ ВЛЕКУТ (О ДОКТОРЕ Н.И. ДОЛГОПОЛОВЕ)

Поступила 08.10.2021

Е.А. Чижова
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Продолжаем серию публикаций, посвященных памятным местам Нижнего Новгорода, связанным с именами знаменитых врачей. Так, с именем Нифонта Ивановича Долгополова связано здание бывшей Бабушкинской больницы, где он работал старшим врачом и хирургом (1897–1905), был активным общественным деятелем, депутатом Государственной думы Российской империи II созыва от Нижнего Новгорода.

Несколько слов о больнице, открытой 21 июля 1886 г. Купец I гильдии, предприниматель, крупный благотворитель, гласный (депутат) Нижегородской городской думы, пионер нижегородского пивоварения Дмитрий Никандрович Бабушкин пожертвовал городу свой каменный дом, земельный участок и капитал в 20.000 рублей для открытия и содержания больницы в Макарьевской части Канавина. В доме разместили больницу и амбулаторию, а также квартиру для врача. Больница была рассчитана на 30 коек: 18 мужских и 12 женских. Лечение в больнице было платным: 30 копеек в сутки (из 30 коек только пять были бесплатными и содержались на средства Д.Н. Бабушкина). Лечебное учреждение стало называться Бабушкинской больницей. После смерти благотворителя память о нем была увековечена установкой мемориальной доски на здании больницы и введением именной койки в одной из палат.

Следует заметить, что эта больница была единственным больничным учреждением в Канавино.

Н.И. Долгополов родился в дворянской семье, окончил духовную семинарию. Выпускник медицинского факультета Императорского Харьковского университета 1887 г., получил диплом лекаря с отличием, однако был лишен права работать в клинике как политический ссыльный.

В 1896 г. доктор Н.И. Долгополов был приглашен на работу в Нижний Новгород. А с 20 августа 1897 г. Нифонт Иванович принят на должность старшего врача и хирурга в больнице купца Д.Н. Бабушкина с жалованием в 2000 рублей в год.

Семья доктора Долгополова приехала вместе с ним в Нижний Новгород. Дочь Нифонта Ивановича Александра вспоминала: *«…Мы жили в доме при больнице и близко знали ее персонал, начиная со сторожа, кучера, прачек, повара, санитарок, фельдшера и кончая еще одним врачом. Весной и осенью мы даже знали многих больных, которые гуляли в небольшом саду, и мы постоянно разговаривали с ними. Иногда мои братья и сестры играли в крокет с больными и с детства всегда слышали от окружающих: какой у тебя хороший папа, как мы все его любим…».*

Теплые воспоминания о встречах с Н.И. Долгополовым сохранил Э.Э. Бауман: *«…Я познакомился с Нифонтом Ивановичем Долгополовым в 1900 г. в Н. Новгороде… В то время Нифонт Иванович был старшим врачом Бабушкинской городской больницы в Канавине… Деятельность Нифонта Ивановича в Нижнем была многогранна. Больница обслуживала большой рабочий район, и кроме того, будучи во главе медицинского персонала, Долгополов был ответственен за всю работу больницы как главный врач. Долгополов обладал исключительной энергией и работоспособностью. Надо было удивляться, как он успевал обеспечить больных в больнице и большую клиентуру. И вдобавок к тому вести большую общественную работу…».*

Действительно, доктор Н.И. Долгополов обладал большой способностью к длительному, напряженному труду: он выполнял сложные хирургические операции, вел амбулаторный прием и посещал заболевших на дому.

Когда Нифонт Иванович выезжал в театр, на кон-

церт, в гости или по делу, то всегда от 8 до 9 ч вечера звонил по телефону в больницу и узнавал о состоянии и самочувствии каждого тяжелобольного. А возвращаясь домой около 12 ч ночи, заезжал в больницу и заходил в соответствующие палаты.

Важно отметить необыкновенную гуманность доктора Долгополова. Нифонт Иванович с людьми был приветлив, чуток, прост и равен, невзирая на их социальное и общественное положение. Люди доверчиво открывали ему свою душу, не стесняясь, просили о помощи. Э.Э. Бауман свидетельствует: *«…В каждом больном он прежде всего видел человека как такового… простой люд шел к нему на прием с особым чувством удовлетворения… знал, что… от него выйдет успокоенный и морально обогащенный. Вот в этом была главная сила доктора Долгополова»*. Авторитет и уважение «в верхах» создавались его славой первоклассного врача, чуткого к больному, не отступающего перед трудностями и опасностями, чьи знания и интуиция помогали благополучно выводить пациента из опасных положений, перед которыми пасовали другие врачи.

Огромна была популярность Н.И. Долгополова среди босяков — спившихся и опустившихся на самое дно людей, которых боялись, и не без основания: таким людям нечего было терять и от них можно было ожидать всего. У большинства людей босяки не вызывали особого уважения. Н.И. Долгополов клал босяков на лечение в Бабушкинскую больницу. Он мог безопасно появляться в трущобах, заходить в которые вообще было рискованно. Впоследствии, во время разгула «черной сотни», босяки встали на защиту доктора от нападения черносотенцев.

Популярность и любовь «в низах» были завоеваны не только славой талантливого врача, но и репутацией врача-бессребренника. Когда Нифонту Ивановичу приходилось посещать тяжелобольных на дому, поскольку они не могли лечь в больницу из-за высокой платы, установленной городским самоуправлением, он не только не брал денег за визит, но сам давал деньги на лекарства и на улучшение питания.

Характерен случай с крестьянским мальчиком Федей, у которого врачи сочли необходимым ампутировать ногу. Когда ребенка показали доктору Долгополову, он отверг такое решение и, сделав успешную операцию, сохранил мальчику ногу. После выздоровления Нифонт Иванович оставил мальчика жить при больнице на полном пансионе и отдал его в школу учиться.

Готовность доктора Долгополова прийти на вызов

в любое время дня и ночи, его особенно мягкое, внимательное отношение к больным завоевали ему большую любовь и уважение жителей Нижнего Новгорода. Неслучайно его называли «нижегородским Гаазом».

Наряду с лечебной работой, Н.И. Долгополов принимал деятельное участие в обсуждении вопросов организации медицинского дела на заседаниях городской санитарной комиссии. Нифонт Иванович ратовал за улучшение санитарного состояния Канавина и т.д.

25 июля (7 августа) 1905 г. на заседании санитарной комиссии Н.И. Долгополов добился открытия городского ночлежного дома, где жители могли получить место за более низкую плату по сравнению с частными ночлежными домами. Он настаивал на привлечении к ответственности содержателей ночлежных домов.

Доктор Долгополов участвовал в работе IV съезда земских врачей и представителей земств Нижегородской губернии, где выступил с докладом о связи городской и губернской земской врачебно-санитарной организации. В частности, он говорил о единообразии форм для регистрации заболеваний и разработке статистических данных, обрисовал необходимость проведения различных мероприятий при эпидемиях.

Н. И. Долгополовъ.

Нифонт Иванович неоднократно принимал участие в работе Пироговских съездов. Из воспоминаний профессора Д.В. Нагорского: *«…Горячий, темпераментный оратор, выступления которого приковывали внимание слушателей и своей горячей убежденностью и содержательностью, он быстро сделался видным деятелем съездов. У Нифонта Ивановича была особенность: он легко говорил — речь была видом свойственного ему творчества, вдохновением, подобным вдохновению поэта; но писать ему было трудно — процесс писания сковывал бурное течение его мыслей, и после него почти не осталось написанного собственноручно (если не считать нескольких писем в редакции газет) — остались лишь стенографические записи речей на Пироговских съездах, впоследствии речей его в Государственной думе. На почве Пироговских съездов у Нифонта Ивановича завязались прочные дружественные связи с другими видными деятелями. Он сблизился и подружился с Антоном Павловичем Чеховым, также неизменным участником съездов. Их сблизили одинаковая искренность их душ, одинаковая кристальная честность, одинаковая бескомпромиссность в оценке темных сторон жизни, и они сделались друзьями до конца жизни Антона Павловича. Сблизился и сдружился Нифонт Иванович и с другими — с выдающимся профессором гигиены Ф.Ф. Эрисманом, с виднейшими земцами, представителями “третьего элемента”, игравшими ведущую роль в деятельности земства».*

Совместно с доктором Александром Петровичем Воскресенским Н.И. Долгополов был инициатором учреждения комиссии по распространению гигиенических знаний. Так, в 1892 г. на IV съезде он сделал доклад «К вопросу об организации фабричной медицины и улучшении положения фабричных врачей». В 1903 г., выступая на VIII съезде, Нифонт Иванович поднял вопрос о реорганизации губернских больниц, а также выступил в защиту книги В.В. Вересаева «Записки врача». Долгополов был участником чрезвычайного Пироговского съезда в 1917 г.

Нифонт Иванович Долгополов был членом Нижегородского отделения Российского общества охранения народного здравия, принимал активное участие в его работе и ратовал на заседаниях общества за широкое проведение среди населения санитарного просвещения — бесед и чтений на естественные и медицинские темы. Позже такие чтения были организованы обществом, причем нередко лекторов приглашали из Москвы. Особенно много бесед устраивалось для детской аудитории.

Все, кто знал Нифонта Ивановича в нижегородский период, отмечают некоторые характерные черты его отношения к окружающим и окружающих к нему. Так, например, доктор Н.И. Долгополов никогда не ездил по железной дороге в I или II классе, хотя имел мате-

риальную (а иногда и служебную) возможность, но всегда в III классе (жесткий вагон), объясняя свой выбор тем, что в последнем попутчики интереснее.

Н.И. Долгополов не был религиозен, но чтил народные обычаи: в рождественский сочельник у него в столовой в углу ставился стол, на который клали сено с жареной пшеницей (кутья) и взвар (компот), тут же стоял кувшин с сытой (мед, растворенный в воде). Члены семьи Долгополова садились за постный ужин, после которого ели вареную пшеницу, взвар и запивали медовой сытой — свято соблюдался украинский народный обычай. На Пасху у Нифонта Ивановича на столе стояли пасхальные угощения, украшенные живыми цветами. Прислуга в этот день сидела за столом, а дети доктора прислуживали. За пасхальным столом шло христосование со всеми служащими Бабушкинской больницы — от врачей до прачки (всего 60 человек). Это был как бы обряд братания всех, независимо от общественного положения.

Надо отметить, что Нифонт Иванович был прекрасным семьянином — верным мужем и любящим отцом. Он любил собирать у себя общество, вкусно угостить. Но спиртных напитков не держал, и среди посуды в его доме никогда не было рюмок. В торжественных случаях, когда надо было пить за чье-либо здоровье, на стол ставился лимонад или мед (не хмельной).

Квартира доктора Долгополова была открыта для многочисленных гостей, среди которых были А.М. Горький, В.Г. Короленко, Е.Н. Чириков, С.Г. Скиталец, С.И. Мицкевич, В.Н. Золотницкий, Н.А. Семашко, М.В. Владимирский и др. Проездом бывал у Нифонта Ивановича и А.П. Чехов.

По воспоминаниям дочери Н.И. Долгополова, А.Н. Долгополовой: ежегодно, в день смерти Т.Г. Шевченко Нифонт Иванович у себя на квартире устраивал Шевченковские вечера. В этот день в одной из комнат вывешивался портрет поэта, украшенный цветами и колосьями ржи. Приходило много людей, неизменным участником был А.М. Горький. Собравшиеся декламировали стихи Т.Г. Шевченко, пели украинские песни.

В 1900 г. был основан дачный поселок Моховые Горы. Инициатором строительства на волжском берегу стал доктор В.Н. Золотницкий. Совместно с архитектором П.П. Малиновским, Н.И. Долгополовым и М.А. Райковским было решено купить четыре участка и построить по соседству дачи. Горький и его семья неоднократно отдыхали на Моховых Горах у своих давних друзей. А в 1901 г. через несколько дней после очередного приезда писателя здесь принимали и нового гостя — Ф.И. Шаляпина.

Нифонт Иванович любил и чувствовал природу, организовывал прогулки и поездки на лодках с провизией, с самоварами и с кострами.

Доктор Долгополов относился с необычайной нежностью и заботой к детям, был заводилой в их играх, участником споров и главным судьей. Из воспоминаний дочери Н.И. Долгополова Александры: *«…Нас, своих детей, отец воспитывал как-то “по-своему”. Он горячо любил нас, но вообще любил он всех детей. Бывало, идя с нами по улицам Канавина, он постоянно на ходу играл с чужими детьми, то в бабки, то в городки, то поднимал на плечо какого-нибудь ребенка и говорил ему что-то ласковое. Затем погладит по головке и пойдет дальше. Посторонние чужие дети, завидя нашего отца издали, всегда ожидали его ласки, шутки, отвечая ему чистой любовью детского сердца… В доме у нас всегда бывало очень много наших школьных товарищей… Если отец нам говорил, что так неправильно, нельзя делать, то для всех нас и наших близких одноклассников это был нерушимый закон…».* Нифонт Иванович делал часто подарки не только своим, но и чужим детям.

Нельзя не отметить активного участия Н.И. Долгополова во всех начинаниях писателя Алексея Максимовича Горького по охране народного здоровья, распространению начального образования, в организации и проведении рождественских елок и катков для детей нижегородской бедноты и др.

В апреле 1901 г. писатель был арестован за приобретение аппарата для печатания прокламаций и распространения их среди рабочих города. Долгополов ездил в Москву к А.П. Чехову с просьбой помочь в освобождении Горького. Обращался с такой же просьбой и к Л.Н. Толстому, который в свою очередь ходатайствовал министру П.Д. Святополк-Мирскому.

Под давлением общественного мнения нижегородские власти вынуждены были созвать консилиум для освидетельствования состояния здоровья Горького. Комиссия из семи врачей, в которую входили В.Н. Золотницкий, Н.И. Долгополов, Н.А. Грацианов, дала заключение, что дальнейшее пребывание в тюрьме угрожает не только здоровью, но и самой жизни Алексея Максимовича.

Благодаря заключению врачей писатель был освобожден из острога 17 мая 1901 г., т.е. ровно через месяц после ареста, и отвезен на квартиру под домашний арест.

Н.И. Долгополов был одним из основателей нижегородской губернской организации партии эсеров и входил в ее комитет. Небезынтересно отметить и такой факт: с ведома Нифонта Ивановича в Бабушкинской больнице работали нижегородские социал-демократы, члены Нижегородского комитета РСДРП С.С. Карасева и А.М. Кекишева.

В 1904–1905 гг. Н.И. Долгополов организовал санитарный отряд, который входил в боевую дружину эсеров и социал-демократов. Отряд этот состоял главным образом из женщин, которые в больнице

приобретали навыки по уходу за ранеными и больными. Во время баррикадных боев в Канавине раненые направлялись в Бабушкинскую больницу, которая играла роль убежища для дружинников, раненых. Персонал больницы спас от расправы многих участников уличных боев.

В период подготовки и проведения революции 1905–1907 гг. Н.И. Долгополов принимал активное участие в сходках, митингах, собраниях.

23 декабря 1905 г. доктор Н.И. Долгополов был арестован и заключен в первый корпус нижегородского острога. В январе 1906 г. министр внутренних дел П.Н. Дурново постановил: обвиняемого в противоправительственной пропаганде Н.И. Долгополова выслать под гласный надзор полиции на четыре года в Тобольскую губернию. Позднее место ссылки было заменено на Астрахань.

Но популярность Долгополова среди нижегородского населения была настолько велика, что в 1907 г. он был выбран от Нижнего Новгорода депутатом во II Государственную думу, и полиция ломала голову над тем, как воспрепятствовать его приезду в Нижний Новгород.

Н.И. Долгополов принадлежал к фракции социалистов-революционеров (эсеров) и участвовал в работе комиссий: аграрной, продовольственной и неприкосновенности личности, а также выступал при обсуждении вопросов об упразднении военно-полевых судов и оказании продовольственной помощи населению.

В Астрахани Нифонт Иванович провел последние годы жизни, занимаясь частной практикой. Здесь же он встретился с Л.Н. Толстым, а узнав о смерти писателя, послал телеграмму его семье. Долгополов написал брошюру «Памяти Льва Николаевича Толстого. Толстой как учитель жизни и педагог» (1910 г.). Весь сбор от этого издания поступил в фонд Л.Н. Толстого для выкупа Ясной Поляны в национальную собственность.

До конца жизни доктор Н.И. Долгополов занимался общественной деятельностью, избирался в Астраханский городской совет, а также преподавал хирургию в Астраханском медицинском институте.

Н.И. Долгополов принял участие в ликвидации сыпного тифа среди рабочих разных национальностей (русских, татар, киргизов). Заразился сам. Болезнь приняла тяжелую форму, положение сделалось безнадежным.

16 января 1922 г. он умер. Его тело было перевезено родными в Москву и похоронено на Новодевичьем кладбище, участок 1.

В заключение следует подчеркнуть, что Нифонт Иванович Долгополов, будучи талантливым врачом и умелым организатором, обессмертил свое имя в истории нижегородской медицины и здравоохранения. И в целях увековечивания памяти о нем в Канавинском районе улица Новинская была переименована в улицу Доктора Долгополова. Городская Бабушкинская больница в Нижнем Новгороде некоторое время носила название Долгополовской, затем городской хирургической больницы № 6. С 2010 г. в здании бывшей больницы расположен торговый центр «Канавинский дворик» (ООО «Инвест-капитал»).

ЛИТЕРАТУРА

1. Акифьев А.В. Пивовары-заводчики Нижнего Новгорода второй половины XIX–начала XX века. *Молодой учёный* 2015; 14(94): 387–390.

2. Блохина В., Либединская Л. *М. Горький в родном городе*. Горький: Волго-Вятское кн. изд-во; 1976; с. 91.

3. Дмитриева В.И. *Врачи-нижегородцы*. Горький; 1960; с. 91–97.

4. *Доктор Нифонт Иванович Долгополов. Воспоминания Эрнста Эрнстовича Баумана*. Учебно-исторический центр ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ; 3 с.

5. Долгополова А.Н. *Воспоминания о Нифонте Ивановиче Долгополове*. Учебно-исторический центр ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ; 10 с.

6. Елисеев А. *А.М. Горький в Н. Новгороде*. Горький: Волго-Вятское кн. изд-во; 1974; с. 66–67.

7. *Кто есть кто в Нижегородской области*. Вып. 2. Н. Новгород: Агентство «Комсомольская правда–Форпост»; 2000; с. 353.

8. Нагорский Д.В. *Доктор Нифонт Иванович Долгополов (1857–1957). Воспоминания*. Учебно-исторический центр ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ; 48 с.

9. Селезнев Ф.А. Бабушкин Дмитрий Никандрович. В кн.: *Нижегородская энциклопедия промышленности и предпринимательства*. Сост. и науч. ред. Селезнев Ф.А. Н. Новгород: Книги; 2011; с. 28.

10. Сперанский Г., Долгополова А. *Памяти замечательного русского врача-революционера Нифонта Ивановича Долгополова (к столетию со дня рождения: 1857–1957 гг.)*. Учебно-исторический центр ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ; 10 с.

11. Селезнев Ф.А. Долгополов Нифонт Иванович. В кн.: *Государственная дума Российской империи: 1906–1917. Энциклопедия*. М: РОССПЭН; 2008; с. 169.

12. Селезнев Ф.А., Евдокимов А.В., Сорокин А.А. *Нижегородцы и Государственная Дума: история и современность. Монография*. М: Эдитус; 2021; с. 84–85.

13. Чижова Е.А., Кустова Н.А. Н.И. Пирогов и нижегородская медицина. *Медицинский альманах* 2020; 4: 93–94.

14. Чижова Е.А. Нифонт Иванович Долгополов. *Нижегородский медицинский журнал* 2003; 1: 187–189.

15. Чижова Е.А. Память против забвения (к 90-летию со дня смерти В.Н. Золотницкого). *Медицинский альманах* 2020; 2: 111.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

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

ДЕЛО ВСЕЙ ЖИЗНИ (ПАМЯТИ ДОЦЕНТА Б.П. МЕТАЛЬНИКОВА)

Поступила 16.11.2021

Е.А. Чижова, И.Л. Шливко, И.А. Клеменова
ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Brevis nobis vita data est, at memoria bene redditae vitae sempterna //
Нам дана короткая жизнь, но память об отданной
за благое дело жизни вечна. Цицерон

Начало жизненного пути Бориса Павловича Метальникова связано с Нижним Новгородом, где он родился 30 июня (по новому стилю 13 июля) 1902 г. в семье священника. В тяжелое для страны время Гражданской войны (1919 г.) Борис Метальников, окончив гимназию, уходит добровольцем на фронт — там его определили матросом-санитаром на военный пароход «Мария». В навигацию 1920 г. он вновь служил братом милосердия на пароходе «Некрасов».

В жизни Борису Павловичу приходилось надеяться только на себя, на свое упорство в достижении цели: он мечтал учиться в высшем учебном заведении. Его желание вскоре осуществилось. В соответствии с приказом Реввоенсовета республики за № 3747 от 10 июля 1920 г. Борис Метальников был откомандирован для продолжения образования в Нижегородский государственный университет.

В 1920 г. в НГУ был открыт новый факультет — медицинский. Б.П. Метальников становится студентом медфака. Деканом факультета был профессор Петр Георгиевич Аврамов, опытный организатор, талантливый клиницист и педагог, прошедший большую школу военного врача. Он привлек к работе со студентами лучших практических врачей Нижнего Новгорода (А.Н. Куняев, Н.Г. Смоляков, К.Ф. Богуш, П.Н. Михалкин, А.К. Степанов, А.С. Пальмов, В.М. Дурмашкин, Д.А. Елкин, И.М. Боголюбов, А.И. Писнячевский, Б.Н. Могильницкий, Л.В. Комарович, В.Н. Золотницкий, Л.П. Бибихин и др.). Затем в число преподавателей вошли приехавшие из других городов сотрудники, избранные по конкурсу: Г.Г. Юден, В.М. Святухин, М.А. Покровский. Вместе эти люди заложили фундамент высшего медицинского образования в Нижнем Новгороде. Многие из них стали в дальнейшем докторами наук, профессорами и знаменитыми учеными.

Одним из ведущих преподавателей медицинского факультета Нижегородского государственного университета был заведующий кафедрой кожных и венерических болезней, доктор медицины, профессор Иосиф Аронович Левин, высококвалифицированный специалист, человек большой внутренней культуры. На факультете он читал цикл лекций по всем разделам кожных и венерических болезней *(О жизни и деятельности профессора И.А. Левина есть отдельная статья, опубликованная в «Медицинском альманахе» 2021; 1: 83–87).*

Именно профессор И.А. Левин оказал наиболее значительное влияние на выбор студентом Метальниковым будущего направления деятельности: стать врачом дерматовенерологом.

В 1925 г. медицинский факультет НГУ дал стране первый выпуск врачей в количестве 119 человек. Среди выпускников был и Борис Метальников.

Его врачебная деятельность началась с должности ординатора университетской клиники кожных и венерических болезней и клиники венерологического отделения Нижегородской губернской больницы. Работа в клинике профессора И.А. Левина оказала огромное влияние на формирование Метальникова как врача-дерматовенеролога. Здесь он набирался опыта и оттачивал клиническое мастерство.

В 1929 г. Борис Павлович был призван в ряды

Красной армии и служил «врачом-одногодичником» в 7-м железнодорожном полку в г. Козлове.

С 1930 г. он заведовал гонорейно-урологическим отделением Нижегородского (Горьковского — с 1932 г.) краевого научно-исследовательского кожно-венерологического института (ныне — филиал «Государственный научный центр дерматовенерологии и косметологии») и был ассистентом кафедры кожных и венерических болезней Горьковского медицинского института.

Под руководством профессора М.П. Батунина велась совместная работа сотрудников краевого научно-исследовательского кожно-венерологического института и кафедры кожных и венерических болезней медицинского института в борьбе с гнойничковыми заболеваниями в Горьком и области. М.З. Каган боролся с фурункулезом и гидраденитами. Л.И. Фандеев разрабатывал новые методы лечения пиодермитов, а Б.П. Метальников проводил лечение больных сикозом инъекциями аутовакцины. Его первая научная работа «К этиологии коккогенных сикозов и их лечение интракутанными инъекциями аутовакцины» была опубликована в журнале «Русский вестник дерматологии» в № 4 за 1930 г.

Интересно отметить и такой факт: профессор М.П. Батунин в статье «Очередные задачи борьбы с кожными и венерическими болезнями в Горьковской области» упоминает имя Б.П. Метальникова в числе лучших энтузиастов врачей-венерологов г. Горького.

В 1940 г. вместе со своим учителем профессором И.А. Левиным он описал уникальный случай гуммозного поражения мочеиспускательного канала.

Практический опыт, стремление к научно-исследовательской работе помогли Метальникову подготовить и защитить диссертацию на степень кандидата медицинских наук на тему: «Значение лакун Морганьи при затяжных формах гонореи уретры у мужчин». Научным руководителем стал профессор М.П. Батунин. Официальными оппонентами выступили профессор И.А. Левин и доцент Д.А. Жданов.

Из выписки протокола заседания Совета Горьковского медицинского института от 10 июня 1940 г.: *«…Тайным голосованием Совет ГМИ единогласно постановил: утвердить тов. Метальникова Бориса Павловича в ученой степени кандидата медицинских наук. В голосовании участвовали 21 член Совета. Ученый секретарь Блохин»*.

Не вызывает сомнения тот факт, что период с 1930 по 1940 г. в профессиональной и педагогической деятельности Б.П. Метальникова явился хорошей школой в его подготовке как высококвалифицированного научного сотрудника, клинициста и педагога.

В годы Великой Отечественной войны Б.П. Метальников возглавлял оказание специализированной урологической помощи раненым в четырех эвакогоспиталях (№№ 2793, 2819, 5611 и 2817), осуществляя одновременную разработку научно-практических вопросов военной урологии: ранние пластические операции при стриктурах мочеиспускательного канала огнестрельного происхождения, мышечная пластика в лечении мочекаловых свищей и др. Эти работы получили высокую оценку у специалистов-урологов.

В конце 1945 г. Метальникову как ведущему урологу эвакогоспиталя № 5811 было выдано командировочное удостоверение в Москву для оформления докторской диссертации: *«…на тему "Огнестрельные повреждения мочеиспускательного канала"*.

Пролетарии всех стран, соединяйтесь!

„ДУХ ВЕЛИКОГО ЛЕНИНА И ЕГО ПОБЕДОНОСНОЕ ЗНАМЯ ВДОХНОВЛЯЮТ НАС ТЕПЕРЬ НА ОТЕЧЕСТВЕННУЮ ВОЙНУ ТАК ЖЕ, КАК 23 ГОДА НАЗАД"

СТАЛИН

ПОЧЕТНАЯ ГРАМОТА

Тов. Метальникову Б.П.

За честный труд, внимательное и любовное отношение к раненым—участникам Великой Отечественной войны, защищающим священную Родину от нашествия немецкого кровавого фашизма.

(НОКТОН)

(СМИРНОВ)

Просьба ко всем научным и библиотечным учреждениям оказать доктору Метальникову Б.П. содействие в выполнении указанной диссертации. Срок командировки со 2 августа по 2 сентября. Начальник госпиталя № 5811 майор медслужбы Красавцев».

Диссертация была закончена, получила положительные отзывы у специалистов, но ее защита не состоялась по не зависящим от автора причинам.

С сентября 1945 г. Борис Павлович являлся консультантом-урологом при Областном госпитале инвалидов Великой Отечественной войны до расформирования госпиталя в 1949 г.

В 1946 г. Метальников был утвержден старшим научным сотрудником Горьковского научно-исследовательского кожно-венерологического института МЗ РСФСР. Ему было присвоено ученое звание доцента кафедры кожных и венерических болезней ГМИ им. С.М. Кирова. Здесь в полной мере проявились его способности как врача, научного работника и педагога.

Печатное наследие доцента Б.П. Метальникова насчитывает 86 научных трудов по вопросам венерологии и урологии. Его работы по гонорее, трихомониазу, сифилису мочеполовой системы у мужчин, огнестрельным ранениям мочевого пузыря и предстательной железы были хорошо известны специалистам.

В дальнейшем Б.П. Метальников работал над вопросами изучения сульфамидорезистентных форм гонореи, постгонорейных изменений мочеполовой системы у больных, леченных пенициллином. Считая, что химические и механические раздражители для определения критерия излеченности при комбинированных провокациях у мужчин повышают процент постгонорейных уретритов, Метальников предложил и внедрил новый метод — использование подкожного введения пилокарпина как средства провокации при определении критерия излеченности гонореи. Этот метод нашел широкое распространение во многих клиниках страны.

По его инициативе была проведена большая работа по патологическому исследованию изменений в шейке матки у больных, страдающих гонореей, леченных пенициллином, исследованы особенности клиники хронической гонореи у мужчин за последние годы. Борис Павлович уделял также большое внимание негонорейным заболеваниям мочеполовой системы, изучая этиопатогенез, клинику и характер флоры у больных трихомониазом. Мастерски владея оптическим обследованием мочевой системы, он установил особенности трихомонадных поражений задней уретры и придаточных половых желез.

Всю жизнь Борис Павлович учился, он неоднократно работал в клиниках основоположников русской и советской урологии профессоров Р.М. Фронштейна, Б.Н. Хольцова, Я.Г. Готлиба, А.П. Фрумкина, совершенствовал свою хирургическую технику у профессора А.А. Ожерельева. И став высококвалифицированным специалистом в избранной отрасли медицины, продолжал совершенствовать свои знания.

Необходимо особо подчеркнуть, *что «доцент Б.П. Метальников не только делал операции и был хирургом высокого класса, он прекрасно разбирался в сложных проблемах смежных специальностей, с которыми часто приходилось встречаться урологу той поры: Impotentia coeundi (половая слабость), Impotentia generandi (бесплодие), венерологии, гинекологии, лабораторном деле, психиатрии (владел и пользовался методикой гипноза), сексопатологии, в становлении которой принимал личное, непосредственное участие в виде подготовки и проведения в январе 1966 г. первых всероссийских курсов по сексопатологии на базе психиатрической клиники Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова, которой заведовал профессор Н.В. Иванов».*

Борис Павлович много внимания уделял борьбе с кожными и венерическими болезнями, принимал активное участие в организационно-методической работе не только в Горьковской области, но и во многих других областях РСФСР, где наряду с обследованием проводил большую лекционную работу по актуальным вопросам диагностики, лечения и профилактики гонореи, а также консультировал больных во многих лечебных учреждениях города, области и соседних областей и республик.

При всей своей загруженности Борис Павлович успевал принимать активное участие в общественной жизни. В течение нескольких лет он являлся бессменным членом правления Горьковского научного общества дерматологов и венерологов.

Б.П. Метальников много сделал для организации и развития Горьковского научного общества урологов, являясь заместителем председателя общества (1947–1964), а с 1964 г. и до конца жизни — председателем.

По свидетельству современников и учеников, Б.П. Метальников был прирожденным педагогом. Он стремился передать студентам-медикам свои знания. Молодые коллеги прислушивались к его советам, перенимали его клинический опыт.

Из письма Б.П. Метальникову от его учениц Т. Кисловой, Л. Елкиной и (имя не удалось установить) Красовской: *«…как много мы получили от Вас в научном и практическом отношении по линии нашей специальности. В течение ряда лет Вы неустанно будили нашу мысль, обогащали наш опыт, фиксировали наше внимание на том, что являлось особенно актуальным в области венерологии и урологии. И мы бесконечно благодарны Вам за это. Ваше стремление передать свои обширные знания, глубокий и богатый опыт млад-*

шим товарищам по работе мы высоко ценим и от души благодарим. В лице Вашем мы видим не только высококвалифицированного и авторитетного руководителя, но и близкого товарища и друга, готового всегда помочь своим ободряющим советом. За все это — сердечное русское спасибо».

Нельзя обойти вниманием и тот факт, что доцент Б.П. Метальников — первый настоящий учитель, определивший судьбу Евгения Васильевича Шахова как врача-уролога, будущего доктора медицинских наук, профессора, Заслуженного врача РСФСР.

Е.В. Шахов вспоминал, как в 1952 г. после окончания ГМИ им. С.М. Кирова он начал работать хирургом в больнице Верхне-Волжского речного бассейна. Б.П. Метальников был там консультантом: «оперировать было с ним очень интересно. Он привлекал своей эрудицией, умением беседовать с больным, своим врачебным мастерством».

Борис Павлович приходил на работу к семи часам утра и до начала своей основной работы и занятия со студентами вел прием больных. После работы он консультировал больных в других больницах. В течение 35 лет Б.П. Метальников проводил консультативно-лечебную работу в больнице и диспансере Водздравотдела.

По свидетельству тех, кто лично знал Б.П. Метальникова, он был исключительно внимателен к больным и умел внушать им веру в выздоровление. Из воспоминаний кандидата медицинских наук Веры Николаевны Андриановой, работавшей с Б.П. Метальниковым в Горьковском научно-исследовательском кожно-венерологическом институте: *«…свое общение с больными Борис Павлович всегда считал первостепенным делом. Приходя на работу рано, он сразу отправлялся в палаты, беседовал с больными, проверял, как прошла ночь, как чувствует себя больной после операции, какое настроение у тех, кто готовится на операционный стол. Для каждого находил он доброе слово, шутку, а иногда — строгое наставление с оттенком отцовской заботы. Часто после операции звонил ночью и просил дежурного врача посмотреть больного, делал назначения. Никогда не было отказа больным, пришедшим на консультацию. Иногда после операции он продолжал прием больных, и ни один пациент не уходил от него неудовлетворенным, каждый получал нужный совет и помощь. Широта души и безмерная доброта Б.П. Метальникова, не имеющего своей семьи, выражалась часто в его материальной помощи больным, а своим друзьям он мог в подарок оформить подписку на газеты и журналы и даже купить телевизор…».*

Один из ближайших учеников Б.П. Метальникова — доцент, кандидат медицинских наук Николай Павлович Шамшин — с теплотой вспоминал своего учителя, называя Бориса Павловича специалистом-универсалом. В частности, Н.П. Шамшин отмечал: *«…От своих учителей-урологов П.Ф. Тимофеева и Р.М. Фронштейна, портреты которых всегда были у него в кабинете, он унаследовал тягу к новому, более совершенному, соблюдая при этом основной принцип медицины — не навреди».*

За многолетний и безупречный труд Б.П. Метальников был награжден орденом Трудового Красного Знамени, медалями: «За Победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За доблестный труд в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», нагрудным знаком «Отличнику здравоохранения». Он имел много благодарностей МЗ РСФСР.

К сказанному надо добавить, что Борис Павлович Метальников всю жизнь вел скромный образ жизни. Он соединял в себе необыкновенные качества: трудолюбие, умение довести начатое дело до успешного завершения, дисциплинированность и аккуратность во всем. Все это сочеталось в Борисе Павловиче с интеллигентностью, добротой и порядочностью.

Б.П. Метальников много сил отдавал людям, порой не щадя своего здоровья, не считаясь с личным временем, мало отдыхал. И вскоре случилось непоправимое. 21 февраля 1966 г. Борис Павлович умер от острого инфаркта миокарда на 64-м году жизни в Горьком. Похоронили его на городском кладбище «Марьина роща».

Утешимся словами персидского поэта Саади: *«Никто не вечен в мире, все уйдет. Но вечно имя доброе живет».*

На кафедре кожных и венерических болезней Приволжского исследовательского медицинского университета бережно сохранены научные труды, документы и фотографии доцента Б.П. Метальникова, в учебно-историческом центре Университета в одной из витрин представлены: коллекция мочевых камней, удаленных Б.П. Метальниковым в период с 1943 по 1955 г., а также принадлежавшие ему наборы урологических инструментов в деревянных футлярах.

Имя Бориса Павловича Метальникова заслуженно занимает почетное место среди выпускников *Alma mater* нижегородских медиков. Он оставил заметный след и в нижегородской медицине и здравоохранении как высококвалифицированный специалист в области дерматовенерологии и урологии. Есть все основания надеяться, что на этом пути будут достигнуты еще более внушительные победы на благо здоровья человечества.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрианова В.Н. Борис Павлович Метальников (к 90-ле-

тию со дня рождения). *Нижегородский медицинский журнал* 1993; 1: 112–115.

2. Батунин М.П. *Библиографический указатель печатных работ по кожным и венерическим болезням*. Горький; 1947; 27 с.

3. Батунин М.П. Очередные задачи борьбы с кожными и венерическими болезнями в Горьковской области. В кн.: *Сборник докладов на Юбилейной сессии Горьковского медицинского института им. С.М. Кирова, 1920–1940*. Горький; 1941; с. 71.

4. Некролог. В кн.: *Научные записки Горьковского научно-исследовательского института дерматологии и венерологии МЗ РСФСР и кафедры кожных и венерических болезней ГГМИ им. С.М. Кирова*. Вып. 27. Горький; 1968; с. 227–229.

5. Некролог. Борис Павлович Метальников. *Кировец* 1966; 26 февраля(6): 2.

6. Памяти Бориса Павловича Метальникова. *Вестник дерматологии и венерологии* 1967; 6: 94.

7. Шахов Б.Е., Буланов Г.А. Становление высшего медицинского образования в Нижнем Новгороде. *Медицинский альманах* 2010; 1: 37–38.

8. *90 лет НижГМА. Нижегородские научные медицинские школы: история и современность*. Под общ. ред. проф. В.В. Шкарина. Н. Новгород: Нижегородская государственная медицинская академия; 2012; 326 с.

9. *Жизнь и деятельность Бориса Павловича Метальникова*. Кафедра кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ; 3 с.

10. *Из выписки протокола заседания Совета Горьковского мединститута от 10 июня 1940 г.* Кафедра кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ.

11. Кислова Т., Елкина Л., Красовская. *Борису Павловичу Метальникову*. 30 июня 1945 г. Кафедра кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ; 1 с.

12. *Командировочное удостоверение Б.П. Метальникова*. 1 августа 1945 г. Кафедра кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ.

13. Шамшин Н.П. *Слово об учителе. К 100-летию со дня рождения Бориса Павловича Метальникова*. Кафедра кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ; 3.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Е.А. Чижова, зав. учебно-историческим центром ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

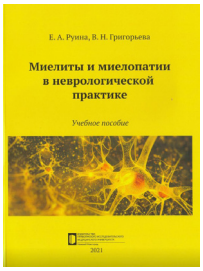
И.Л. Шливко, д.м.н., зав. кафедрой кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России;

И.А. Клеменова, д.м.н., профессор кафедры кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России.

Для контактов: Чижова Елена Александровна,
e-mail: chizhova_e@pimunn.net

КНИЖНЫЕ НОВИНКИ

ИЗДАТЕЛЬСТВА ПРИВОЛЖСКОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА



Руина, Е. А. Миелиты и миелопатии в неврологической практике: учебное пособие / Е. А. Руина, В. Н. Григорьева. — Н. Новгород: Издательство ПИМУ, 2021. — 232 с. — ISBN978-5-7032-1388-9.

Учебное пособие посвящено поражениям спинного мозга воспалительного и невоспалительного характера. Рассмотрены вопросы анатомии спинного мозга, представлена подробная информация об известных на сегодняшний день вариантах миелитов. Основное внимание уделено аутоиммунным миелитам, новые формы которых описаны в последние годы. Детально представлены клиническая картина, результаты магнитно-резонансной томографии, принципы терапии. Кратко изложены сведения о невоспалительных миелопатиях. Отдельные формы миелитов проиллюстрированы собственными наблюдениями авторов.

Предназначено для студентов, обучающихся по специальности «Педиатрия», «Лечебное дело», ординаторов, аспирантов, неврологов, нейрохирургов, врачей общей практики, специалистов в области рентгено-радиологической диагностики.

Системные васкулиты: учебное пособие для клинических ординаторов и врачей / В. П. Носов, Н. В. Аминева, Л. Ю. Королева [и др.]; под ред. И. В. Фомина. — Н. Новгород: Издательство ПИМУ, 2020. — 160 с. — ISBN978-5-7032-1358-2.

В учебном пособии актуальные литературные данные, касающиеся вопросов этиопатогенеза, клинической картины, диагностики и лечения системных васкулитов. В настоящее время внедрение в клиническую практику и разработка алгоритмов интенсивной терапии, основанной на массивных дозах кортикостероидов, циклофосфамида, появление возможности применения генно-инженерных биологических препаратов позволяют улучшить прогноз у больных с ранее считавшимися некурабельными состояниями.

Предназначено для врачей-ревматологов, терапевтов и клинических ординаторов.

Биткина, О. А. Токсикодермии. Тяжелые варианты течения. Клиника, диагностика, лечение: учебное пособие / О. А. Биткина. — 2-е изд. — Н. Новгород: Издательство ПИМУ, 2021. — 64 с. — ISBN978-5-7032-1413-8.

Излагаются современные аспекты клинических проявлений, способов диагностики и лечения тяжелых вариантов токсико-аллергических реакций.

Предназначено для студентов, обучающихся по дисциплине «Дерматовенерология» по специальности «Лечебное дело».

Мышечные дистонии: учебное пособие / Е. А. Антипенко, В. А. Врублевская, М. Н. Ерохина, К. М. Беляков. — Н. Новгород: Издательство ПИМУ, 2021. — 56 с. — ISBN978-5-7032-1386-5.

Пособие содержит современные данные по этиологии, патогенезу, диагностике и лечению мышечных дистоний. Включает тестовые задания и задачи для контроля усвоения материала.

Предназначено для врачей-неврологов, ординаторов, аспирантов, обучающихся по специальности «Неврология», а также будет полезно практикующим неврологам, врачам общей практики, терапевтам и педиатрам.

Полный каталог изданий представлен на сайте Издательства ПИМУ: https://kupi-medbook.ru/

По вопросам приобретения печатных и электронных версий изданий обращаться по адресу:

603104, г. Нижний Новгород, ул. Медицинская, 1, магазин издательства ПИМУ. Телефон: (831) 465-42-23, e-mail: izdat@pimunn.ru

ОТ РЕДАКЦИИ

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ

(составлены с учетом требований Высшей аттестационной комиссии РФ и «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», разработанных Международным комитетом редакторов медицинских журналов)

ОБЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Полный текст статьи на русском языке должен быть представлен в формате MS Word и сопровождаться сканированной копией **первой страницы статьи с подписью всех авторов** (в формате *.pdf или *.jpeg).

Рукопись статьи должна быть напечатана 14-м шрифтом через 2 интервала, размер бумаги — А4 (210х295 мм) с полями 2,5 см по обе стороны текста.

Статьи принимаются по адресу электронной почты **medalmanac@pimunn.ru**

Название файла должно состоять из фамилии автора и города. *Например, "Иванов_Н.Новгород.doc".*

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ

Титульный лист должен содержать: 1) название статьи на русском и английском языках, которое должно быть информативным и достаточно кратким; 2) УДК и шифр специальности ВАК; 3) инициалы и фамилии авторов на русском и английском языках; 4) колонтитул (сокращенный заголовок) из 5–6 слов для помещения на странице журнала; 5) информацию об источниках финансирования; 6) сообщение о возможном конфликте интересов; 7) информацию об авторах: инициалы и фамилии, ученые степени, звания, должности и места работы всех авторов; 8) фамилию, имя, отчество, e-mail и мобильный телефон автора, ответственного за связь с редакцией. *Пример титульного листа размещен на сайте журнала.*

Резюме на русском и английском языках печатается на отдельной странице, оно должно быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: а) цель исследования; б) материалы и методы; в) результаты; г) заключение. Объем резюме — не менее 250 слов. На этой же странице помещаются **ключевые слова** (от 3 до 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Текст. Объем оригинальной статьи не должен превышать 15 страниц (от 15 до 25 тыс. знаков с пробелами). Количество рисунков и таблиц должно соответствовать объему представляемой информации, по принципу «необходимо и достаточно». Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. В работе должна использоваться международная система единиц СИ.

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например — ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

Статьи с оригинальными исследованиями должны содержать следующие разделы, четко разграниченные между собой: 1) «Цель исследования»; 2) «Материалы и методы»; 3) «Результаты»; 4) «Обсуждение»; 5) «Заключение»; 6) «Литература». Возможно объединение 3-го и 4-го разделов в «Результаты и обсуждение».

Обзорная статья должна включать не менее 50 литературных источников — большая часть этих источников должна быть не старше 5 лет. Книги, тезисы и авторефераты литературой не считаются.

Введение. Кратко освещается состояние вопроса со ссылками на наиболее значимые публикации, формулируется необходимость проведения исследования.

Цель статьи. Содержит 2–3 предложения, в которых сформулировано, какую проблему или гипотезу решает автор и с какой целью.

Материалы и методы. Включает в себя подробное изложение методик исследования, аппаратуры, на которой оно проводилось, критерии отбора животных и больных, количество и характеристику пациентов с разбивкой их по полу и возрасту, если требуется для исследования. Обязательно указывается принцип разбиения пациентов на группы, а также дизайн исследования. Следует назвать все используемые в ходе работы лекарственные препараты и химические вещества, включая их международное не-

патентованное (общепринятое) название, дозы, пути введения. Данный раздел должен содержать максимальную информацию — это необходимо для последующего возможного воспроизведения результатов другими исследователями, сравнения результатов аналогичных исследований и возможного включения данных статьи в мета-анализ.

Здесь указывается соблюдение этических принципов (как местных, так и международных: соблюдение этических принципов Европейской конвенции по защите позвоночных животных; Хельсинская декларация; информированное согласие больного).

В конце раздела «Материалы и методы» обязательным является выделение подраздела «Статистическая обработка данных». В начале подраздела необходимо указать программу и её версию, использованную для статистической обработки данных (SPPS Statistics, Statistica, MatLab и т.п.). Далее подробно перечисляются методы статистической обработки и в каком виде представлены данные (M±m, где M — среднее арифметическое, m — стандартное отклонение; Me — медиана и т.д.). В обязательном порядке указываются критерии, по которым оценивали значимость полученных результатов, а также методы определения соответствия выборки нормальному распределению. Методы статистики должны быть использованы корректно и обоснованно. Необходимым является указание уровня значимости (например, $p \leq 0,05$).

Результаты. Их следует представлять в логической последовательности. Текст не должен содержать ссылок на литературу. Данные приводятся очень четко, в виде коротких описаний с графиками, таблицами и рисунками.

Обсуждение. Следует выделить новые и важные аспекты результатов проведенного исследования, проанализировать вероятные механизмы или толкования этих данных, по возможности сопоставить их с данными других исследователей. Не следует повторять сведения, уже приводившиеся в разделе «Введение», и подробные данные из раздела «Результаты». В обсуждение можно включить обоснованные рекомендации для клинической практики и возможное применение полученных результатов в предстоящих исследованиях.

Заключение. В одном-двух предложениях подвести итог проделанной работы: что получено, о чем это может свидетельствовать или что может означать, чему служит и какие раскрывает возможности. Отразить перспективы использования результатов.

Иллюстрации. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Подрисуночные подписи даются на отдельном листе с указанием номера рисунка, с объяснением значения всех кривых, букв, цифр и других условных обозначений. В подписях к микрофотографиям нужно указывать степень увеличения. В тексте статьи, в левом поле, квадратом выделяется место, где следует разместить рисунок. Внутри квадрата обозначается номер рисунка.

Каждый рисунок следует представлять отдельным файлом в формате .tiff, с разрешением не менее 300 dpi. Диаграммы — в Excel или Word с сохранением данных.

Таблицы. Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер, заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. На каждую таблицу должна быть сделана ссылка в статье. Все разъяснения, включая расшифровку аббревиатур, даются в сносках. Указывайте статистические методы, использованные для представления вариабельности данных и достоверности различий.

БИБЛИОГРАФИЯ И ОБРАЗЦЫ ОФОРМЛЕНИЯ ЛИТЕРАТУРЫ

Список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, через 2 интервала, каждый источник с новой строки под порядковым номером с указанием ***DOI*** (если таковой имеется). Нумерация осуществляется по мере цитирования, а не в алфавитном порядке. В тексте статьи библиографические ссылки даются арабскими цифрами в квадратных скобках.

Индекс ***DOI*** вы можете узнать на сайте CrossRef (http://www.crossref.org/).

Библиографическая информация должна быть современной, авторитетной и исчерпывающей. Ссылки должны даваться на первоисточники и не цитировать (как часто встречается) один обзор, где они были упомянуты. Включайте в статью ссылки на работы, на которых действительно основывалось ваше исследование. Убедитесь, что вы полностью собрали весь материал по вашей теме, а не просто полагаетесь на проверенных экспертов или отдельные предложения. Избегайте излишнего самоцитирования и излишнего цитирования работ из того же региона.

Библиографический список — это, предпочтительно, статьи в журналах не старше 5 лет.

Оформление списка литературы осуществляется в соответствии с требованиями «Ванкуверского стиля». За правильность приведенных в литературном списке данных ответственность несет автор. Фамилии иностранных авторов даются в оригинальной транскрипции. Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятым в MEDLINE (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). Образцы оформления литературы выложены на сайте журнала по адресу www.medalmanac.ru