

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)



УЛЬЯНОВСКИЙ
МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ



№3
2021



Учредитель

Федеральное государственное
бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
«УЛЬЯНОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

Журнал зарегистрирован
в Федеральной службе
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор)
(Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
ПИ № ФС77-77594
от 31 декабря 2019 г.)

ISSN 2227-1848 (печатная версия)
ISSN 2687-1637 (электронная версия)

**Журнал включен Высшей
аттестационной комиссией
Министерства образования и науки РФ
в Перечень российских рецензируемых
научных журналов, в которых должны
быть опубликованы основные научные
результаты диссертаций на соискание
ученых степеней доктора
и кандидата наук**

Распространяется на территории
Российской Федерации
и в зарубежных странах

Цена - свободная

Основен в 2011 году
Выходит 4 раза в год

Подписной индекс
в каталоге «Пресса России»:
44070

Очередной номер журнала
можно приобрести в редакции

Адрес редакции:
Россия, 432017, г. Ульяновск,
ул. Набережная реки Свияги,
д. 40, корп. 3
Тел.: 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Редакционная группа:
Е.Г. Туженкова, Е.П. Мамаева,
Н.В. Пенькова

Оригинал-макет подготовлен
и тираж отпечатан
в Издательском центре
Ульяновского государственного
университета:
432017, г. Ульяновск,
ул. Л. Толстого, 42

Подписано в печать 20.09. 2021.
Дата выхода в свет 24.09.2021.

Формат 60×84 1/8.
Усл. печ. л. 17,7. Тираж 500 экз.
Заказ № 73 /

УЛЬЯНОВСКИЙ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3
2021

Главный редактор – В.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – М.В. Балыкин (Ульяновск, Россия)
Заместитель главного редактора – А.М. Шутов (Ульяновск, Россия)
Ответственный секретарь – И.В. Антипов (Ульяновск, Россия)

Редакционный совет

К. Аллегра (Рим, Италия)
П.Л. Антигнани (Рим, Италия)
Е.С. Белозеров (Санкт-Петербург, Россия)
Ш.Х. Ганцев (Уфа, Россия)
В.И. Горбунов (Ульяновск, Россия)
А.В. Жестков (Самара, Россия)
А.Г. Зарифьян (Бишкек, Кыргызстан)
В.В. Зинчук (Гродно, Беларусь)
Л.В. Кактурский (Москва, Россия)
М.В. Кукош (Нижний Новгород, Россия)
Е.И. Маевский (Пушкино, Россия)
А.Л. Максимов (Магадан, Россия)
А.Б. Песков (Ульяновск, Россия)
Н.И. Потатуркина-Нестерова (Ульяновск, Россия)
А. Скудери (Сорокаба, Бразилия)
С.И. Сороко (Санкт-Петербург, Россия)
М.М. Танащян (Москва, Россия)
Е.М. Франциянц (Ростов-на-Дону, Россия)
Б.П. Чураков (Ульяновск, Россия)
А.С. Шаназаров (Бишкек, Кыргызстан)

Редакционная коллегия

И.И. Антонеева (Ульяновск, Россия)
Ш.К. Батырханов (Алматы, Казахстан)
Л.А. Белова (Ульяновск, Россия)
М.И. Бочаров (Ухта, Россия)
В.Х. Габитов (Бишкек, Кыргызстан)
Т.П. Генинг (Ульяновск, Россия)
Ю.П. Герасименко (Санкт-Петербург, Россия)
Н.Г. Камышев (Санкт-Петербург, Россия)
С.Г. Кривошеков (Новосибирск, Россия)
А.И. Кусельман (Ульяновск, Россия)
Е.Н. Маджидова (Ташкент, Узбекистан)
В.В. Машин (Ульяновск, Россия)
А.И. Мидленко (Ульяновск, Россия)
А.В. Овечкин (Луисвилль, США)
В.Е. Радзинский (Москва, Россия)
В.В. Родионов (Москва, Россия)
Е.М. Романова (Ульяновск, Россия)
В.И. Рузов (Ульяновск, Россия)
Ю.В. Саенко (Ульяновск, Россия)
Л.И. Трубникова (Ульяновск, Россия)
М.М. Филиппов (Киев, Украина)
Э. Хусуйин (Киршехир, Турция)
А.Л. Чарышкин (Ульяновск, Россия)

© Ульяновский государственный университет, 2021

* Воспроизведение всего или части данного издания
недопустимо без письменного разрешения редакции.

16+



Founder
ULYANOVSK
STATE
UNIVERSITY

The journal is registered
in the Federal Service
for Supervision
in the Sphere of Communications,
Information Technology
and Mass Communications.
Certificate of Registration
of Media Outlet III
№ ФС77-77594, December 31, 2019.

ISSN 2227-1848 (Print)
ISSN 2687-1637 (Online)

**The journal is included by the Higher
Attestation Commission of the Ministry
of Education and Science of the Russian
Federation in the list of Russian reviewed
scientific journals, in which major scientific
results of theses for academic degrees
of doctor and candidate of science have
to be published**

Circulates
on the territory
of the Russian Federation
and abroad

Price is not fixed

Founded in 2011
Issued 4 times a year

Index in catalogue "Press of Russia":
44070

The journal is available
in the editor's office

Editor's office:
Russia, 432017, Ulyanovsk,
Naberezhnaya Sviyaga River St., 40, building 3
Tel. 8(8422)32-10-23
E-mail: ulsubook@yandex.ru

Editorial team:
E.G. Tuzhenkova, E.P. Mamaeva,
N.V. Penkova

The dummy is prepared
and circulation is printed
in the Publishing Center
The Ulyanovsk State University:
432017, Ulyanovsk,
L. Tolstoy St., 42

Sent for the press 20.09.2021.
Date of the press 24.09.2021.

Format 60×84 1/8.
Print. page 17,7.
Circulation is 500 copies.
Order No. 73 /

ULYANOVSK MEDICO-BIOLOGICAL JOURNAL

№ 3

2021

Editor-in-chief – V.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – M.V. Balykin (Ulyanovsk, Russia)
Vice editor-in-chief – A.M. Shutov (Ulyanovsk, Russia)
Executive editor – I.V. Antipov (Ulyanovsk, Russia)

Editorial Team

C. Allegra (Rome, Italia)
P.L. Antignani (Rome, Italia)
E.S. Belozero (St. Petersburg, Russia)
S.K. Gantsev (Ufa, Russia)
V.I. Gorbunov (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Zhestkov (Samara, Russia)
A.G. Zarif'yan (Bishkek, Kyrgyzstan)
V.V. Zinchuk (Grodno, Belarus)
L.V. Kakturskiy (Moscow, Russia)
M.V. Kukosh (N. Novgorod, Russia)
E.I. Maevskiy (Pushchino, Russia)
A.L. Maksimov (Magadan, Russia)
A.B. Peskov (Ulyanovsk, Russia)
N.I. Potaturkina-Nesterova (Ulyanovsk, Russia)
A. Scuderi (Sorocaba, Brazil)
S.I. Soroko (St. Petersburg, Russia)
M.M. Tanashyan (Moscow, Russia)
E.M. Frantsiyants (Rostov-on-Don, Russia)
B.P. Churakov (Ulyanovsk, Russia)
A.S. Shanazarov (Bishkek, Kyrgyzstan)

Editorial Board

I.I. Antoneeva (Ulyanovsk, Russia)
Sh.K. Batyrkhanov (Almaty, Kazakhstan)
L.A. Belova (Ulyanovsk, Russia)
M.I. Bocharov (Ukhta, Russia)
V.Kh. Gabitov (Bishkek, Kyrgyzstan)
T.P. Gening (Ulyanovsk, Russia)
Y.P. Gerasimenko (St. Petersburg, Russia)
N.G. Kamyshev (St. Petersburg, Russia)
S.G. Krivoshechekov (Novosibirsk, Russia)
A.I. Kuselman (Ulyanovsk, Russia)
E.N. Madzhidova (Tashkent, Uzbekistan)
V.V. Mashin (Ulyanovsk, Russia)
A.I. Midlenko (Ulyanovsk, Russia)
A.V. Ovechkin (Louisville, USA)
V.E. Radzinsky (Moscow, Russia)
V.V. Rodionov (Moscow, Russia)
E.M. Romanova (Ulyanovsk, Russia)
V.I. Ruzov (Moscow, Russia)
Y.V. Saenko (Ulyanovsk, Russia)
L.I. Trubnikova (Ulyanovsk, Russia)
M.M. Filippov (Kiev, Ukraine)
E. Huseyin (Kirsehir, Turkey)
A.L. Charyshkin (Ulyanovsk, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА	6
Смирнова А.Ю., Гноевых В.В., Шорохова Ю.А., Чернова Н.Г., Серов В.А., Разин В.А. КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ	6
Беляев А.Н., Полькина И.С. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С COVID-19.....	19
Киселева Л.М., Ильмухина Л.В., Саранская Я.Е. ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С.....	27
Котолупова О.В., Крючкова О.Н. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ «ПЕРВОГО ШАГА» У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА	36
Прошин А.Н., Машин В.В., Белова Л.А., Белов Д.В. СТРУКТУРА ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ВЕН И УПРУГО-ВЯЗКОСТНЫЕ СВОЙСТВА МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПОДРОСТКОВ С СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ	47
Масляков В.В., Павлова О.Н., Федотова Н.Н., Фохт Ю.В., Кириязи Т.С. НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА	61
Ермолаева И.Ю., Нестеров А.С. ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ АНТИМИКОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ КАК ФАКТОР, ОГРАНИЧИВАЮЩИЙ ЛЕЧЕНИЕ ОНИХОМИКОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К УГЛЕВОДАМ.....	71
Ризванова А.С., Мельник Е.А., Гришина Д.А., Супонева Н.А. СИНДРОМ ЛЬЮИСА – САМНЕРА: АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ АТИПИЧНОГО ДЕБЮТА С ПЕРВИЧНОГО АСИММЕТРИЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ НЕРВОВ НОГ	79
Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., Дедова М.Г. МОНИТОРИНГ ДИНАМИКИ АКТИВНОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА МЕТОДОМ СТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА НЕКЛЕТОЧНОЙ ТКАНИ.....	89
Калмыков И.К., Торшин В.И., Ермакова Н.В., Синельникова А.Н., Кастыро И.В. ОЦЕНКА ОСТРОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ СЕПТОПЛАСТИКИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ТАКТИК АНЕСТЕЗИИ.....	97
Шаповал Н.С. МНОГОЛЕТНИЙ АНАЛИЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ.....	111
ФИЗИОЛОГИЯ	120
Солонин Ю.Г., Марков А.Л. ФИЗИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ СТУДЕНТОК МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ВИТАМИНИЗАЦИЕЙ	120
Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.А., Шихлярова А.И., Котиева И.М., Морозова М.И. ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА УРОВЕНЬ ФАКТОРОВ РОСТА В КАРЦИНОМЕ ГЕРЕНЫ У КРЫС ОБОЕГО ПОЛА	129
Морозова Е.Н., Морозов В.Н., Тверская А.В. ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ИМУНОФАНА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПЕЙЕРОВЫХ БЛЯШЕК ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС НА ФОНЕ ИММУНОСУПРЕССИИ, ВЫЗВАННОЙ ВВЕДЕНИЕМ ЦИКЛОФОСФАНА	141

CONTENTS

CLINICAL MEDICINE	6
Smirnova A.Yu., Gnoevykh V.V., Shorokhova Yu.A., Chernova N.G., Serov V.A., Razin V.A. CLINICAL AND FUNCTIONAL DISORDERS OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM IN PATIENTS WITH COVID-19.....	6
Belyaev A.N., Pol'kina I.S. CHARACTERISTICS OF PURULONECROTIC LESIONS IN COVID-19 PATIENTS.....	19
Kiseleva L.M., Il'mukhina L.V., Saranskaya Ya.E. EFFECTIVENESS OF DIRECT-ACTING ANTIVIRAL DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C	27
Kotolupova O.V., Kryuchkova O.N. COMPARATIVE EFFICACY OF "FIRST STEP" ANTIHYPERTENSIVE DRUG COMBINATIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME	36
Proshin A.N., Mashin V.V., Belova L.A., Belov D.V. STRUCTURE OF INTRACRANIAL VEINS AND ELASTIC-VISCOUS PROPERTIES OF RED BLOOD CELL MEMBRANES IN ADOLESCENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA.....	47
Maslyakov V.V., Pavlova O.N., Fedotova N.N., Fokht Yu.V., Kiriyaži T.S. GENDER-DEPENDENT HEMOSTASIS PROFILE IN APPARENTLY HEALTHY YOUNG PEOPLE	61
Ermolaeva I.Yu., Nesterov A.S. HEPATOTOXICITY OF ANTIMYCOTICS AS A FACTOR LIMITING ONYCHOMYCOSIS TREATMENT IN PATIENTS WITH IMPAIRED CARBOHYDRATE TOLERANCE	71
Rizvanova A.S., Mel'nik E.A., Grishina D.A., Suponeva N.A. LEWIS-SUMNER SYNDROME: ANALYSIS OF ATYPICAL ONSET WITH PRIMARY ASYMMETRIC LESIONS OF LOWER LIMB NERVES	79
Shabalin V.N., Shatokhina S.N., Dedova M.G. MONITORING OF MALIGNANT GROWTH DYNAMICS BY STRUCTURAL ANALYSIS OF NON-CELLULAR TISSUE	89
Kalmykov I.K., Torshin V.I., Ermakova N.V., Sinel'nikova A.N., Kastyro I.V. EVALUATION OF ACUTE PAIN SYNDROME IN PATIENTS AFTER SEPTOPLASTY AND VARIOUS ANESTHETIC STRATEGIES	97
Shapoval N.S. LONG-TERM ANALYSIS OF OCCUPATIONAL MORBIDITY IN ULYANOVSK REGION	111
PHYSIOLOGY	120
Solonin Yu.G., Markov A.L. PHYSICAL HEALTH OF FEMALE MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS AND ITS CORRECTION BY VITAMINIZATION	120
Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Nemashkalova L.A., Shikhlyarova A.I., Kotieva I.M., Morozova M.I. EFFECT OF DIABETES MELLITUS ON THE LEVEL OF GROWTH FACTORS IN GUERIN CARCINOMA IN RATS OF BOTH SEXES.....	129
Morozova E.N., Morozov V.N., Tverskaya A.V. EFFECT OF IMUNOPHAN ON MORPHOMETRIC PARAMETERS AND HISTOLOGICAL STRUCTURE OF PEYER'S PATCHES IN SMALL INTESTINE OF RATS UNDER IMMUNOSUPPRESSION INDUCED BY CYCLOPHOSPHAN	141

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 612.1/.2:[616.98-036:578.834.11]

DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-6-18

КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

А.Ю. Смирнова, В.В. Гноевых, Ю.А. Шорохова,
Н.Г. Чернова, В.А. Серов, В.А. Разин

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Цель – систематизировать сведения о ранних и отсроченных клинико-функциональных нарушениях дыхательной и сердечно-сосудистой систем после перенесенной коронавирусной инфекции. В обзоре основное внимание уделено клинико-функциональным методам диагностики (лабораторным, инструментальным и лучевым) нарушений сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов, перенесших COVID-19.

На данный момент накоплено достаточно данных, подтверждающих наличие ранних и отсроченных последствий новой коронавирусной инфекции. Необходимость дальнейшей реабилитации может быть обусловлена наличием и тяжестью клинико-функциональных нарушений со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: *новая коронавирусная инфекция (COVID-19), нарушения функции внешнего дыхания и диффузионной способности легких, острое повреждение миокарда, электрическая нестабильность миокарда.*

Введение. На сегодняшний день известны несколько коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63 и -HKU1), приводящих к поражению дыхательных путей различной степени тяжести. Так, с 2002 по 2004 г. коронавирус SARS-CoV вызвал эпидемию атипичной пневмонии, которая в 37 странах мира унесла жизни 774 чел. [1].

Новый коронавирус SARS-CoV-2 является РНК-содержащим вирусом, относящимся к семейству Coronaviridae линии Beta-CoV B. Возбудитель проникает в организм через эпителий верхних дыхательных путей и пищеварительного тракта, связываясь с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) [2, 3].

АПФ2 экспрессируется клетками различных органов и тканей, включая легкие (пневмоциты I и II порядка, бронхиальный эпителий), почки, миокард и эндотелий сосудов, ки-

шечник, пищевод, мочевой пузырь, центральную нервную систему. В настоящее время доказано, что S-белок нового коронавируса имеет высокое сродство к рецепторам АПФ2 [4].

Известно, что небольшая специальная популяция альвеолоцитов II типа имеет рецепторы к АПФ2 и экспрессирует многие другие гены, способствующие развитию и прогрессированию вирусной инфекции. Взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами альвеолоцитов II типа вызывает их массовую гибель. Вследствие этого происходит усиление выработки провоспалительных факторов, развитие отека легких и образование гиалиновых мембран в межальвеолярном пространстве [5].

В патогенезе органических поражений при новой коронавирусной инфекции важную роль играют несколько факторов, связанных друг с другом: цитопатическое действие вируса; цитокиновый шторм, вызывающий коагулопатию, нарушение свертываемости крови

из-за поражения эндотелия сосудов и гепатоцитов с развитием тромбозов и кровоизлияний [6].

Поражение органов дыхания при новой коронавирусной инфекции. Наиболее распространенным и доказанным клиническим проявлением нового варианта коронавирусной инфекции является двусторонняя пневмония (пневмонит), у 3–4 % пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) [1].

При новой коронавирусной инфекции встречаются разнообразные морфологические изменения легких [7–9]. По мнению ряда авторов [6], патологический процесс начинается с диффузного альвеолярного поражения органов дыхания, основными морфологическими проявлениями которого являются гиперплазия и метаплазия эпителия. Возникает цитокиновый шторм с развитием тромбоваскулитов мелких артерий, присоединяются альвеолит (пневмонит) и вирусно-бактериальная пневмония [6]. В дальнейшем формируются преимущественно диффузные фибротические изменения, включая аденоматоз и дисплазию эпителия. При компьютерной томографии (КТ) чаще всего выявляются периферически расположенные мелкосетчатые затемнения и/или изменения по типу «матовых стекол», реже – плевральный выпот и/или лимфаденопатия. Вовлечение в процесс центральных отделов легких при новой коронавирусной инфекции возможно, но не является характерным признаком при проведении КТ у больных COVID-19 [6].

Имеется ряд клинических исследований, описывающих ранние последствия COVID-19. Наиболее часто (примерно у 52 % пациентов) после COVID-19, преимущественно в период раннего выздоровления, отмечается снижение диффузионной способности легких (DLCO) [10]. Выявлена обратная связь между тяжестью заболевания, объемом поражения легких по данным КТ и жизненной емкостью легких (ЖЕЛ), форсированной жизненной емкостью легких (ФЖЕЛ), объемом форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1), остаточным объемом легких, емкостью вдоха и DLCO. В общей группе медианы всех изучаемых параметров вентиляционной способности легких оставались в норме. Однако ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1 и

общая емкость легких (ОЕЛ) оказались ниже в группе с более тяжелым течением коронавирусной инфекции и большим объемом поражения легких по данным КТ [10–12].

Информация об отдаленных последствиях COVID-19 пока ограничена. Предыдущие коронавирусные инфекции включали тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС, англ. SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERC). SARS и MERC обычно начинаются остро, при этом большинство пациентов выздоравливают через две недели. Однако примерно у 1/3 больных возникают тяжелые легочные осложнения и ОРДС [13]. У больных, перенесших SARS, отмечены стойкие нарушения паренхимы легких, включая легочный фиброз [14, 15]. Согласно исследованиям D.S. Hui et al. (2005) у 30 % пациентов выявлялись изменения при КТ, а у 15,5 % отмечалось нарушение диффузионной способности легких через 6 мес. и даже через год после излечения от SARS-инфекции [16, 17].

Такая же частота остаточных рентгенологических изменений была установлена у выживших больных вирусными пневмониями другой этиологии, включая пневмонии H1N1 и H7N9 [18, 19]. Последующее обследование пациентов, перенесших H7N9, показало, что последствия заболевания сохраняются до 64 мес. после его начала в виде рестриктивных нарушений и одышки [19].

Некоторые китайские и российские исследователи обсуждают сохранение клинически значимых симптомов у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, спустя 1,5–3 мес. от начала заболевания [20, 21]. Среди жалоб наиболее часто встречаются повышенная утомляемость, слабость (72,5 %) и диспноэ (57,8 %) [20]. В 36,3 % случаев отмечается чувство нехватки воздуха на вдохе, кашель и неприятные ощущения в грудной клетке при дыхании [20]. У 31,2 % больных наблюдаются симптомы, связанные с поражением желудочно-кишечного тракта. Примерно у 40 % пациентов выявлен церебральный ангиодистонический синдром в виде цефалгии, нарушений сна и головокружения. В 25 % случаев встречаются миалгия и артралгия [20].

В исследовании Aditi S. Shah, Alyson W. Wong et al. (2020) установлено, что у 58 % паци-

ентов, перенесших коронавирусную инфекцию, даже через 3 мес. наблюдения имеется хотя бы один измененный параметр функции внешнего дыхания, а у 88 % сохраняются патологические изменения по результатам проведения КТ органов грудной клетки, представленные в основном «матовым стеклом» и ретикулярными тенями. Объем поражения грудной клетки через 3 мес. наблюдения в основном не превышает 10 %. При этом рестриктивные нарушения вентиляционной способности легких наблюдаются у 45 % пациентов, а обструктивные изменения – только у 11 %. Нарушения диффузионной способности легких обнаружены у 52 % больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию [21, 22].

В европейском национальном многоцентровом проспективном когортном исследовании Sabina A. Guleretal (2020) проведен анализ взаимосвязи нарушений вентиляции легких с изменениями легочной ткани по данным КТ органов грудной клетки через 4 мес. после перенесенного COVID-19. Пациенты были разделены на две группы: с легким/среднетяжелым течением и тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19. У 70,91 % пациентов при проведении КТ обнаружены изменения со стороны органов дыхания. При этом в 54,55 % случаев в патологический процесс были вовлечены 1–3 сегмента легких, а в 23,64 % обнаружено двухстороннее поражение легких. В другом подобном исследовании установлено, что предиктором сохранения изменений на КТ грудной клетки был уровень мочевины во время острого периода коронавирусной инфекции ($p=0,046$; OR 7,149; 95 % ДИ [1,038; 49,216]) [23]. В целом показатели вентиляционной способности легких находились в пределах нормы в обеих группах. При этом у больных с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19 отмечалось достоверное снижение ОЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1 и ОФВ1/ФЖЕЛ. В то же время средние показатели диффузионной способности легких, физической работоспособности и оксигенации были снижены в обеих группах при достоверно большем снижении в группе пациентов с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19 (DLCO – 73,2 против 95,3 % от должного, $p=0,003$) [24]. По данным Zhao,

Yumiao et al., предиктором снижения DLCO является уровень D-димера в остром периоде коронавирусной инфекции ($p=0,031$; OR 1,066; 95 % ДИ [1,006; 1,129]) [21].

Имеются убедительные данные о негативном влиянии объема поражения легких при новой коронавирусной инфекции на жизненно важные показатели легочной вентиляции, в частности на ЖЕЛ, ФЖЕЛ, ОФВ1, ОЕЛ и диффузионную способность легких. Наиболее частым последствием COVID-19 является снижение DLCO [25].

При анализе результатов теста с 6-минутной ходьбой (6MWT) выявлено уменьшение пройденной дистанции при увеличении десатурации со средним снижением SpO₂ на 5,6 % в группе больных с тяжелым/крайне тяжелым течением COVID-19 и лишь на 2,5 % в группе с легким/среднетяжелым течением заболевания ($p=0,02$). Исходные значения насыщения гемоглобина кислородом в обеих группах не отличались и были в пределах нормы. Полученные данные, с учетом выявления преимущественно рестриктивного типа нарушений вентиляции легких и нарушения диффузионной способности легких, требуют более глубокого изучения нарушений оксигенации крови в покое и при физической нагрузке. Данные по изучению состояния оксигенации крови в различных клинических ситуациях в настоящее время ограничены [24].

В данном исследовании установлена отрицательная корреляция между длительностью искусственной вентиляции легких в остром периоде заболевания и вентиляционной функцией легких, диффузионной способностью легких, пройденной дистанцией и оксигенацией крови во время 6MWT при 4-месячном наблюдении [24].

Нормализация функции внешнего дыхания и повышение толерантности к физической нагрузке – важные маркеры выздоровления и восстановления трудоспособности пациентов [10].

Поражение миокарда при новой коронавирусной инфекции. На сегодняшний день объем данных о долгосрочных морфологических и функциональных изменениях миокарда при COVID-19 недостаточен.

При обследовании больных, госпитализированных с диагнозом новой коронавирусной инфекции, в 19–40 % случаев наблюдались разнообразные нарушения ритма, ангинозные боли, снижение артериального давления и симптомы сердечной недостаточности [6]. Наиболее часто (от 16 до 72 %) встречались трепетание предсердий и синусовая тахикардия, несколько реже – брадиаритмия, острый коронарный синдром с характерными ЭКГ-признаками и маркерами асептического воспаления миокарда, а также внезапная коронарная смерть [6, 26–28]. Основной причиной смерти больных с тяжелым течением COVID-19 являлась сердечная и легочно-сердечная недостаточность.

По данным литературы, к основным патогенетическим механизмам поражения миокарда при новой коронавирусной инфекции относятся нарушение функционирования ренин-ангиотензиновой системы, системное воспаление с полиорганной недостаточностью, нарушение транспорта кислорода, дыхательная недостаточность, гипоксемия и гипоксия тканей и жизненно важных органов [29–31]. Вирусиндуцированное воспаление и эндотелиит с нарушением свертывающей системы крови повышают риск разрыва атеросклеротической бляшки с тромбозом коронарных артерий [29–31]. Сердечно-сосудистые события при COVID-19 условно можно разделить по клиническому течению на тромботические/тромбоэмболические осложнения, возникающие в результате коагулопатии, и повреждение миокарда, не связанное с тромбозом [32]. По данным многочисленных исследований, прослеживается четкая связь между уровнем Д-димера и выраженностью сердечно-сосудистой патологии, что может свидетельствовать о вкладе протромботических и ишемических механизмов в развитие кардиальных проявлений новой коронавирусной инфекции [33].

Применение МРТ позволило выявить и описать случаи развития миокардита при COVID-19 (из-за возможной тропности вируса к клеткам миокарда) даже у лиц молодого возраста без ковидного пневмонита [34–36]. Изучение результатов магнитно-резонансной

томографии сердца у 100 выздоровевших пациентов через 2 мес. показало наличие структурных изменений сердца у 78 чел., повышение содержания биомаркеров, указывающих на повреждение сердца, у 76 чел. и наличие признаков воспаления у 60 пациентов. Тот факт, что 78 % выздоровевших имели изменения сердца, означает, что сердце поражено у большинства пациентов, даже если болезнь COVID-19 не проявляется классическими сердечными симптомами, такими как стенокардия и боль в груди [37].

Российскими исследователями доказана возможность развития истинного вирусного лимфоцитарного миокардита у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [34, 38]. Для коронавирусного миокардита оказался характерным деструктивно-продуктивный васкулит мелких коронарных артерий с диффузным периваскулярным разрастанием соединительной ткани [6].

Наиболее часто у больных при коронавирусном миокардите наблюдаются псевдоинфарктные изменения ЭКГ, вновь возникшие блокады ножек пучка Гиса и брадиаритмии с прогрессирующей атриовентрикулярной блокадой, а также удлинение интервала QT и различные желудочковые нарушения ритма [38, 39]. Установлено, что повышение уровня тропонина связано с риском развития злокачественных аритмий, таких как желудочковая тахикардия с переходом в фибрилляцию желудочков [35]. Патофизиологические механизмы в данном случае представлены гипоксией, развитием воспаления и нарушением метаболизма. Результаты другого исследования показали, что воспалительные цитокины, включая IL-6, оказывают на hERG-K1-каналы прямое действие, приводя к увеличению потенциала действия желудочков, что провоцирует риск развития жизнеугрожающих аритмий [37, 40]. Установлено также, что развитие аритмий связано с повышением уровня антимиокардиальных антител (антитела к антигенам кардиомиоцитов и антитела гладкой мускулатуры) при миокардите, вызванном новой коронавирусной инфекцией. Предполагается наличие двух механизмов данного феномена: отражение общей высокой иммунно-воспалительной

тельной активности (и тяжести болезни в целом) и непосредственно поражение миокарда. Ключевым представляется вопрос о роли антимиекардиальных антител в дальнейшем развитии болезни: можно ожидать как стихания их выработки на фоне регресса гипервоспалительного ответа, так и участия в поддержании хронического миокардита и развитии фиброза [33].

Наличие остаточного воспаления или фиброза в зависимости от типа повреждения миокарда может иметь различные последствия [41, 42]. Фиброз может вызывать негодность электрофизиологических свойств миокарда, лежащую в основе возникновения фибрилляции предсердий и многих желудочковых аритмий, раннее выявление и лечение которых могут улучшить долгосрочный прогноз пациентов, перенесших COVID-19.

У пациентов с COVID-19 возможно возникновение электрической нестабильности миокарда, повышающей риск развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной коронарной смерти. К показателям электрической нестабильности миокарда относятся удлинение и дисперсия интервала QT, микровольтная альтернация зубца T, удлинение интервала Tr-Te и увеличение отношения Tr-Te/QT [39, 43–46]. Электрическая активность клеток субэндокардиальной зоны может быть повышена в случае ранней деполяризации миокарда.

Острое поражение миокарда у пациентов, госпитализированных с COVID-19, связано с более высокой заболеваемостью и смертностью. Поскольку SARS-CoV-2 является новым патогеном, нет данных о том, как острое течение COVID-19 может повлиять на фазу выздоровления или долгосрочное восстановление и функцию сердца [47]. На данный момент разработан определенный алгоритм ведения и лечения пациентов с сердечно-сосудистыми осложнениями новой коронавирусной инфекции, развившимися в краткосрочном периоде течения заболевания. Отмечается

важность определения уровня тропонина, Д-димера и натрийуретического пептида как важных прогностических факторов [37].

Заключение. Таким образом, вирус SARS-Cov-2, закономерно поражая органы дыхания, обладает выраженной кардиотропностью, обусловленной как механизмами проникновения в клетку, опосредованного рецепторами АПФ2, так и способностью повреждать миокард за счет системного воспаления, нарушения системы свертывания крови и дисбаланса доставки/потребления кислорода. Эти патологические процессы особенно значимы у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями, повышающими риск тяжелого течения и летального исхода при COVID-19. Миокардит и сердечная недостаточность не только являются типичными клиническими проявлениями коронавирусной инфекции, но и имеют отдаленные последствия для здоровья и трудоспособности пациентов [48].

Необходимость реабилитации больных после перенесенной коронавирусной инфекции обусловлена наличием и тяжестью функциональных нарушений в первую очередь со стороны органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. К критериям успешного восстановления функционирования жизненно важных органов и систем после перенесенной коронавирусной инфекции относятся улучшение/нормализация показателей легочной вентилиации, восстановление уровня оксигенации крови, повышение толерантности к физической нагрузке в сочетании со снижением десатурации, исчезновением аритмий, уменьшением ишемии миокарда, стабилизацией артериального давления, снижением тревожности и исчезновением проявлений церебрального ангиодистонического синдрома.

Наиболее актуальной на данный момент является разработка патогенетически обоснованных программ обследования и реабилитации пациентов с COVID-19.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020)» (утв. Минздравом России).

2. *Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C.* The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116: 1097–1100.
3. *Park W.B., Kwon N.J., Choi S.J., Kang C.K., Choe P.G., Kim J.Y.* Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35 (7): e84. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e84>.
4. *Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S.* SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020; 181: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
5. *Лобанова О.А., Трусова Д.С., Руденко Е.Е., Проценко Д.Д., Коган Е.А.* Патоморфология новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины.* 2020; 35 (3): 47–52. DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-47-52>.
6. *Коган Е.А., Березовский Ю.С., Проценко Д.Д., Багдасарян Т.Р., Грецов Е.М., Демура С.А., Демяшкин Г.А., Калинин Д.В., Куклева А.Д., Курилина Э.В., Некрасова Т.П., Парамонова Н.Б., Пономарев А.Б., Раденска-Лоповок С.Г., Семенова Л.А., Тертычный А.С.* Патологическая анатомия инфекции, вызванной SARS-CoV-2. *Судебная медицина.* 2020; 6 (2): 8–30. DOI: <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30>.
7. *Aguilar D., Lobrinus J.A., Schibler M., Fracasso T., Lardi C.* Inside the lungs of COVID-19 disease. *International Journal of Legal Medicine.* 2020; 134: 1271–1274. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02318-9>.
8. *Potara C., Volti G.L., Cappello F.* COVID-19 Deaths: Are We Sure It Is Pneumonia? *Autopsy J. Clin. Med.* 2020; 9: 1259. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9051259>.
9. *Самсонова М.В., Михалева Л.М., Черняев А.Л., Мишнев О.Д., Крупнов Н.М.* Патологическая анатомия легких при COVID-19: атлас. М.; Рязань: Издательство ГУП РО «Рязанская областная типография»; 2020. 52.
10. *Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Кулагина И.Ц., Самсонова М.В., Калманова Е.Н., Зыков К.А.* Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19. *Медицинский алфавит.* 2020; 25: 7–12. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-7-12>.
11. *Mo X., Jian W., Su Z., Zhuquan Chen, Mu Peng, Hui Peng, Ping Lei, Chunliang Chen, Ruchong Zhong, Nanshan Li, Shiyue.* Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
12. *Wei J., Yang H., Lei P., Fan B., Qiu Y., Zeng B., Yu P., Lv J., Jian Y., Wan C.* Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *Journal of X-ray science and technology.* 2020; 28 (3): 383–389. DOI: <https://doi.org/10.3233/XST-200685>.
13. *Ketai L., Paul N.S., Wong K.T.* Radiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): the emerging pathologic-radiologic correlates of an emerging disease. *Journal of thoracic imaging.* 2006; 21 (4): 276–283.
14. *Tsui P.T., Kwok M.L., Yuen H., Lai S.T.* Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. *Emerging infectious diseases.* 2003; 9 (9): 1064–1069.
15. *Cheung O.Y., Chan J.W., Ng C.K., Koo C.K.* The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Histopathology.* 2004; 45 (2): 119–124.
16. *Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T.* Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* 2005; 60 (5): 401–409.
17. *Hui D.S., Wong K.T., Ko F.W., Tam L.S., Chan D.P., Woo J., Sung J.J.* The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest.* 2005; 128 (4): 2247–2261. DOI: 10.1378/chest.128.4.2247.
18. *Mineo G., Ciccarese F., Modolon C., Landini M.P., Valentino M., Zompatori M.* Post-ARDS pulmonary fibrosis in patients with H1N1 pneumonia: role of follow-up CT. *La Radiologia medica.* 2012; 117 (2): 185–200. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11547-011-0740-3>.
19. *Wang Q., Jiang H., Xie Y., Tianchen Zhange, Shelan Liuf, Shenggen Wug, Qianlai Sunh, Shaoxia Songi, Wei Wanga, Xiaowei Denga, Lingshuang Rena, Tiantian Qinj, Peter Horbyk, Timothy Uyekil, Hongjie Yu.* Long-term clinical prognosis of human infections with avian influenza A(H7N9) viruses in China after hospitalization. *E-Clinical Medicine.* 2020; 20: 100282.

20. Макарова Н.И., Цыгина Т.Ю., Макарова А.В., Яблонский П.К. Результаты оздоровительного лечения пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19, в условиях фтизиопульмонологического санатория. Медицинский альмансх. 2020; 8 (3): 15–25. DOI: 10.36422/23076348-2020-8-3-15-24.
21. Zhao, Yu-miao & Shang, Yao-min & Song, Wen-bin Songd, Qing-quan Lie, Hua Xiee, Qin-fu Xuf, Jun-li Jiaf, Li-ming Lif, Hong-li Maog, Xiu-man Zhoub, Hong Luod, Yan-feng Gaob, Ai-guo Xu. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. E-Clinical Medicine. 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
22. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J., Murphy D.T., Johnston J.C., Ryerson C.J., Carlsten C.A. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. Thorax. 2020; 0: 1–3. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308.
23. Guler S.A., Ebner L., Aubry-Beigelman C., Bridevaux P.O., Brutsche M., Clarenbach C., Garzoni C., Geiser T.K., Lenoir A., Mancinetti M., Naccini B., Ott S.R., Piquilloud L., Prella M., Que Y.A., Soccia P.M., von Garnier C., Funke-Chambour M. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. Eur. Respir J. 2021; 57 (4): 2003690. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020.
24. Simpson R., Robinson L. Rehabilitation After Critical Illness in People With COVID-19 Infection. Am. J. Phys. Med. Rehabil. 2020; 99 (6): 470–474.
25. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В., Кулагина И.Ц., Крюков Е.В. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. Практическая пульмонология. 2020; 1: 78–81.
26. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto F., Nicklin S.A., Marian A.J., Nosalski R., Murray E.C., Guzik B., Berry C., Touyz R.M., Kreuz R., Wang D.W., Bhella D., Sagliocco O., Crea F., Thomson E.C., McInnes I.B. COVID-19 and the cardiovascular system implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc. Res. 2020; 116 (10): 1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.
27. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. European Heart Journal. 2020; 0: 1–3. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa23123>.
28. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2020; 31: 1003–1008. DOI: <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
29. Шляхто Е.В., Конради А.О., Арутюнов Г.П., Арутюнов А.Г., Баутин А.Е., Бойцов С.А., Виллевалде С.В., Григорьева Н.Ю., Дупляков Д.В., Звартау Н.Э., Козиолова Н.А., Лебедев Д.С., Мальчикова С.В., Медведева Е.А., Михайлов Е.Н., Моисеева О.М., Орлова Я.А., Павлова Т.В., Певзнер Д.В., Петрова М.М., Ребров А.П., Ситникова М.Ю., Соловьева А.Е., Тарловская Е.И., Трушкина М.А., Федотов П.А., Фомин И.В., Хрипун А.В., Чесникова А.И., Шапошник И.И., Явлов И.С., Яковлев А.Н. Руководство по диагностике и лечению болезней системы кровообращения в контексте пандемии COVID-19. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-380.
30. Manish Bansal. Cardiovascular disease and COVID-19. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews. 2020; 14: 247–250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>.
31. Amir Tajbakhsh, Seyed Mohammad Gheibi Hayat, Hajar Taghizadeh, Ali Akbari. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. Expert. Rev. Anti Infect. Ther. 2021; 19 (3): 345–357. DOI: 10.1080/14787210.2020.1822737.
32. Маев И.В., Шнектор А.В., Васильева Е.Ю., Манчуров В.Н., Андреев Д.Н. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: экстрапульмональные проявления. Терапевтический архив. 2020; 92 (8): 4–11. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000767.
33. Благова О.В., Вариончик Н.В., Зайденов В.А., Савина П.О., Саркисова Н.Д. Оценка уровня антикардиальных антител у больных с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19 (корреляции с клинической картиной и прогнозом). Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4054. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4054.
34. Коган Е.А., Березовский Ю.С., Благова О.В., Куклева А.Д., Богачева Г.А., Курилина Э.В. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. Кардиология. 2020; 7 (60): 4–10. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209>.

35. Kim I.-C., Kim J.Y., Kim H.A., Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *European Heart Journal*. 2020; 41 (19): 1859–1859. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa288.
36. Paul J.-F., Charles P., Richaud C., Caussin C., Diakov C. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2020; 21 (7): 776. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa107.
37. Петриков С.С., Иванников А.А., Васильченко М.К., Эсауленко А.Н., Алиджанова Х.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Ч. 1. Патофизиология, патоморфология, осложнения, долгосрочный прогноз. Неотложная медицинская помощь: журнал им. Н.В. Склифосовского. 2021; 10 (1): 14–26. DOI: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26>.
38. Рябыкина Г.В. Изменения электрокардиограммы при инфекции COVID-19. *Кардиология*. 2020; 60 (8): 16–22.
39. Шляхто Е.В., Пармон Е.В., Бернгардт Э.Р., Жабина Е.С. Особенности электрокардиографических изменений при некоронарогенных синдромах у пациентов с COVID-19. *Российский кардиологический журнал*. 2020; 25 (7): 4019. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4019.
40. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2020; 75 (18): 2352–2371.
41. Suthahar N., Meijers W.C., Sillje H.H.W., de Boer R.A. From inflammation to fibrosis-molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities. *Curr. Heart Fail Rep*. 2017; 14: 235–250.
42. Mahmud E., Dauerman H.L., Welt F.G., Messenger J.C., Rao S.V., Grines C., Mattu A., Kirtane A.J., Jauhar R., Meraj P., Rokos I.C., Rumsfeld J.S., Henry T.D. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: A Consensus Statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *Catheter Cardiovasc. Interv*. 2020; 96 (2): 336–345. DOI: 10.1002/ccd.28946.
43. Atıcı A., Panç C., Karaayvaz E.B., Demirkıran A., Kutlu O., Kaşalı K., Kekeç E., Sarı L., Akyol Sarı Z.N., Bilge A.K. Evaluation of the Tp-Te interval, Tp-Te/QTc ratio, and QT dispersion in patients with Turner syndrome. *Anatol. J. Cardiol*. 2018; 20 (2): 93–99. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.98250.
44. Пармон Е.В., Татарина А.А., Трешкур Т.В. Микровольтная альтернация зубца Т как новый метод анализа изменений фазы реполяризации и выявления латентной электрической нестабильности миокарда. *Кардиология*. 2011; 6: 66–82.
45. Emori T., Antzelevitch C. Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I(Kr) and I(Ks) block. *J. Cardiovasc. Electrophysiol*. 2001; 12 (12): 1369–1378. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2001.01369.x.
46. Fatih Öztürk, Medeni Karaduman, Rabia Çoldur, Şaban İncecik, Yılmaz Güneş, Mustafa Tuncer. Interpretation of arrhythmogenic effects of COVID-19 disease through ECG. *The Aging Male*. 2020; 23 (5): 1362–1365. DOI: 10.1080/13685538.2020.1769058.
47. Raul D. Mitrani, Nitika Dabas, Jeffrey J. Goldberger COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020; 11 (17): 1984–1990. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026>.
48. Козлов И.А., Турин И.Н. Сердечно-сосудистые осложнения COVID-19. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2020; 17 (4): 14–22. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22.

Поступила в редакцию 12.06.2021; принята 14.07.2021.

Авторский коллектив

Смирнова Анна Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: arximed4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>.

Гноевых Валерий Викторович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

Шорохова Юлия Анатольевна – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: yuliaport@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3991-0813>.

Чернова Надежда Георгиевна – старший преподаватель кафедры пропедевтики внутренних болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: chernovanadezhda@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1781-6968>.

Серов Валерий Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: valery_serov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8262-8816>.

Разин Владимир Александрович – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: cagkaf@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

Образец цитирования

Смирнова А.Ю., Гноевых В.В., Шорохова Ю.А., Чернова Н.Г., Серов В.А., Разин В.А. Клинико-функциональные нарушения кардиореспираторной системы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 6–18. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-6-18.

CLINICAL AND FUNCTIONAL DISORDERS OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM IN PATIENTS WITH COVID-19

A.Yu. Smirnova, V.V. Gnoevykh, Yu.A. Shorokhova,
N.G. Chernova, V.A. Serov, V.A. Razin

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The goal of the paper is to range information about early and delayed clinical and functional disorders of the respiratory and cardiovascular systems after COVID-19. The review focuses on clinical and functional diagnostic methods (laboratory, instrumental and radiation) of disorders of the cardiovascular and respiratory systems in patients after COVID-19.

At the moment, enough data has been accumulated confirming early and aftereffect of COVID-19. The need for further rehabilitation may be caused by the presence and severity of clinical and functional disorders of the respiratory and cardiovascular systems.

Key words: coronavirus disease (COVID-19), impaired respiratory function and diffusion lung capacity, acute myocardial injury, electrical myocardium instability.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. *Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19). Versiya 6 (28.04.2020)» (utv. Minzdravom Rossii) [Interim guidelines “Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19). Version 6 (April 28, 2020)” (approved by the Ministry of Health of the Russian Federation)] (in Russian).*
2. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116: 1097–1100.
3. Park W.B., Kwon N.J., Choi S.J., Kang C.K., Choe P.G., Kim J.Y. Virus isolation from the first patient with SARS-CoV-2 in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35 (7): e84. DOI: <https://doi.org/10.3346/jkms.2020.35.e84>.

4. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Pöhlmann S. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>.
5. Lobanova O.A., Trusova D.S., Rudenko E.E., Protsenko D.D., Kogan E.A. Patomorfologiya novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19 [COVID-19 pathomorphology]. *Sibirskiy zhurnal klinicheskoy i eksperimental'noy meditsiny*. 2020; 35 (3): 47–52. DOI: <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-3-47-52> (in Russian).
6. Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Protsenko D.D., Bagdasaryan T.R., Gretsov E.M., Demura S.A., Demyashkin G.A., Kalinin D.V., Kukleva A.D., Kurilina E.V., Nekrasova T.P., Paramonova N.B., Ponomarev A.B., Radenska-Lopovok S.G., Semenova L.A., Tertychnyy A.S. Patologicheskaya anatomiya infektsii, vyzvannoy SARS-CoV-2 [Pathological anatomy of SARS-CoV-2 infection]. *Sudebnaya meditsina*. 2020; 6 (2): 8–30. DOI: <https://doi.org/10.19048/2411-8729-2020-6-2-8-30> (in Russian).
7. Aguiar D., Lobrinus J.A., Schibler M., Fracasso T., Lardi C. Inside the lungs of COVID-19 disease. *International Journal of Legal Medicine*. 2020; 134: 1271–1274. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00414-020-02318-9>.
8. Pomara C., Volti G.L., Cappello F. COVID-19 Deaths: Are We Sure It Is Pneumonia? *Autopsy J. Clin. Med.* 2020; 9: 1259. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9051259>.
9. Samsonova M.V., Mikhaleva L.M., Chernyaev A.L., Mishnev O.D., Krupnov N.M. *Patologicheskaya anatomiya legkikh pri COVID-19: atlas* [Pathological anatomy of the lungs in COVID-19 patients: Atlas]. Moscow; Ryazan: Izdatel'stvo GUP RO «Ryazanskaya oblastnaya tipografiya»; 2020. 52 (in Russian).
10. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V., Kulagina I.Ts., Samsonova M.V., Kalmanova E.N., Zykov K.A. Funktsional'nye narusheniya sistemy dykhaniya v period rannego vyzdorovleniya posle COVID-19 [Pulmonary function after COVID-19 in early convalescence phase]. *Meditsinskiy alfavit*. 2020; 25: 7–12. DOI: <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-25-7-12> (in Russian).
11. Mo X., Jian W., Su Z., Zhuquan Chen, Mu Peng, Hui Peng, Ping Lei, Chunliang Chen, Ruchong Zhong, Nanshan Li, Shiyue. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur. Respir. J.* 2020; 55 (6): 2001217. DOI: 10.1183/13993003.01217-2020.
12. Wei J., Yang H., Lei P., Fan B., Qiu Y., Zeng B., Yu P., Lv J., Jian Y., Wan C. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *Journal of X-ray science and technology*. 2020; 28 (3): 383–389. DOI: <https://doi.org/10.3233/XST-200685>.
13. Ketai L., Paul N.S., Wong K.T. Radiology of severe acute respiratory syndrome (SARS): the emerging pathologic-radiologic correlates of an emerging disease. *Journal of thoracic imaging*. 2006; 21 (4): 276–283.
14. Tsui P.T., Kwok M.L., Yuen H., Lai S.T. Severe acute respiratory syndrome: clinical outcome and prognostic correlates. *Emerging infectious diseases*. 2003; 9 (9): 1064–1069.
15. Cheung O.Y., Chan J.W., Ng C.K., Koo C.K. The spectrum of pathological changes in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Histopathology*. 2004; 45 (2): 119–124.
16. Hui D.S., Joynt G.M., Wong K.T. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005; 60 (5): 401–409.
17. Hui D.S., Wong K.T., Ko F.W., Tam L.S., Chan D.P., Woo J., Sung J.J. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005; 128 (4): 2247–2261. DOI: 10.1378/chest.128.4.2247.
18. Mineo G., Ciccarese F., Modolon C., Landini M.P., Valentino M., Zompatori M. Post-ARDS pulmonary fibrosis in patients with H1N1 pneumonia: role of follow-up CT. *La Radiologia medica*. 2012; 117 (2): 185–200. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11547-011-0740-3>.
19. Wang Q., Jiang H., Xie Y., Tianchen Zhange, Shelan Liuf, Shenggen Wug, Qianlai Sunh, Shaoxia Songi, Wei Wanga, Xiaowei Denga, Lingshuang Rena, Tiantian Qinj, Peter Horbyk, Timothy Uyekil, Hongjie Yu. Long-term clinical prognosis of human infections with avian influenza A(H7N9) viruses in China after hospitalization. *EClinical Medicine*. 2020; 20: 100282.
20. Makarova N.I., Tsygina T.Yu., Makarova A.V., Yablonskiy P.K. Rezul'taty ozdorovitel'nogo lecheniya patsientov, perenesshikh novuyu koronavirusnyuyu infektsiyu COVID-19, v usloviyakh ftiziopulmonologicheskogo sanatoriya [Results of health-improving treatment of patients with a new COVID-19 coronavirus infection in a phthisiopulmonological sanatorium]. *Meditsinskiy al'yans*. 2020; 8 (3): 15–25. DOI: 10.36422/23076348-2020-8-3-15-24 (in Russian).

21. Zhao, Yu-miao & Shang, Yao-min & Song, Wen-bin Songd, Qing-quan Lie, Hua Xiee, Qin-fu Xuf, Jun-li Jiap, Li-ming Lif, Hong-li Maog, Xiu-man Zhouh, Hong Luod, Yan-feng Gaob, Ai-guo Xu. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinical Medicine*. 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
22. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J., Murphy D.T., Johnston J.C., Ryerson C.J., Carlsten C.A. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*. 2020; 0: 1–3. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308.
23. Guler S.A. Ebner L., Aubry-Beigelman C., Bridevaux P.O., Brutsche M., Clarenbach C., Garzoni C., Geiser T.K., Lenoir A., Mancinetti M., Naccini B., Ott S.R., Piquilloud L., Prella M., Que Y.A., Soccal P.M., von Garnier C., Funke-Chambour M. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur. Respir. J.* 2021; 57 (4): 2003690. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020.
24. Simpson R., Robinson L. Rehabilitation After Critical Illness in People With COVID-19 Infection. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2020; 99 (6): 470–474.
25. Zaytsev A.A., Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kulagina I.Ts., Kryukov E.V. Kliniko-funktsional'naya kharakteristika patsientov, perenesshikh novuyu koronavirusnyuyu infektsiyu COVID-19 [Clinical and functional characteristics of patients who recovered from the novel coronavirus infection (COVID-19)]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; 1: 78–81 (in Russian).
26. Guzik T.J., Mohiddin S.A., Dimarco A., Patel V., Savvatis K., Marelli-Berg F.M., Madhur M.S., Tomaszewski M., Maffia P., D'Acquisto F., Nicklin S.A., Marian A.J., Nosalski R., Murray E.C., Guzik B., Berry C., Touyz R.M., Kreutz R., Wang D.W., Bhella D., Sagliocco O., Crea F., Thomson E.C., McInnes I.B. COVID-19 and the cardiovascular system implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc. Res.* 2020; 116 (10): 1666–1687. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.
27. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European Heart Journal*. 2020; 0: 1–3. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa23123>.
28. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B., Fassini G.M., Tondo C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2020; 31: 1003–1008. DOI: <https://doi.org/10.1111/jce.14479>.
29. Shlyakhto E.V., Konradi A.O., Arutyunov G.P., Arutyunov A.G., Bautin A.E., Boytsov S.A., Villeval'de S.V., Grigor'eva N.Yu., Duplyakov D.V., Zvartau N.E., Koziolova N.A., Lebedev D.S., Mal'chikova S.V., Medvedeva E.A., Mikhaylov E.N., Moiseeva O.M., Orlova Ya.A., Pavlova T.V., Pevzner D.V., Petrova M.M., Rebrov A.P., Sitnikova M.Yu., Solov'eva A.E., Tarlovskaya E.I., Trukshina M.A., Fedotov P.A., Fomin I.V., Khripun A.V., Chesnikova A.I., Shaposhnik I.I., Yavelov I.S., Yakovlev A.N. Rukovodstvo po diagnostike i lecheniyu bolezney sistemy krovoobrashcheniya v kontekste pandemii COVID-19 [Guidelines for the diagnosis and treatment of circulatory diseases in the context of the COVID-19 pandemic]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2020; 25 (3): 3801. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-380 (in Russian).
30. Manish Bansal. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020; 14: 247–250. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.03.013>.
31. Amir Tajbakhsh, Seyed Mohammad Gheibi Hayat, Hajar Taghizadeh, Ali Akbari. COVID-19 and cardiac injury: clinical manifestations, biomarkers, mechanisms, diagnosis, treatment, and follow up. *Expert. Rev. Anti Infect. Ther.* 2021; 19 (3): 345–357. DOI: 10.1080/14787210.2020.1822737.
32. Maev I.V., Shpektor A.V., Vasil'eva E.Yu., Manchurov V.N., Andreev D.N. Novaya koronavirusnaya infektsiya COVID-19: ekstrapul'monal'nye proyavleniya [Novel coronavirus infection COVID-19: extrapulmonary manifestations]. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020; 92 (8): 4–11. DOI: 10.26442/00403660.2020.08.000767 (in Russian).
33. Blagova O.V., Varionchik N.V., Zaydenov V.A., Savina P.O., Sarkisova N.D. Otsenka urovnya antikardial'nykh antitel u bol'nykh s tyazhelym i srednetyazhelym techeniem COVID-19 (korrelyatsii s klinicheskoy kartinoy i prognozom) [Anticardiac antibodies in patients with severe and moderate COVID-19 (correlation with the clinical performance and prognosis)]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2020; 25 (11): 4054. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4054 (in Russian).

34. Kogan E.A., Berezovskiy Yu.S., Blagova O.V., Kukleva A.D., Bogacheva G.A., Kurilina E.V. Miokardit u patsientov s COVID-19, podtverzhdennyy rezul'tatami immunogistokhimicheskogo issledovaniya [Myocarditis in patients with COVID-19 confirmed by immunohistochemistry]. *Kardiologiya*. 2020; 7 (60): 4–10. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.7.n1209> (in Russian).
35. Kim I.-C., Kim J.Y., Kim H.A., Han S. COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient. *European Heart Journal*. 2020; 41 (19): 1859–1859. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa288.
36. Paul J.-F., Charles P., Richaud C., Caussin C., Diakov C. Myocarditis revealing COVID-19 infection in a young patient. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2020; 21 (7): 776. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa107.
37. Petrikov S.S., Ivannikov A.A., Vasil'chenko M.K., Esaulenko A.N., Alidzhanova Kh.G. COVID-19 i serdechno-sosudistaya sistema. Ch. 1. Patofiziologiya, patomorfologiya, oslozhneniya, dolgosrochnyy prognoz [COVID-19 and cardiovascular system. Part 1. Pathophysiology, pathomorphology, complications, long-term prognosis]. *Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch': zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo*. 2021; 10 (1): 14–26. DOI: <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-1-14-26> (in Russian).
38. Ryabiykina G.V. Izmeneniya elektrokardiogrammy pri infektsii COVID-19 [EGG changes in COVID-19 infection]. *Kardiologiya*. 2020; 60 (8): 16–22 (in Russian).
39. Shlyakhto E.V., Parmon E.V., Bergardt E.R., Zhabina E.S. Osobennosti elektrokardiograficheskikh izmeneniy pri nekoronarogennykh sindromakh u patsientov s COVID-19 [Features of electrocardiographic changes in non-coronarogenic syndromes in patients with COVID-19]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2020; 25 (7): 4019. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4019 (in Russian).
40. Driggin E., Madhavan M.V., Bikdeli B., Chuich T., Laracy J., Biondi-Zoccai G. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020; 75 (18): 2352–2371.
41. Suthahar N., Meijers W.C., Sillje H.H.W., de Boer R.A. From inflammation to fibrosis-molecular and cellular mechanisms of myocardial tissue remodelling and perspectives on differential treatment opportunities. *Curr. Heart Fail Rep.* 2017; 14: 235–250.
42. Mahmud E., Dauerman H.L., Welt F.G., Messenger J.C., Rao S.V., Grines C., Mattu A., Kirtane A.J., Jauhar R., Meraj P., Rokos I.C., Rumsfeld J.S., Henry T.D. Management of acute myocardial infarction during the COVID-19 pandemic: A Consensus Statement from the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions (SCAI), the American College of Cardiology (ACC), and the American College of Emergency Physicians (ACEP). *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2020; 96 (2): 336–345. DOI: 10.1002/ccd.28946.
43. Atıcı A., Panç C., Karaayvaz E.B., Demirkıran A., Kutlu O., Kaşalı K., Kekeç E., Sarı L., Akyol Sarı Z.N., Bilge A.K. Evaluation of the Tp-Te interval, Tp-Te/QTc ratio, and QT dispersion in patients with Turner syndrome. *Anatol. J. Cardiol.* 2018; 20 (2): 93–99. DOI: 10.14744/AnatolJCardiol.2018.98250.
44. Parmon E.V., Tatarinova A.A., Treshkur T.V. Mikrovol'tnaya al'ternatsiya zubtsa T kak novyy metod analiza izmeneniy fazy repolyarizatsii i vyyavleniya latentnoy elektricheskoy nestabil'nosti miokarda [Microvolt T wave alternans as a novel method of analysis of changes during repolarization phase and detection of latent electrical instability of the myocardium]. *Kardiologiya*. 2011; 6: 66–82 (in Russian).
45. Emori T., Antzelevitch C. Cellular basis for complex T waves and arrhythmic activity following combined I(Kr) and I(Ks) block. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2001; 12 (12): 1369–1378. DOI: 10.1046/j.1540-8167.2001.01369.x.
46. Fatih Öztürk, Medeni Karaduman, Rabia Çoldur, Şaban İncecik, Yılmaz Güneş, Mustafa Tuncer. Interpretation of arrhythmogenic effects of COVID-19 disease through ECG. *The Aging Male*. 2020; 23 (5): 1362–1365. DOI: 10.1080/13685538.2020.1769058.
47. Raul D. Mitrani, Nitika Dabas, Jeffrey J. Goldberger COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm*. 2020; 11 (17): 1984–1990. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.06.026>.
48. Kozlov I.A., Tyurin I.N. Serdechno-sosudistye oslozhneniya COVID-19 [Cardiovascular complications of COVID-19]. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii*. 2020; 17 (4): 14–22. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-4-14-22 (in Russian).

Information about the authors

Smirnova Anna Yur'evna, Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: arximed4@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8175-5867>.

Gnoevykh Valeriy Viktorovich, Doctor of Science (Medicine), Head of the Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: valvik@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8009-0557>.

Shorokhova Yuliya Anatol'evna, Senior Lecturer, Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: yuliaport@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3991-0813>.

Chernova Nadezhda Georgievna, Senior Lecturer, Chair of Propedeutics of Internal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: chernovanadezhda@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1781-6968>.

Serov Valeriy Anatol'evich, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: valery_serov@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8262-8816>.

Razin Vladimir Aleksandrovich, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Faculty Therapy, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: cagkaf@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8557-1296>.

For citation

Smirnova A.Yu., Gnoevykh V.V., Shorokhova Yu.A., Chernova N.G., Serov V.A., Razin V.A. Kliniko-funktsional'nye narusheniya kardiorespiratornoy sistemy u patsientov, perenesshikh novuyu koronavirusnyuyu infektsiyu [Clinical and functional disorders of the cardiorespiratory system in patients with COVID-19]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 3: 6–18. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-6-18 (in Russian).

УДК 617-089

DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-19-26

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С COVID-19

А.Н. Беляев, И.С. Полькина

ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский
Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева», г. Саранск, Россия

Пандемия COVID-19 не только внесла коррективы в социальную жизнь, но и изменила течение многих заболеваний, в т.ч. и гнойно-воспалительных поражений нижних конечностей.

Цель. Оценить влияние коронавирусной инфекции на течение гнойно-некротических поражений нижних конечностей.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 65 больных с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей. Пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – 32 больных без COVID-19, 2-я группа – 33 больных с COVID-19. Исследовались лабораторные показатели крови, системы гемостаза, проводились компьютерная томография легких, цветное дуплексное сканирование вен, анализировались результаты лечения.

Результаты. COVID-19 чаще поражаются пациенты в возрасте 60–69 лет (51,5 %) и лица женского пола (66,7 %). У больных 2-й группы уровень лейкоцитов был выше, чем в 1-й группе ($11,2 \times 10^9/\text{л}$ и $13,9 \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $p < 0,05$). На фоне антикоагулянтной терапии у больных обеих групп отмечалась тенденция к гиперкоагуляции. У больных 2-й группы ампутации на уровне бедра достигли 58 %, что более чем в 2 раза больше, чем у больных 1-й группы (18,8 %). Тромбозы артерий конечностей во 2-й группе составили 6 %. Летальности в первой группе не было, во 2-й группе – 33,3 %.

Выводы. Коронавирусная инфекция способствует возрастанию количества артериальных и венозных тромбозов, нередко осложняющихся острой ишемией конечностей. Ишемические гнойно-некротические процессы на фоне COVID-19 имеют более тяжелое течение, часто приводят к высокой ампутации конечности и являются важным отягощающим фактором, приводящим к летальному исходу.

Ключевые слова: COVID-19, гнойно-некротические осложнения, коагуляция, ампутация.

Введение. Всемирная организация здравоохранения объявила SARS-CoV-2 чрезвычайно опасной для общественного здравоохранения пандемией. Коронавирусное заболевание (COVID-19) – это форма респираторного заболевания, вызываемого вирусом, принадлежащим к семейству Coronaviridae [1].

По мере развития пандемии повышается интерес к тому, как меняющиеся обстоятельства влияют на течение и исход различных заболеваний, в т.ч. и гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом как одной из самых важных и трудноразрешимых проблем в современной хирургии [2]. Это состояние связано как с макро-, так и микрососудистыми осложнениями, которые в конечном итоге влияют на общую выживаемость пациента [3]. Кроме того,

у пациентов с COVID-19 задокументирована высокая частота тромботических событий, особенно тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии. Артериальные тромботические осложнения составляют около 1 % по отношению к общему количеству госпитализированных с COVID-19 пациентов [4] и проявляются прогрессирующей гангреной пальцев [5], тромбозом магистральных артерий и гангреной конечности [6, 7]. Эти осложнения, как правило, связаны с развитием коагулопатии в виде гиперкоагуляции с микро- и макроангиопатией [8].

У больных, умерших от коронавирусной инфекции, выявлены более высокие уровни Д-димера, продуктов распада фибрина, более длительное протромбиновое время и активированное частичное тромбопластиновое время

[9], и, как правило, коагулопатия является прогностически неблагоприятным фактором [10].

Цель исследования. Оценить влияние коронавирусной инфекции на течение гнойно-некротических поражений нижних конечностей.

Материалы и методы. Проведен анализ 65 историй болезни больных с гнойно-воспалительными заболеваниями нижних конечностей, находившихся на лечении в отделении гнойной хирургии в 2020 г. Всего в отделении

за год поступило 366 больных, из них 65 чел. (17,7 %) с гнойно-некротическими поражениями нижних конечностей. Патологический процесс у больных был представлен гнойно-некротическими ранами, флегмонами подожвенных пространств, гнойными остеоартритами, гангренами пальцев. В зависимости от наличия коронавирусной инфекции больные были разделены на 2 группы: 1-я группа – 32 больных (49,2 %) без COVID-19, 2-я группа – 33 больных (50,8 %) с COVID-19 (табл. 1, 2).

Таблица 1
Table 1

Распределение больных в группах в зависимости от возраста
Categorization of patients by age groups

Возраст, лет Age, years old	Группа 1 Group 1		Группа 2 (COVID-19) Group 2 (COVID-19)	
	Абс. Abs	%	Абс. Abs	%
30–39	0	0	1	3,03
40–49	2	6,25	1	3,03
50–59	5	15,62	3	9,09
60–69	6	18,75	17	51,51
70–79	12	37,5	8	24,24
80 и старше 80 +	7	21,8	3	9,1

Таблица 2
Table 2

Распределение пациентов по полу
Categorization of patients by gender groups

Группа Group	Мужчины, n=41 Men, n=41		Женщины, n=24 Women, n=4	
	Абс. Abs	%	Абс. Abs	%
1-я группа Group 1	24	58,54	8	33,3
2-я группа Group 2	17	41,46	16	66,7

Клиническое обследование пациентов включало оценку кожных покровов, определение наличия раневых дефектов и их характеристику. Проводились лабораторные исследования: оценивались уровни гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, СОЭ, показатели коагулограммы – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ, с), международное нормализованное отношение (МНО, ед.), протромбиновый индекс (ПТИ, %), фибриноген (мг/л). Кровоток в сосудах нижних конечностей исследовался методом цветного дуплексного сканирования (ЦДС). Больным с подозрением на COVID-19 проводилась компьютерная томография (КТ) легких.

Статистический анализ проведен с применением программы Microsoft Excel (2010). Данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение показателей двух независимых выборок выпол-

нен при помощи t-теста Стьюдента. Разницу между величинами считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Результаты. В обеих группах исследование сосудов нижних конечностей показало, что в 70 % случаев из-за выраженного поражения дистальных отделов магистральных артерий выполнение реконструктивных операций не представлялось возможным. Пациентам было показано комплексное лечение, направленное на купирование воспалительного процесса и улучшение микроциркуляции.

В 1-й группе ампутация на уровне бедра проведена 6 (18,8 %) больным, ампутация на уровне голени – 1 (3,1 %) чел., экзартикуляция пальцев – 4 (12,5 %) больным, резекция стопы по Шарпу – 1 (3,1 %) чел. Отказались от операции 4 (12,5 %) пациента. Летальных исходов после операции не было (табл. 3).

Таблица 3
Table 3

Сравнение структуры операций на нижних конечностях у больных с COVID-19 и без COVID-19

Comparison of lower extremity operations in COVID-19 and Non-COVID-19 patients

	Ампутация на уровне бедра Transfemoral amputations	Ампутация на уровне голени Transtibial amputation	Резекция стопы Foot surgery	Экзартикуляция пальцев Toe amputation	Тромбэмболэктомия Trendelenburg operation	Отказ от операции Cancellation of the operation	Консервативное лечение Nonsurgical treatment
1-я группа Group 1	6 (18,8 %)	1 (3,1 %)	1 (3,1 %)	4 (12,5 %)	-	4 (12,5 %)	16 (50 %)
2-я группа Group 2	18 (54,6 %)	1 (3 %)	1 (3 %)	3 (9,1 %)	2 (6,1 %)	-	8 (24,2 %)

Больные 2-й группы при поступлении, наряду с жалобами на наличие гнойно-некротических ран, также отмечали выраженную слабость, сухой редкий кашель с начальными симптомами дыхательной недостаточности. Лабораторная диагностика включала выявление РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР. Основным видом биоматериала для лабораторного исследования являлся материал, полученный при взятии мазка из носа, носоглотки и/или ротоглотки, а также промывные воды брон-

хов, полученные при фибробронхоскопии (бронхоальвеолярный лаваж), мокрота, биопсийный или аутопсийный материал легких, цельная кровь, сыворотка, моча.

Следует отметить, что из-за присоединения коронавирусной инфекции увеличилась заболеваемость среди возрастной группы от 60 до 69 лет. Все больные, кроме гнойно-воспалительных и некротических заболеваний нижних конечностей, имели коморбидные заболевания: ожирение – 80 %, гипертоническая

болезнь – 76,9 %, ИБС, в т.ч. постинфарктный кардиосклероз, – 46 %, хроническую болезнь почек (ХБП) 2–4 ст. – 69 %. Результаты лабораторного исследования крови больных 1-й и 2-й групп представлены в табл. 4.

Из-за присоединения коронавирусной инфекции увеличилось среднее содержание лейкоцитов, что является показателем более тя-

желого течения бактериальной инфекции. Также повысилась СОЭ и уменьшилось содержание гемоглобина. Показатели гемостаза в обеих группах обнаруживали тенденцию к гиперкоагуляции, даже на фоне антикоагулянтной терапии (табл. 5). У больных 2-й группы АЧТВ достоверно увеличивалось по сравнению с 1-й группой.

Таблица 4
Table 4

Сравнение лабораторных показателей крови у больных 1-й и 2-й групп
Comparison of laboratory blood parameters in Group 1 and Group 2

Показатель Parameter	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Лейкоциты, $\times 10^9$ ед./л Leukocytes, $\times 10^9$ Ed/L	11,2 \pm 0,7	13,9 \pm 0,8*
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	40,5 \pm 3,4	45,3 \pm 3,2
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	122,2 \pm 3	117,9 \pm 5,2

Примечание. * – различия достоверны по сравнению 1-й группой ($p \leq 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared with Group 1 ($p \leq 0,05$).

Таблица 5
Table 5

Показатели коагуляции у больных 1-й и 2-й групп
Coagulation index in Group 1 and Group 2

Показатель Parameter	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
АЧТВ, с aPTT, sec	24,1 \pm 0,7	30,1 \pm 0,4*
МНО, ед. INR, unit	1,03 \pm 0,02	1,13 \pm 0,06
Протромбиновый индекс, % Prothrombin index, %	95,9 \pm 1,2	88,8 \pm 3,1
Фибриноген, мг/л Fibrinogen, mg/l	3383,3 \pm 33,7	3 923,6 \pm 111,2

Примечание. * – различия достоверны по сравнению 1-й группой ($p \leq 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared with Group 1 ($p \leq 0,05$).

У всех пациентов с COVID-19 при КТ подтверждена двухсторонняя полисегментарная пневмония с типичными множественными участками гиповентиляции по типу «матового стекла» без четких контуров, имею-

щими преимущественное распространение в нижних и средних зонах легких. Объем поражения легочной ткани составлял от 15 до 70 %. У больных с благоприятным исходом сохранялось самостоятельное дыхание с ды-

хательной недостаточностью 1–2 ст. Лечение проводилось согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). По сравнению с 1-й группой у больных 2-й группы было больше высоких ампутаций конечностей и тромбэмболизмов. Восьми (24,2 %) больным проводилась комплексная консервативная терапия. Летальные исходы наблюдались у 11 больных (33,3 %).

Обсуждение. За время пандемии COVID-19 увеличилось количество гнойно-некротических поражений конечностей, что связано с активацией свертывающей системы крови [11–13]. Гиперкоагуляция часто сопровождается тромботическими осложнениями и развитием острой ишемии конечности [14, 15], которая может возникать даже у пациентов, получающих тромбопрофилактику [16, 17].

По нашим данным, количество ампутаций, связанных с развитием ишемии конечностей, у больных с COVID-19 возросло более чем в два раза (с 18,8 до 54,5 %). Подобную динамику отметили и другие авторы [18]. Это свидетельствует о запущенности и тяжести сосудистых заболеваний, что связано с сокращением амбулаторной помощи и недооценкой симптомов сосудистых ишемических осложнений [18].

У всех наблюдаемых нами больных обеих групп мы отметили тенденцию к гиперкоагуляции, о чем свидетельствовали возрастание

величин АЧТВ, фибриногена, даже на фоне антикоагулянтной терапии.

Кроме острой ишемии конечностей, у больных с COVID-19 частой причиной смерти является тромбоз легочной артерии, связанная с тромбозом глубоких вен. По данным J. Nahum et al. [19], при ультразвуковом исследовании тромбоз глубоких вен обнаружен у 65 % больных, поступивших в отделение интенсивной терапии. В проведенном нами исследовании тромбоз легочной артерии как следствие тромбоза глубоких вен конечностей являлась причиной смерти у 30 % больных. В 70 % случаев причиной смерти стал острый респираторный дистресс-синдром и синдром полиорганной недостаточности, связанный с тромботическими процессами в легких, что подтверждается сообщением о наличии в легких у больных с COVID-19 микрососудистых отложений, богатых тромбоцитами и напоминающих тромботическую микроангиопатию [19].

Заключение. Коронавирусная инфекция способствует активации системы гемостаза и возрастанию количества артериальных и венозных тромбозов, нередко осложняющихся острой ишемией конечностей и тромбозом легочной артерии. Ишемические гнойно-некротические процессы на фоне COVID-19 имеют более тяжелое течение, часто приводят к высокой ампутации конечности и являются важным отягощающим фактором, приводящим к летальному исходу.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (7): 1131–1134. DOI: 10.1515/ccclm-2020-0198.
2. Hussain A., Bhowmik B., do Vale Moreira N.C. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 162: 108142. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
3. Williams R., Karuranga S., Malanda B., Saeedi P., Basit A., Besançon S. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 162. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108072.
4. Cantador E., Núñez A., Sobrino P., Espejo V., Fabia L., Vela L., de Benito L., Botas J. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (3): 543–547. DOI: 10.1007/s11239-020-02176-7.
5. Wang J.S., Pasięka H.B., Petronic-Rosic V., Sharif-Askary B., Evans K.K. Digital Gangrene as a Sign of Catastrophic Coronavirus Disease 2019-related Microangiopathy. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020; 8 (7): e3025. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003025.

6. Liu Y., Chen P., Mutar M., Hung M., Shao Z., Han Y., Tong W., Liu Y. Ischemic Necrosis of Lower Extremity in COVID-19: A Case Report. *J. Atheroscler. Thromb.* 2021; 28 (1): 90–95. DOI: 10.5551/jat.57950.
7. Makhoul K., Shukha Y., Hanna L.A., Nitecki S., Leiderman M., Hayek T., Hamoud S. A case of rapidly progressive upper limb ischemic necrosis in a patient with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 106: 401–404. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.04.023.
8. Wang J.S., Pasiaka H.B., Petronic-Rosic V., Sharif-Askary B., Evans K.K. Digital Gangrene as a Sign of Catastrophic Coronavirus Disease 2019-related Microangiopathy. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020; 8 (7): e3025. DOI: 10.1097/GOX.0000000000000302.
9. 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. DOI: 10.1111/jth.14768.
10. Novara E., Molinaro E., Benedetti I., Bonometti R., Lauritano E.C., Boverio R. Severe acute dried gangrene in COVID-19 infection: a case report. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (10): 5769–5771. DOI: 10.26355/eurrev_202005_21369.
11. Mackman N. The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (5): 1447–1452.
12. Branchford B.R., Carpenter S.L. The role of inflammation in venous thromboembolism. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 142.
13. Avila J., Long B., Holladay D., Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 39: 213–218. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.065.
14. Gottlieb M., Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020; 38 (9): 1715–1721. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.06.011.
15. Zhang Y., Cao W., Xiao M. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020; 41. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006.
16. Griffin D.O., Jensen A., Khan M. Arterial thromboembolic complications in COVID-19 in low-risk patients despite prophylaxis [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Br. J. Haematol.* 2020; 190 (1). DOI: 10.1111/bjh.16792.
17. Kashi M., Jacquin A., Dakhil B. Severe arterial thrombosis associated with Covid-19 infection. *Thromb. Res.* 2020; 192: 75–77. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.025.
18. Sena G., Gallelli G. An increased severity of peripheral arterial disease in the COVID-19 era. *J. Vasc. Surg.* 2020; 72 (2): 758. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.489.
19. Nahum J., Morichau-Beauchant T., Daviaud F. Venous thrombosis among critically III patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Network Open.* 2020; 3 (5): e2010478. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10478.

Поступила в редакцию 22.06.2021; принята 16.07.2021.

Авторский коллектив

Беляев Александр Назарович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии им. проф. Н.И. Атясова, ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: belyaevan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-3007>.

Полькина Ирина Сергеевна – студентка 6 курса медицинского института ФГБОУ ВО «Национальный исследовательский Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарева». 430005, Россия, г. Саранск, ул. Большевикская, 68; e-mail: polckinairina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6012-3617>.

Образец цитирования

Беляев А.Н., Полькина И.С. Особенности течения гнойно-некротических поражений у больных с COVID-19. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 19–26. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-19-26.

CHARACTERISTICS OF PURULONECROTIC LESIONS IN COVID-19 PATIENTS

A.N. Belyaev, I.S. Pol'kina

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia

The COVID-19 pandemic has changed not only our social life, but also the course of many diseases, including purulent-inflammatory diseases of the lower extremities.

The aim of the paper is to assess the influence of COVID-19 on purulonecrotic lesions of the lower extremities.

Materials and Methods. We analyzed the results of treatment of 65 patients with purulonecrotic lesions of the lower extremities. All the patients were divided into 2 groups: Group 1 – 32 Non-COVID-19 patients, Group 2 – 33 COVID-19 patients. We studied laboratory blood parameters, hemostatic systems, performed lungs computed tomography (CT), and color-coded duplex scanning (CDS) of veins.

Results. COVID-19 is more likely to affect patients aged 60–69 (51.5 %) and females (66.7 %). In Group 2 the level of leukocytes was higher than in Group 1 (11.2×10^9 and 13.9×10^9 , respectively, $p < 0.05$). Patients in both groups showed a tendency to hypercoagulability during anticoagulant therapy. In Group 2 patients, the percentage of transfemoral amputations was higher than in Group 1 patients (58 % and 18.8 % respectively). Arterial embolism of the lower limbs in Group 2 was observed in 6 % of patients. There were no deaths in Group 1, but in Group 2 mortality rate was 33.3 %.

Conclusion. COVID-19 increases the number of arterial and venous thrombosis, often complicated by acute limb ischemia. Ischemic purulonecrotic processes complicated by COVID-19 are more severe, often lead to major limb amputation and are an important aggravating factor leading to death.

Key words: COVID-19, purulonecrotic complications, coagulation, amputation.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Lippi G., Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2020; 58 (7): 1131–1134. DOI: 10.1515/cclm-2020-0198.
2. Hussain A., Bhowmik B., do Vale Moreira N.C. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 162: 108142. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108142.
3. Williams R., Karuranga S., Malanda B., Saecedi P., Basit A., Besançon S. Global and regional estimates and projections of diabetes-related health expenditure: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020; 162. DOI: 10.1016/j.diabres.2020.108072.
4. Cantador E., Núñez A., Sobrino P., Espejo V., Fabia L., Vela L., de Benito L., Botas J. Incidence and consequences of systemic arterial thrombotic events in COVID-19 patients. *J. Thromb. Thrombolysis.* 2020; 50 (3): 543–547. DOI: 10.1007/s11239-020-02176-7.
5. Wang J.S., Pasioka H.B., Petronic-Rosic V., Sharif-Askary B., Evans K.K. Digital Gangrene as a Sign of Catastrophic Coronavirus Disease 2019-related Microangiopathy. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020; 8 (7): e3025. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003025.
6. Liu Y., Chen P., Mutar M., Hung M., Shao Z., Han Y., Tong W., Liu Y. Ischemic Necrosis of Lower Extremity in COVID-19: A Case Report. *J. Atheroscler. Thromb.* 2021; 28 (1): 90–95. DOI: 10.5551/jat.57950.
7. Makhoul K., Shukha Y., Hanna L.A., Nitecki S., Leiderman M., Hayek T., Hamoud S. A case of rapidly progressive upper limb ischemic necrosis in a patient with COVID-19. *Int. J. Infect. Dis.* 2021; 106: 401–404. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.04.023.
8. Wang J.S., Pasioka H.B., Petronic-Rosic V., Sharif-Askary B., Evans K.K. Digital Gangrene as a Sign of Catastrophic Coronavirus Disease 2019-related Microangiopathy. *Plast. Reconstr. Surg. Glob. Open.* 2020; 8 (7): e3025. DOI: 10.1097/GOX.0000000000003025.
9. 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. DOI: 10.1111/jth.14768.

10. Novara E., Molinaro E., Benedetti I., Bonometti R., Lauritano E.C., Boverio R. Severe acute dried gangrene in COVID-19 infection: a case report. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2020; 24 (10): 5769–5771. DOI: 10.26355/eurrev_202005_21369.
11. Mackman N. The role of tissue factor and factor VIIa in hemostasis. *Anesth. Analg.* 2009; 108 (5): 1447–1452.
12. Branchford B.R., Carpenter S.L. The role of inflammation in venous thromboembolism. *Front. Pediatr.* 2018; 6: 142.
13. Avila J., Long B., Holladay D., Gottlieb M. Thrombotic complications of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 39: 213–218. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.09.065.
14. Gottlieb M., Long B. Dermatologic manifestations and complications of COVID-19. *Am. J. Emerg. Med.* 2020; 38 (9): 1715–1721. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.06.011.
15. Zhang Y., Cao W., Xiao M. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020; 41. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006.
16. Griffin D.O., Jensen A., Khan M. Arterial thromboembolic complications in COVID-19 in low-risk patients despite prophylaxis [published online ahead of print, 2020 May 6]. *Br. J. Haematol.* 2020; 190 (1). DOI: 10.1111/bjh.16792.
17. Kashi M., Jacquin A., Dakhil B. Severe arterial thrombosis associated with Covid-19 infection. *Thromb. Res.* 2020; 192: 75–77. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.05.025.
18. Sena G., Gallelli G. An increased severity of peripheral arterial disease in the COVID-19 era. *J. Vasc. Surg.* 2020; 72 (2): 758. DOI: 10.1016/j.jvs.2020.04.489.
19. Nahum J., Morichau-Beauchant T., Daviaud F. Venous thrombosis among critically III patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Network Open.* 2020; 3 (5): e2010478. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10478.

Received June 22, 2021; accepted July 16, 2021.

Information about the authors

Belyaev Aleksandr Nazarovich, Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of the Chair of General Surgery named after professor N.I. Atyasov, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: belyaevan@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0698-3007>.

Pol'kina Irina Sergeevna, 6th year student, Medical Institute, Ogarev Mordovia State University. 430005, Russia, Saransk, Bol'shevistskaya St., 68; e-mail: polckinairina@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6012-3617>.

For citation

Belyaev A.N., Pol'kina I.S. Osobennosti techeniya gnoyno-nekroticheskikh porazheniy u bol'nykh s COVID-19 [Characteristics of purulonecrotic lesions in COVID-19 patients]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal.* 2021; 3: 19–26. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-19-26 (in Russian).

УДК 616.36-002.2

DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-27-35

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТАМИ ПРЯМОГО ПРОТИВОВИРУСНОГО ДЕЙСТВИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С

Л.М. Киселева, Л.В. Ильмухина, Я.Е. Саранская

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Гепатит С является глобальной медико-социальной проблемой здравоохранения во всем мире наряду с такими заболеваниями, как ВИЧ-инфекция, туберкулез, гепатит В и ряд других инфекционных болезней. Согласно последним оценкам ВОЗ число больных хроническим гепатитом С (ХГС) в мире в 2015 г. составило 71 млн чел. (1 % населения Земли), из них 5 млн проживает в России. Наибольшее число лиц, состоящих на учете с диагнозом ХГС в РФ, зарегистрировано и проживает в Приволжском федеральном округе – 23,3 % (143 477 чел.). Заболеваемость в г. Ульяновске очень высока, составляет 81,7 на 100 тыс. населения и имеет тенденцию к неуклонному росту.

Цель работы – определение эффективности 3D-терапии в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проанализированы истории болезни 151 пациента с диагнозом «гепатит С». Все больные прошли курсы терапии 3D и 3D+рибавирин (3 чел.) в режиме 8 и 12 нед. Изучены биохимический, вирусологический ответы, после проведенного курса терапии определена плотность печеночной ткани на аппарате FibriScanCompact 530 (Echosens, Франция).

Результаты. Доказана 100 % частота устойчивого вирусологического ответа на 8- и 12-недельные курсы 3D-терапии у сложных групп пациентов (с внепеченочными проявлениями, с тяжелой коморбидной патологией, у пациентов, ранее не отвечавших на терапию).

Выбор трехкомпонентной терапии препаратом «Викейра Пак» обоснован возможностью снижения потребности в повторных курсах терапии. Оценка лекарственных взаимодействий препаратов прямого противовирусного действия схемы 3D в сочетании с рибавирином и без него производилась с наиболее часто назначаемыми препаратами в когорте наблюдаемых нами пациентов. Схема 3D-терапии имеет хороший профиль безопасности, ни один из пациентов не прекратил лечение в связи с нежелательными явлениями.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, 3D-терапия, омбитасфир+паритапре-вир+ритонавир, устойчивый вирусологический ответ, генотип 1.

Введение. Гепатит С является глобальной медико-социальной проблемой здравоохранения во всем мире наряду с такими заболеваниями, как ВИЧ-инфекция, туберкулез, гепатит В и ряд других инфекционных болезней. Согласно оценкам ВОЗ, в 2015 г. число больных хроническим гепатитом С (ХГС) в мире составило 71 млн чел. (1 % населения Земли), из них 5 млн проживает в России [1]. По данным Роспотребнадзора, в 2018 г. на территории страны было зарегистрировано 61 900 новых случаев гепатита С хронической формы и 1620 случаев острого течения (из них 4,1 % у детей) [2]. При этом спонтанный клиренс наблюдается только у 15–30 % лиц, в то время как у 70–85 % инфицированных острая инфекция переходит в стадию хронического гепатита С [3–5]. Из всех зараженных только 7 %

получали лечение [1]. Показатели заболеваемости ежегодно растут, так как многие инфицированные, не зная, что больны, продолжают заражать других.

В 15–20 % случаев хронический вирусный гепатит С приводит к циррозу печени, от которого каждый год в мире умирает более 1,5 млн чел. [4, 6].

В России ХГС входит в перечень социально значимых заболеваний. В настоящее время очевидны серьезные проблемы, связанные с данной инфекцией: высокая частота формирования хронических форм, манифестация заболевания на продвинутых стадиях (цирроз печени с частой декомпенсацией), четкая ассоциация с развитием гепатоцеллюлярной карциномы. По прогнозу международных исследователей, при отсутствии эффек-

тивных программ по выявлению и своевременному лечению больных ХГС количество инфицированных вирусом С будет неуклонно расти и к 2030 г. заболеваемость составит 90,0 на 100 тыс. населения [7].

Наибольшее число лиц, состоящих на учете с диагнозом ХГС в РФ, зарегистрировано и проживает в Приволжском федеральном округе – 143 477 чел. (23,3 %) [8]. В Ульяновской области на диспансерном учете состоят 11 997 пациентов с хроническими вирусными гепатитами В и С, из них ХГС страдают 6723 чел. [9]. В связи с социальной и экономической значимостью хронического гепатита С в области ставится задача расширения доступа пациентов к лечению препаратами прямого противовирусного действия. Поскольку доступность терапии нередко определяется стоимостью лечения, важно оценить затраты на противовирусную терапию хронического гепатита С 1-го генотипа [3, 10]. На современном этапе во многих регионах РФ, в т.ч. и в Ульяновской области, подчеркивается необходимость внедрения новых схем лечения ХГС как с точки зрения затрат бюджетов разного уровня, так и с точки зрения гуманитарных и общественных подходов к данной проблеме.

Цель исследования. Определение эффективности 3D-терапии в реальной клинической практике.

Материалы и методы. Проанализированы истории болезни 151 пациента с диагнозом «гепатит С». Все больные прошли курсы терапии 3D и 3D+рибавирин (3 чел.) в режиме 8 и 12 нед. Изучены биохимический и вирусологический ответы. После проведенного курса терапии определена плотность печеночной ткани на аппарате FibriScanCompact 530 (Echosens, Франция).

В соответствии с распоряжением Министерства здравоохранения и социального благополучия Ульяновской области от 01.02.2018 «О мероприятиях, направленных на совершенствование оказания специализированной медицинской помощи больным хроническим гепатитом С» (уровень 2) в настоящее время в регионе терапия ХГС осуществляется препаратами прямого противовирусного действия за счет средств ОМС.

В программу терапии были включены пациенты с 1a и 1b генотипами вируса гепатита С (для проведения безинтерфероновой терапии); продвинутой стадией фиброза по результатам фибросканирования печени; длительностью заболевания не менее 5 лет; отсутствием эффекта от предыдущих курсов противовирусной терапии с применением интерферонов и нуклеозидных аналогов; внепеченочными проявлениями ХГС, полиморфизмом гена IL-28 со сниженным ответом на терапию интерфероном и рибавирином [1]. Критериями исключения из программы были: декомпенсация цирроза печени с невозможностью медикаментозной коррекции состояния пациента; для пациентов с ВИЧ-инфекцией – низкий уровень CD4-клеток (менее 500) и высокая вирусная нагрузка ВИЧ. В рамках данной программы в период с 2018 по 2019 г. за счет средств ОМС был пролечен 151 чел. с использованием лекарственного препарата «Викейра Пак» (омбитасфир 12,5 мг + паритапревир 75 мг + ритонавир 50 мг); 3 пациента с генотипом вируса 1a получали данный препарат в сочетании с рибавирином. Длительность терапии у пациентов с низкой стадией фиброза (F0–F1, F2) по шкале METAVIR, ранее не получавших противовирусную терапию, составляла 8 нед., у больных с продвинутой стадией фиброза (F3, F4), получавших терапию, а также у тех, кто не ответил на предшествующие курсы противовирусной терапии интерферонами в сочетании с рибавирином (количество «неответчиков» – 18 чел., 50 % женщин и 50 % мужчин), – 12 нед. Критерии включения пациентов в программу терапии соответствовали утвержденным стандартам и рекомендациями МЗ России [1, 11].

Результаты и обсуждение. Распределение пациентов по гендерному признаку было следующим: 52,32 % мужчин и 47,68 % женщин. Преобладали лица трудоспособного возраста: 88,6 % мужчин, 77,78 % женщин. Наибольшее число мужчин входило в возрастную категорию 40–49 лет (34,18 %), женщин – 50–59 лет (31,94 %).

Преобладали пациенты с нормальной массой тела: ИМТ от 18 до 24,9 кг/м² имели 40,28 % женщин и 35,44 % мужчин. ИМТ от 25 до 29,9 кг/м² (избыточная масса тела) уста-

новлен у 31,94 % женщин и 31,65 % мужчины. Ожирение III степени выявлено у 4,17 % женщин (табл. 1).

Длительность заболевания у большей части пациентов (35,44 % мужчин и 43,05 % женщин) составляла от 10 до 20 лет. Данный показатель определялся с момента подтверждения диагноза, при этом не учитывалась давность возможного фактора риска, приведшего к инфицированию.

Отсутствие противовирусного ответа на ранее применяемые схемы противовирусной терапии отмечалось практически в равном соотношении среди мужчин и женщин: 10,13 и

11,11 % соответственно. Преобладали группы с умеренной и минимальной степенями активности процесса (табл. 2).

Перед началом противовирусной терапии у всех пациентов была определена стадия фиброза методом транзientной эластометрии (метод оценки плотности печеночной ткани с использованием ультразвуковых волн низкой частоты) [12–14]. Пациенты с продвинутой стадией фиброза (F3 и F4 по шкале METAVIR) составили 47,02 %. Среди женщин преобладали пациентки со стадией фиброза F3 (30,56 %), среди мужчин – F2 (26,58 %) (табл. 3).

Таблица 1
Table 1

ИМТ у пациентов с хроническим гепатитом С (генотип вируса 1)
BMI in patients with chronic hepatitis C (virus genotype 1)

Характеристика массы тела Body weight	ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	Женщины, % Women, %	Мужчины, % Men, %
Нормальная Normal body weight	18–24,9	40,28	35,44
Избыточная Overweight	25–29,9	31,94	31,65
Ожирение I степени Class 1 obesity	30–34,9	18,06	30,38
Ожирение II степени Class 2 obesity	35–39	5,56	2,53
Ожирение III степени Class 3 obesity	Более 40	4,17	-

Таблица 2
Table 2

Распределение пациентов с хроническим гепатитом С (генотип вируса 1)
по степени активности процесса
Disposition of patients with chronic hepatitis C (virus genotype 1)
by the degree of process activity

Активность процесса Process activity	Женщины, % Women, %	Мужчины, % Men, %
Минимальная Minimal	47,22	44,30
Умеренная Moderate	41,67	45,56
Высокая High	11,11	10,14

Таблица 3

Table 3

Распределение пациентов с хроническим гепатитом С (генотип вируса 1) по стадиям фиброза по шкале METAVIR перед началом противовирусной терапии

Disposition of patients with chronic hepatitis C (virus genotype 1) by fibrosis degree according to the METAVIR scoring system before antiviral therapy

Стадия фиброза Degree of fibrosis	Женщины, % Women	Мужчины, % Men
0	4,17	3,79
1	20,83	25,32
2	25	26,58
3	30,56	25,32
4	19,44	18,99

Как у мужчин, так и у женщин преобладали жалобы диспепсического (100 и 100 % соответственно) и астеновегетативного характера (77,21 и 95,83 %). Жалобы на тяжесть в правом подреберье предъявляли 67 % мужчин и 66,67 % женщин, на общую слабость – 49,37 и 61 %. Из сопутствующей патологии в равных пропорциях преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы – у 43,04 % мужчин и 47,22 % женщин, ведущей патологией стала гипертоническая болезнь – 17,72 и 33 % соответственно. Коинфекция ВИЧ наблюдалась у 7,96 % мужчин и 5,56 % женщин. Вне-

печеночные проявления были зафиксированы у 2,53 % мужчин и 9,7 % женщин.

После проведенного лечения было отмечено увеличение количества тромбоцитов: у женщин – с $238,42 \times 10^9/\text{л}$ (до начала 3D-терапии) до $261,91 \times 10^9/\text{л}$ (на момент окончания лечения), у мужчин – с $239,71 \times 10^9/\text{л}$ до $256,60 \times 10^9/\text{л}$. С высокой степенью доказательности был получен биохимический ответ у всей когорты пациентов: снижение уровня аминотрасфераз и прирост протромбина начиная с 4-й нед. лечения (табл. 4).

Таблица 4

Table 4

Биохимический ответ у мужчин и женщин, прошедших курс противовирусной терапии препаратами прямого противовирусного действия

Biochemical response in men and women after direct-acting antiviral drug therapy

Показатель Parameter	Старт терапии Start of the therapy		4-я нед. 4 th week of the therapy		Завершение терапии Completion of the therapy	
	Женщины Women	Мужчины Men	Женщины Women	Мужчины Men	Женщины Women	Мужчины Men
АЛТ, ед./л ALT, units/l	75,847	78,031	22,036	22,419	16,863	20,024
АСТ, ед./л AST, units/l	61,152	59,385	21,613	22,041	19,356	22,149
Протромбин, % Prothrombin, %	92,968	83,327	92,859	88,686	98,768	93,192

Вирусологический ответ был следующим. На 4-й нед. у мужчин в 1,27 % случаев определялась вирусная нагрузка ниже 150 копий/мл с полной эрадикацией вируса после завершения лечения, у женщин – в 1,39 % ниже 750 копий/мл с полной эрадикацией вируса после завершения лечения. Частота достижения устойчивого вирусологического ответа в различных исследованиях, проведенных в разных странах мира, достигает 97 % [15–18]. При этом данных о динамике фиброзных изменений печеночной ткани после проведения курса противовирусной терапии имеется мало [19–21]. Регресс фиброза печеночной ткани в нашем исследовании составил от 1,6 до 11,7 кПа у мужчин (с 21,0 до 9,3 кПа) и от 1,7 до 6,2 кПа у женщин (с 25,5 до 19,3 кПа). Данным пациентам в течение года после завершения терапии была повторно произведена оценка стадии фиброза печени неинвазивным методом – вибрационно-контролируемой транзиентной эластометрией на аппарате FibroScan® 530 Compact с ультразвуковым датчиком (M+ и XL+) (Echosens, Франция) [12].

Выбор лекарственного средства «Викейра Пак» для лечения хронического гепатита С обоснован возможностью снижения потребности в повторных курсах лечения. Оценка лекарственных взаимодействий препаратов прямого противовирусного действия схемы 3D в сочетании с рибавирином и без него тщательно производилась с наиболее часто назначаемыми препаратами в когорте наблюдаемых нами пациентов. Схема 3D-терапии имеет хороший профиль безопасности, ни

один из пациентов не прекратил лечение в связи с нежелательными явлениями.

Заключение. Выбор трехкомпонентной терапии препаратом «Викейра Пак» для нашей когорты пациентов обоснован результатами предшествующих клинических исследований высокого уровня доказательности, подтвержденными в реальной клинической практике. Частота устойчивого вирусологического ответа в наших наблюдениях составила 100 %, в т.ч. у пациентов, ранее не отвечавших на терапию. Подтверждена эффективность и безопасность препаратов прямого противовирусного действия у сложных групп пациентов (с внепеченочными проявлениями, тяжелой коморбидной патологией, пациентов, ранее не отвечавших на терапию), доказано уменьшение степени фибротизации печеночной ткани после завершения терапии и полной эрадикации вируса.

Внедрение новых безинтерфероновых схем должно позволить оптимизировать оказание медицинской помощи пациентам с хроническим гепатитом С, что в реальной жизни будет приводить к эрадикации инфекции. Современные подходы к лечению хронических вирусных гепатитов являются рациональными и эффективными с точки зрения фармакоэкономики: увеличение затрат на этиотропную противовирусную терапию приводит к снижению затрат на оказание медицинской помощи пациентам, которые без этой терапии могут достичь поздних стадий фиброза с трансформацией в цирроз печени, с риском развития гепатоклеточного рака и стать кандидатами на трансплантацию печени.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Global hepatitis report, 2017 [Geneva, Switzerland]: World Health Organization; 2017. URL: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en> (дата обращения: 15.04.2020).
2. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации за январь-декабрь 2018 г. Статистические материалы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. URL: <https://www.rospotrebnadzor.ru> (дата обращения: 08.03.2020).
3. Никитин И., Попович Л.Д., Потапчик Е.Г. Экономическое бремя хронического гепатита С в России. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2015; 6: 9–13.
4. Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Мамонова Н.А., Сагалова О.И., Шестакова И.В., Покровский В.И. Хронический гепатит С как проблема здравоохранения России сегодня и завтра. Терапевтический архив. 2015; 11: 5–10.
5. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О., Кареткина Г.Н., Максимов С.Л., Маев И.В. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 368.

6. Pawlotsky J.M., Aghemo A., Back D., Dusheiko G., Forns X., Negro F., Puoti M., Sarrazin C. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016 European Association for the Study of the Liver. Elsevier Inc. 2016 J. Hepatol. 2015; 63 (6): 1535–1536. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.09.004.
7. Глобальная стратегия сектора здравоохранения по вирусному гепатиту 2016–2021 гг. На пути к ликвидации вирусного гепатита. Женева: ВОЗ; 2016. 52.
8. Эсауленко Е.В., Лялина Л.В., Семенов А.В., Трифонова Г.Ф., Бушманова А.Д., Скворода В.В., Иванова Н.В., Чуланов В.П., Пименов Н.Н., Комарова С.В. Вирусные гепатиты в Российской Федерации: аналитический обзор. 11 выпуск. СПб.; 2018. 112.
9. В Ульяновской области снижается уровень заболеваемости некоторыми формами гепатита. URL: <https://media73.ru/2018/v-ulyanovskoy-oblasti-snizhaetsya-uroven-zabolevaemosti-nekotorymi-formami-gepatita> (дата обращения: 16.01.2020).
10. Ющук Н.Д., Знойко О.О., Дудина К.Р., Белый П.А., Жданов И.В. Медицинская технология определения фармакоэкономически оправданно тактики лечения больных ХГС, инфицированных генотипом 1 ВГС, с учетом «портрета пациента». Фармакоэкономический калькулятор: методические рекомендации. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2017.
11. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., ред. Инфекционные болезни: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР – Медиа; 2019. 1104.
12. FibroScan&FibroMeter Clinical Handbook Main publications by etiologies & applications. 2017. URL: www.echosens.com (дата обращения: 16.01.2020).
13. Liusina E.O., Pavlov C.S., Ivashkin V.T. Liver and spleen stiffness measurement for predicting varices bleeding and prognosis in Russian patients with HCV and alcohol related cirrhosis. J. Hepatol. 2015; 62 (Suppl. 2): 863.
14. Ивашкин В.Т., Павлов Ч.С. Фиброз печени. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. 168.
15. Teti E., Ricciardi A., Antinori A., Galli M., Rizzardini G., Di Biagio A., Angarano G., Bruno R., Mussini C., De Luca A., Cattelan A., Lazzarin A., Taliani G., D’Arminio Monforte A., Mastroianni C.M., Di Perri G., Maggiolo F., Puoti M., Castelli F., Gori A., Boffa N., Cacopardo B., Giacometti A., Parruti G., Vullo V., Chirianni A., Pennica A., Pasquazzi C., Sighinolfi L., Gentilotti E., Sarmati L., Andreoni M. Dasabuvir and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with or without Ribavirin in Patients with HIV-HCV Coinfection: Real Life Interim Analysis of an Italian Multicentre Compassionate Use Program. J. Hepatol. 2016; 64 (2): 763.
16. Aghemo A., Clogni G., Maggiolo F., Pasulo L., Rizzardini G., Magni C., Quirino T., Minoli L., Filice G., Zuin M., Colli A., Rumi M.G., Puoti M., Fagioli S., Colombo M. Safety and Efficacy of Directly Acting Antivirals in 2432 HCV Patients with Advanced Fibrosis: An Interim Analysis of the Lombardia Regional Network for Viral Hepatitis. J. Hepatol. 2016; 64 (2): 213.
17. Christensen S., Ingiliz P., Schewe K., Rockstroh J., Hueppe D., Baumgarten A., Lutz T., Schmutz G., Simon K.G., Busch H., Kimhofer T., Mauss S. Relapse and Treatment-Emergent RAVS with DAA-Based Regimens in Hepatitis C Virus (HCV) Mono- or Human Immunodeficiency Virus (HIV)-HCV Co-Infected Patients – a Real Concern in Clinical Practice? Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO). J. Hepatol. 2016; 64 (2): 821.
18. Hunyady B., Abonyi M., Gerlei Z., Gervain J., Horvath G., Jancsik V., Lengyel G., Makkai E., Par A., Peter Z., Pustay M., Ribiczey P., Rokusz L., Sarrazin C., Schneider F., Susser S., Szalay F., Tornai I., Tusnadi A., Ujhelyi E., Werling K., Makara M. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin (3D + RBV) Treatment of Hepatitis C (HCV) Genotype 1 (GT1) Infected Patients (pts) after Failure to Previous First Generation Protease-Inhibitor (PI) Therapy Interim Analysis. J. Hepatol. 2016; 64 (2): 750.
19. Akhtar E., Manne V., Saab S. Regression of fibrosis in HCV patients treated with direct acting antivirals (DAAs). Liver International. 2015; 35 (1): 30–36.
20. Forns X., Welzel T.M., Cohen E., Jacobson I.M., Davis M., Reindollar R., Hu Y.B., Dylla D.E., Enejosa J.V., Trinh R., Sulkowski M.S. Sustained Virologic Response Predicts Fibrosis Regression Measured by Fibrotest in HCV-Infected Patients. J. Hepatol. 2016; 64 (2): 829–830.
21. Shiffman M.L., Kowdley K.V., Poordad F., Zeuzem S., Mutimer D., Bourlière M., Berg T., Lee S.S., Lovell S., Canizaro L., Trinh R., Neff G., Kwo P. TURQUOISE-II: Trends in Liver Fibrosis Testing, Hepatic Synthetic Function, and Platelet Counts at Baseline and 12 Weeks After Treatment With ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With Ribavirin in HCV Genotype 1-Infected Patients With Cirrhosis. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Publ. Boston; 2014.

Авторский коллектив

Киселева Любовь Михайловна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-7682>.

Ильмухина Лариса Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ilmuhin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-2550>.

Саранская Яна Евгеньевна – ассистент кафедры инфекционных и кожно-венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ms.saranskaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-9554>.

Образец цитирования

Киселева Л.М., Ильмухина Л.В., Саранская Я.Е. Эффективность терапии препаратами прямого противовирусного действия у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 27–35. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-27-35.

EFFECTIVENESS OF DIRECT-ACTING ANTIVIRAL DRUG THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

L.M. Kiseleva, L.V. Il'mukhina, Ya.E. Saranskaya

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

All over the world hepatitis C is a global medical and social health problem, along with HIV infection, tuberculosis, hepatitis B, etc. According to the latest WHO estimates, the overall number of patients with chronic hepatitis C (CHC) in 2015 amounted to 71 million people (1 % of the world's population). In Russia there are 5 million such patients. The largest number of people registered with CHC diagnosed in the Russian Federation is registered and lives in the Volga Federal District – 23.3 % (143,477 people). The incidence in the city of Ulyanovsk is very high (81.7 per 100 thousand of the population), and tends to grow steadily.

The aim of this paper is to determine the effectiveness of 3D therapy in real clinical practice.

Materials and Methods. Clinical charts of 151 patients with hepatitis C who underwent 8- and 12-week 3D and 3D+ ribavirin therapy (3 people) were analyzed. After therapy, the biochemical and virological responses were studied. The density of the liver tissue was determined on the FibriScanCompact 530 (Echosens, France).

Results. There was a 100 % rate of sustained virological response to 8- and 12-week 3D therapy in complex groups of patients (extrahepatic manifestations, severe comorbid pathology, patients without previous response to therapy).

Triple therapy (Vikeira Pak) reduced the need for retreatment. Evaluation of interactions of direct antiviral drugs (3D scheme) in combination with ribavirin and without it was carried out with the most frequently prescribed drugs in the cohort of our patients. The 3D therapy regimen had a good safety profile: none of the patients cancelled treatment due to adverse events.

Key words: chronic viral hepatitis C, 3D therapy, ombitasvir + paritaprevir + ritonavir, sustained virological response, genotype 1.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. *Global hepatitis report, 2017* (Geneva, Switzerland): World Health Organization; 2017. Available at: <http://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en> (accessed: April 15, 2020).
2. *Инфекционная заболеваемость в Rossiyskoy Federatsii za yanvar'-dekabr' 2018 g. Statisticheskie materialy Federal'noy sluzhby po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka* [Infectious morbidity in the Russian Federation, January-December 2018. Statistical data of the Federal

- Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Welfare]. Available at: <https://www.rosпотребнадзор.ru> (accessed: March 08, 2020) (in Russian).
3. Nikitin I., Popovich L.D., Potapchik E.G. Ekonomicheskoe bremya khronicheskogo gepatita S v Rossii. Epidemiologiya i infeksionnye bolezni [Economic burden of chronic hepatitis C in Russia]. *Aktual'nye voprosy*. 2015; 6: 9–13 (in Russian).
 4. Chulanov V.P., Pimenov N.N., Mamonova N.A., Sagalova O.I., Shestakova I.V., Pokrovskiy V.I. Khronicheskii gepatit S kak problema zdravookhraneniya Rossii segodnya i zavtra [Chronic hepatitis C as a health problem in Russia today and tomorrow]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2015; 11: 5–10 (in Russian).
 5. Yushchuk N.D., Klimova E.A., Znoyko O.O., Karetkina G.N., Maksimov S.L., Maev I.V. *Virusnye gepatity. Klinika, diagnostika, lechenie* [Viral hepatitis. Clinical findings, diagnostics, treatment]. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. 368 (in Russian).
 6. Pawlotsky J.M., Aghemo A., Back D., Dusheiko G., Forns X., Negro F., Puoti M., Sarrazin C. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J. Hepatol*. 2015; 63 (6): 1535–1536. DOI: 10.1016/j.jhep.2015.09.004.
 7. *Global'naya strategiya sektora zdravookhraneniya po virusnomu gepatitu 2016–2021 gg. Na puti k likvidatsii virusnogo gepatita* [Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards the elimination of viral hepatitis. Geneva: WHO]. Zheneva: VOZ; 2016. 52 (in Russian).
 8. Esaulenko E.V., Lyalina L.V., Semenov A.V., Trifonova G.F., Bushmanova A.D., Skvoroda V.V., Ivanova N.V., Chulanov V.P., Pimenov N.N., Komarova S.V. *Virusnye gepatity v Rossiyskoy Federatsii: analiticheskiy obzor* [Viral hepatitis in the Russian Federation: Analytical review]. 11 vypusk. St Petersburg.; 2018. 112 (in Russian).
 9. *V Ul'yanovskoy oblasti snizhaetsya uroven' zaboлеваemosti nekotorymi formami gepatita* [Decrease of morbidity rate of some forms of hepatitis in the Ulyanovsk region]. Available at: <https://media73.ru/2018/v-ulyanovskoy-oblasti-snizhaetsya-uroven-zaboлеваemosti-nekotorymi-formami-hepatita> (accessed: January 16, 2020) (in Russian).
 10. Yushchuk N.D., Znoyko O.O., Dudina K.R., Belyy P.A., Zhdanov I.V. *Meditinskaya tekhnologiya opredeleniya farmakoeconomicheskoi opravdannoy taktiki lecheniya bol'nykh KhGS, infitsirovannykh genotipom 1 VGS, s uchetom «portreta patsienta»*. *Farmakoeconomicheskii kal'kulyator: metodicheskie rekomendatsii* [Medical technology for determining pharmaco-economically justified tactics of treating CHC patients infected with HCV genotype 1, taking into account the "patient's portrait". Pharmacoeconomic calculator: Guidelines]. Moscow: GEOTAR – Media; 2017 (in Russian).
 11. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya., red. *Infeksionnye bolezni: natsional'noe rukovodstvo* [Infectious Diseases: National Guidelines]. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: GEOTAR – Media; 2019. 1104 (in Russian).
 12. *FibroScan&FibroMeter Clinical Handbook Main publications by etiologies & applications*. 2017. Available at: www.echosens.com (accessed: January 16, 2020).
 13. Liusina E.O., Pavlov C.S., Ivashkin V.T. Liver and spleen stiffness measurement for predicting varices bleeding and prognosis in Russian patients with HCV and alcohol related cirrhosis. *J. Hepatol*. 2015; 62 (Suppl. 2): 863.
 14. Ivashkin V.T., Pavlov Ch.S. *Fibroz pecheni* [Liver fibrosis]. Moscow: GEOTAR-Media; 2011. 168 (in Russian).
 15. Teti E., Ricciardi A., Antinori A., Galli M., Rizzardini G., Di Biagio A., Angarano G., Bruno R., Mussini C., De Luca A., Cattelan A., Lazzarin A., Taliani G., D'Arminio Monforte A., Mastroianni C.M., Di Perri G., Maggiolo F., Puoti M., Castelli F., Gori A., Boffa N., Cacopardo B., Giacometti A., Parruti G., Vullo V., Chirianni A., Pennica A., Pasquazzi C., Sighinolgi L., Gentilotti E., Sarmati L., Andreoni M. Dasabuvir and Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir with or without Ribavirin in Patients with HIV-HCV Coinfection: Real Life Interim Analysis of an Italian Multicentre Compassionate Use Program. *J. Hepatol*. 2016; 64 (2): 763.
 16. Aghemo A., Cologni G., Maggiolo F., Pasulo L., Rizzardini G., Magni C., Quirino T., Minoli L., Filice G., Zuin M., Colli A., Rumi M.G., Puoti M., Fagioli S., Colombo M. Safety and Efficacy of Directly Acting Antivirals in 2432 HCV Patients with Advanced Fibrosis: An Interim Analysis of the Lombardia Regional Network for Viral Hepatitis. *J. Hepatol*. 2016; 64 (2): 213.
 17. Christensen S., Ingiliz P., Schewe K., Rockstroh J., Hueppe D., Baumgarten A., Lutz T., Schmutz G., Simon K.G., Busch H., Kimhofer T., Mauss S. Relapse and Treatment-Emergent RAVS with DAA-Based Regimens in Hepatitis C Virus (HCV) Mono- or Human Immunodeficiency Virus (HIV)-HCV Co-In-

- ected Patients – a Real Concern in Clinical Practice? Results from the German Hepatitis C Cohort (GECCO). *J. Hepatol.* 2016; 64 (2): 821.
18. Hunyady B., Abonyi M., Gerlei Z., Gervain J., Horvath G., Jancsik V., Lengyel G., Makkai E., Par A., Peter Z., Pusztay M., Ribiczey P., Rokusz L., Sarrazin C., Schneider F., Susser S., Szalay F., Tornai I., Tusnadi A., Ujhelyi E., Werling K., Makara M. Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir + Dasabuvir + Ribavirin (3D + RBV) Treatment of Hepatitis C (HCV) Genotype 1 (GT1) Infected Patients (pts) after Failure to Previous First Generation Protease-Inhibitor (PI) Therapy Interim Analysis. *J. Hepatol.* 2016; 64 (2): 750.
 19. Akhtar E., Manne V., Saab S. Regression of fibrosis in HCV patients treated with direct acting antivirals (DAAs). *Liver International.* 2015; 35 (1): 30–36.
 20. Forns X., Welzel T.M., Cohen E., Jacobson I.M., Davis M., Reindollar R., Hu Y.B., Dylla D.E., Enejosa J.V., Trinh R., Sulkowski M.S. Sustained Virologic Response Predicts Fibrosis Regression Measured by Fibrotest in HCV-Infected Patients. *J. Hepatol.* 2016; 64 (2): 829–830.
 21. Shiffman M.L., Kowdley K.V., Poordad F., Zeuzem S., Mutimer D., Bourliere M., Berg T., Lee S.S., Lovell S., Canizaro L., Trinh R., Neff G., Kwo P. *TURQUOISE-II: Trends in Liver Fibrosis Testing, Hepatic Synthetic Function, and Platelet Counts at Baseline and 12 Weeks After Treatment With ABT-450/r/Ombitasvir and Dasabuvir With Ribavirin in HCV Genotype 1-Infected Patients With Cirrhosis. 65th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases.* Publ. Boston; 2014.

Received November 19, 2020; accepted June 21, 2021.

Information about the authors

Kiseleva Lyubov' Mikhaylovna, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Infectious and Skin-Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: kiseleva.l.m.73@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1188-7682>.

Il'mukhina Larisa Vladimirovna, Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Chair of Infectious and Skin-Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ilmuhin@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8472-2550>.

Saranskaya Yana Evgenievna, Teaching Assistant, Chair of Infectious and Skin-Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ms.saranskaya@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8498-9554>.

For citation

Kiseleva L.M., Il'mukhina L.V., Saranskaya Ya.E. Effektivnost' terapii preparatami pryamogo protivovirusnogo deystviya u patsientov s khronicheskim virusnym gepatitom S [Effectiveness of direct-acting antiviral drug therapy in patients with chronic viral hepatitis C]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal.* 2021; 3: 27–35. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-27-35 (in Russian).

УДК 616.12-008.331.1:616.8-009.836
DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-36-46

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИЙ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ «ПЕРВОГО ШАГА» У ПАЦИЕНТОВ С СОЧЕТАНИЕМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СИНДРОМА ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ СНА

О.В. Котолупова, О.Н. Крючкова

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского»,
г. Симферополь, Россия

Сочетание АГ и синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС) является часто встречаемой коморбидной патологией, существенно снижающей качество и продолжительность жизни больных. Контроль АД у таких пациентов – серьезная проблема, так как из-за недостаточной доказательной базы четкие алгоритмы лечения отсутствуют.

Цель. Сравнить эффективность и переносимость стартовых двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций «первого шага» (периндоприл/индапамид и периндоприл/амлодипин) у пациентов с сочетанием АГ и СОАС.

Материалы и методы. 90 пациентов с сочетанием неконтролируемой АГ 1–2 стадии и СОАС всех степеней тяжести были разделены на 2 группы. Пациенты группы 1 получали периндоприл 10 мг и индапамид 2,5 мг, а больные группы 2 – периндоприл 10 мг и амлодипин 10 мг. До лечения был проведен сбор жалоб и анамнеза, общеклиническое обследование, респираторная полиграфия сна и СМАД. Через 4 нед. у пациентов, достигших целевых цифр АД, проведен повторный сбор жалоб, измерение офисного АД и СМАД.

Результаты. На фоне лечения контроля АГ удалось достичь 34,4 % пациентам. Не ответившими на двойную терапию в группах 1 и 2 были пациенты со среднетяжелым и тяжелым СОАС (89,7 и 90 % соответственно). При анализе жалоб, офисного АД, показателей СМАД среди ответивших на двухкомпонентную терапию пациентов обеих групп выявлена статистически сопоставимая эффективность лечения как комбинацией периндоприла с индапамидом, так и сочетанием периндоприла с амлодипином ($p < 0,05$).

Выводы. Двойная антигипертензивная терапия в качестве «первого шага» контроля АД подходит не всем пациентам с сочетанием АГ и СОАС. Следует рассмотреть назначение стартовой двойной терапии у пациентов с СОАС 1 степени. При сравнении динамики жалоб, показателей офисного АД и СМАД выявлено, что эффективность применения двух изучаемых стратегий у ответивших пациентов статистически сопоставима.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, синдром обструктивного апноэ сна, СОАС, антигипертензивная терапия, артериальное давление.

Введение. Синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – распространенное заболевание, тесно связанное с болезнями сердечно-сосудистой системы и метаболическими нарушениями [1]. Сочетание СОАС и артериальной гипертензии (АГ) встречается особенно часто (по разным источникам от 30 до 83 % случаев) [2]. В последних национальных (2020) и европейских (2018) рекомендациях по лечению АГ СОАС рассматривается как наиболее частая причина вторичной АГ [3, 4]. Комбинация СОАС и АГ заметно усиливает патологические проявления, свойственные для каж-

дого заболевания в отдельности, и существенно снижает качество жизни больных, оказывая негативное влияние на прогноз [5].

На сегодняшний день в международных и российских клинических рекомендациях сформулированы и подробно изложены современные эффективные стратегии лечения как АГ, так и СОАС [3, 4, 6, 7]. Однако не существует четких общепринятых алгоритмов контроля АГ у пациентов с комбинацией этих патологий [8, 9]. Данные некоторых исследований свидетельствуют о позитивном влиянии терапии непрерывным положительным давлением

в дыхательных путях (СРАР-терапии), используемой для лечения СОАС [10, 11]. Однако метаанализ, изучающий влияние СРАР-терапии на прогноз сердечно-сосудистых событий и кардиальную смертность, показал, что данный метод лечения не снижает сердечно-сосудистый риск [12]. Помимо этого, было установлено, что СРАР не может быть единственным методом лечения АГ у больных с СОАС [13].

В национальных и европейских рекомендациях по лечению АГ, в разделах, посвященных комбинации АГ и СОАС, рекомендуется назначение СРАР-терапии для улучшения контроля АД у данной группы пациентов [3, 4]. Однако возникают спорные вопросы: на каком этапе лечения АГ следует применять СРАР-терапию, в сочетании с какими антигипертензивными комбинациями она наиболее эффективна и безопасна, возможно ли достижение контроля АД у пациентов данной группы без применения СРАР-терапии.

На сегодняшний день, согласно последним рекомендациям по лечению АГ, терапией «первого шага» является двухкомпонентная антигипертензивная комбинация (исключение составляют некоторые группы пациентов). Рекомендованы два предпочтительных варианта двойной антигипертензивной терапии, включающие комбинацию блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) с диуретиком или комбинацию блокатора РААС с антагонистом кальция (АК) [3, 4]. Однако ввиду отсутствия обширных рандомизированных клинических исследований по этому вопросу нет убедительных данных, которые позволяли бы определить оптимальную стартовую стратегию антигипертензивной терапии среди пациентов данной коморбидной группы.

Цель исследования. Сравнить эффективность и переносимость стартовых двухкомпонентных антигипертензивных комбинаций «первого шага» (периндоприл/индапамид и периндоприл/амлодипин) у пациентов с сочетанием АГ и СОАС.

Материалы и методы. Исследование одобрено этическим комитетом и экспертным советом Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского». Письменное информированное со-

гласие было получено от каждого пациента до включения в исследование.

Исследование проводилось на базе кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». Набор пациентов осуществлялся на базе кардиологического отделения ГБУЗ РК «Симферопольская городская клиническая больница № 7».

В исследование вошли пациенты от 40 до 70 лет, госпитализированные в кардиологический стационар с отсутствием контроля АГ I–II стадии, 2 степени, высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, страдающие СОАС любой степени тяжести.

Из исследования исключены пациенты со вторичными АГ, АГ III стадии, состояниями, ассоциированными с АГ, которые требуют использования других стратегий антигипертензивной терапии, больные с заболеваниями органов дыхательной системы (ХОБЛ, бронхиальная астма и др.), индивидуальной непереносимостью и нежелательными реакциями на компоненты лечения, а также с сопутствующими заболеваниями внутренних органов в стадии декомпенсации или обострения.

Перед началом исследования был проведен сбор жалоб и анамнеза всех участников исследования, выполнено стандартное общеклиническое обследование, а также респираторная полиграфия сна и суточное мониторирование АД (СМАД).

Было отобрано 90 пациентов, отвечающих критериям включения.

Диагноз АГ у всех участников исследования был верифицирован ранее, до госпитализации в кардиологический стационар. Диагноз СОАС устанавливался на основании клинических критериев и результатов респираторной полиграфии сна диагностическим устройством Alice PDx.

Все исследуемые больные были разделены на две группы. Пациенты в группе 1 получали комбинацию ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) (периндоприл 10 мг 1 раз в день вечером) и диуретика (индапамид 2,5 мг 1 раз в день утром), в

группе 2 – иАПФ (периндоприл 10 мг 1 раз в день вечером) и АК (амлодипин 10 мг 1 раз в день утром).

Через 3 нед. терапии проводился контроль состояния участников исследования. Больным, у которых наблюдалось клиническое улучшение, отсутствие или уменьшение жалоб и которые достигли контроля АД по результатам измерения офисного АД, проводили повторное СМАД. Пациентам, которые не достигли контроля АД, была проведена коррекция антигипертензивной терапии. За целевой уровень принимались показатели систолического АД (САД) менее 140 мм рт. ст. и диастолического АД (ДАД) менее 90 мм рт. ст.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с применением стандартного пакета программ Statistica 10 (Statsoft, США). Проверка нормальности распределения значений признака выполнена с помощью

W-теста Шапиро – Уилка. При нормальном распределении данные представлялись в виде среднего и ошибки среднего ($M \pm m$), при альтернативном распределении – в виде $Me (Q1-Q3)$, где Me – медиана, $Q1$ и $Q3$ – верхний и нижний квартили соответственно. Для сравнения количественных признаков в группах до и после лечения применяли t-критерий Стьюдента и тест Вилкоксона, между двумя независимыми группами – t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий U Манна – Уитни. При анализе качественных данных применяли критерий χ^2 и угловое преобразование Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Исследуемые группы были соизмеримы по количеству пациентов, их возрасту, полу, исходным показателям АД и ЧСС, степени тяжести СОАС. Подробная характеристика представлена в табл. 1.

Таблица 1
Table 1

Характеристика пациентов исследуемых групп
Characteristics of patients by groups

Параметр Parameter	Группа 1, n=45 Group 1, n=45	Группа 2, n=45 Group 2, n=45	Статистическая значимость Statistical significance
Возраст, лет Age, years old	54,5±1,4	55,4±1,5	p=0,671
Мужчины : женщины Men : Women	23 (51,1 %) : 22 (48,9 %)	21 (46,7 %) : 24 (53,3 %)	p=0,834
ИМТ BMI	30,8±0,7	29,6±0,3	p=0,107
Вес, кг Weight, kg	90 (85; 99)	90 (88; 96)	p=0,692
Исходное офисное САД, мм рт. ст. Initial office SBP, mm Hg	160 (160; 165)	160 (160; 165)	p=0,436
Исходное офисное ДАД, мм рт. ст. Initial office DBP, mm Hg	95 (90; 100)	95 (90; 100)	p=0,619
Исходная ЧСС, уд./мин Initial heart rate, bpm	79,4±0,7	78,8±0,7	p=0,591
СОАС ст. тяжести 1:2:3 OSAS severity 1:2:3	16 (35,6 %) : 20 (44,4 %) : 9 (20 %)	15 (33,3 %) : 19 (42,2 %) : 11 (24,4 %)	p=1,0 p=1,0 p=0,803

На фоне применения стартовой двойной антигипертензивной терапии в качестве «первого шага» у пациентов с сочетанием АГ и СОАС улучшалась динамика офисного АД, однако целевого уровня АД удалось достичь лишь 31 (34,4 %) пациенту. Остальным 59 (65,6 %) больным для достижения контроля АГ двухкомпонентной комбинации оказалось недостаточно, потребовалось усиление антигипертензивной терапии.

В группе 1, где назначалась комбинация иАПФ и диуретика, целевых цифр АД достигло 16 (35,5 %) пациентов, в группе 2, где исследуемые получали иАПФ и АК, ответивших на терапию было 15 (33,3 %) больных. Согласно полученным данным, оба изучаемых варианта двойной антигипертензивной терапии статистически сопоставимы ($p=1$), что позволяет предположить их сходную антигипертензив-

ную эффективность у пациентов с сочетанием АГ и СОАС в качестве стартовой терапии АГ.

Для дальнейшего изучения эффективности и переносимости двух исследуемых стратегий двойной антигипертензивной терапии и выявления возможных преимуществ каждой из них было проанализировано их влияние на жалобы, показатели офисного АД и данные СМАД среди ответивших на терапию пациентов в обеих группах.

Было выявлено, что оба варианта изучаемой двойной антигипертензивной терапии уменьшают жалобы, которые вызывает АГ: головную боль, головокружение, шум в ушах и т.д., но не влияют на такие жалобы, как храп, остановка дыхания во сне, дневная сонливость, сухость во рту по утрам, хроническая усталость, предположительно провоцируемые СОАС (табл. 2).

Таблица 2

Table 2

Динамика жалоб, провоцируемых АГ, у коморбидных пациентов, ответивших на изучаемую терапию

Dynamics of complaints provoked by hypertension in comorbid patients under therapy

Жалобы, абс. (%) Complaints, abs. (%)	Группа 1, n=16 Group 1, n=16		Группа 2, n=15 Group 2, n=15	
	Исходно Initially	На фоне лечения After therapy	Исходно Initially	На фоне лечения After therapy
Головная боль Headache	14 (87,5)	4 (25) $p=0,033^*$	15 (100)	5 (33,3) $p=0,044^*$
Головокружение Dizziness	9 (56,3)	3 (18,8) $p=0,148$	8 (53,3)	3 (20) $p=0,227$
Шаткость при ходьбе Unsteady gait	10 (62,5)	2 (13,3) $p=0,043^*$	8 (53,3)	1 (6,7) $p=0,045^*$
Сердцебиение Heartbeat	8 (50)	1 (6,25) $p=0,045^*$	5 (33,3)	1 (6,7) $p=0,220$
Тошнота Nausea	5 (31,3)	0 (0) $p=0,073$	4 (26,7)	0 (0) $p=0,133$
Шум/звон в ушах Tinnitus	10 (62,5)	2 (12,5) $p=0,043^*$	8 (53,3)	0 (0) $p=0,013^*$

Примечание. * – статистически значимые различия по сравнению с исходными данными ($p \leq 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared to the initial data ($p \leq 0,05$).

При анализе офисного АД и среднесуточных, среднедневных и средненочных показателей СМАД среди ответивших на терапию пациентов обеих групп выявлена статистиче-

ски сопоставимая эффективность лечения как комбинацией периндоприла с индапамидом, так и сочетанием периндоприла и амлодипина (табл. 3). Однако статистически значимо боль-

шее снижение среднесуточного, дневного и ночного ДАД определялось среди пациентов первой группы, которые принимали комбина-

цию иАПФ и диуретика. А вот показатель ночного САД статистически значимо снизился в группе 2.

Таблица 3

Table 3

**Динамика офисного АД и средних показателей СМАД
на фоне применения двойной антигипертензивной терапии у пациентов с АГ и СОАС,
ответивших на изучаемую терапию, мм рт. ст.**

**Dynamics of office blood pressure and mean ABPM values during dual antihypertensive therapy
in patients with hypertension and OSAS under therapy, mm Hg**

Показатели АД Blood pressure	Группа 1, n=16 ¹ Group 1, n=16		Группа 2, n=15 ¹ Group 2, n=16		p ₁
	Исходно Initially	На фоне лечения After therapy	Исходно Initially	На фоне лечения After therapy	
Офисное САД Office SBP	160 (160; 160)	130 (125; 135)	160 (160; 160)	125 (120; 130)	p ₁ =0,277
	p<0,001***		p<0,001***		
Офисное ДАД Office DBP	92,5 (90; 100)	80 (80; 82,5)	90 (90; 95)	80 (75; 80)	p ₁ =0,395
	p<0,001***		p<0,001***		
Суточное САД 24-hour SBP	135,12±3,94	125,0±2,33	131,4±1,31	120,46±1,93	p ₁ =0,841
	p=0,003**		p=0,001**		
Дневное САД Daytime SBP	133,87±4,06	124,93±1,95	134,40±1,60	122,80±2,14	p ₁ =0,588
	p=0,022*		p<0,001***		
Ночное САД Nocturnal SBP	131,56±4,02	125±3,29	125,27±2,28	115,40±2,70	p ₁ =0,047*
	p=0,863		p=0,025*		
Суточное ДАД 24-hour DBP	79,81±2,27	72,31±1,64	77,46±1,70	73,66±1,74	p ₁ =0,027*
	p=0,002**		p=0,171		
Дневное ДАД Daytime DBP	79,62±2,32	74,13±1,66	80,80±1,86	76,47±1,99	p ₁ =0,044*
	p=0,043*		p=0,129		
Ночное ДАД Nocturnal DBP	75,06±1,87	69,88±1,83	70,87±2,28	67,60±1,83	p ₁ =0,039*
	p=0,038*		p=0,311		

Показатели АД Blood pressure	Группа 1, n=16 ¹ Group 1, n=16		Группа 2, n=15 ¹ Group 2, n=16		p ₁
	Исходно Initially	На фоне лечения After therapy	Исходно Initially	На фоне лечения After therapy	
Суточное среднее АД 24-hour mean BP	96,43±2,55	90,12±1,76	96,00±1,47	89,86±2,0	p ₁ =0,960
	p=0,029*		p=0,021*		
Дневное среднее АД Daytime mean BP	98,31±2,87	91,38±1,63	99,13±1,72	92,53±2,20	p ₁ =0,927
	p=0,022*		p=0,018*		
Ночное среднее АД Nocturnal mean BP	94,13±2,33	88,63±2,18	89,80±2,04	84,27±2,34	p ₁ =0,993
	p=0,062		p=0,075		

Примечание. ¹ – в случае нормального распределения данные указаны в виде $M \pm m$, в случае распределения, отличного от нормального, – в виде $Me (Q1; Q3)$; *, **, *** – статистически значимые различия по отношению к исходным данным при $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ соответственно; p₁ – уровень статистической значимости различий результатов терапии двух групп.

Note. ¹ – If the data are normally distributed, they are indicated as $M \pm m$, if they are distributed alternatively, they are indicated as $Me (Q1; Q3)$; *, **, *** – the differences are significant compared to the initial data: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$ accordingly; p₁ is the level of statistical significance of differences of therapy results between the two groups.

В группе 1 среди пациентов, достигших целевых цифр АД, СОАС 1 степени имели 13 (81,2 %) чел., 2 степени – 3 (18,8 %). Ни один пациент с диагнозом СОАС 3 степени не достиг контроля АД на стартовой двойной антигипертензивной терапии.

В группе 2 среди пациентов, которые ответили на терапию, было 11 (73,3 %) больных с СОАС 1 степени и 4 (26,7 %) чел. с СОАС 2 степени. Пациенты с СОАС 3 степени не достигли целевых значений АД.

У пациентов обеих групп, которые не достигли целевых цифр АД на фоне двухкомпонентной терапии «первого шага», отмечалась преимущественно средняя и тяжелая степени СОАС, в группе 1 – 89,7 % исследуемых страдали СОАС 2 и 3 степени, а в группе 2 – 90 % больных.

Обсуждение. В настоящее время наблюдается высокий рост частоты встречаемости коморбидности АД и СОАС. Терапия пациентов с сочетанием этих патологий является серьезной проблемой, так как четких алгоритмов лечения на сегодняшний день не суще-

ствует. Имеются единичные сравнения различных лекарственных средств в маломасштабных исследованиях [9].

Насколько мы можем судить, в нашей работе впервые продемонстрирована сравнительная характеристика эффективности двух вариантов стандартной стартовой двухкомпонентной терапии АД у пациентов с СОАС.

На фоне лечения не было выявлено значимых различий между группами по частоте и характеру жалоб. Несмотря на полученные в некоторых работах данные о том, что назначение АК может ассоциироваться с нарушением сна среди пациентов с АД и СОАС [14, 15], в ходе исследования у пациентов группы 2, которые положительно ответили на комбинацию периндоприла и амлодипина, не было зафиксировано учащение жалоб на качество сна. Также данное наблюдение противоречит идее о том, что высокие дозы АК у больных с СОАС приводят к обязательному появлению признаков аккумуляции жидкости в нижних конечностях, что способствует перемещению жидкости из нижних конечностей во время

сна, приводя к парафарингеальному отеку и ухудшению тяжести СОАС [16]. Возможно, наши наблюдения отличаются от других тем, что при изучении эффективности стратегий медикаментозного антигипертензивного лечения мы учитывали циркадные ритмы АД у пациентов с СОАС. Мы придерживались принципов хронотерапии [17], что переносило пик действия периндоприла на самый уязвимый период – максимальное повышение АД, а также профилакировало потенциально возможное негативное влияние индапамида и амлодипина на состояние пациентов во время сна. Такой подход позволяет использовать в лечении пациентов с СОАС препараты всех изучаемых групп без развития нежелательного влияния на тяжесть СОАС.

Несмотря на положительную динамику в обеих группах, целевых значений АД на фоне терапии «первого шага» удалось достичь только 34,4 % пациентам. Но среди не ответивших на двойную антигипертензивную терапию в группах 1 и 2 пациенты со среднетяжелым и тяжелым СОАС составляли 89,7 и 90 % соответственно. Это позволяет нам предположить, что больным с АГ в сочетании с СОАС 2 и 3 степеней для достижения контроля АД недостаточно назначения стандартной двойной терапии «первого шага» и требуется усиление антигипертензивного лечения.

Однако следует рассмотреть применение стартовой двухкомпонентной антигипертензивной терапии для достижения контроля АГ у пациентов с СОАС 1 степени тяжести. По данным анализа жалоб, показателей офисного АД и СМАД эффективность применения двух изучаемых стратегий у ответивших пациентов статистически сопоставима. Однозначных пре-

имуществ одной комбинации над другой не выявлено. При этом в группе 1, где была назначена комбинация периндоприла и индапамида, отмечается статистически значимо большее влияние лечения на показатели ДАД. Мы предполагаем, что это может быть связано с тем, что для пациентов с СОАС наиболее характерны подъемы ДАД [18], а по некоторым данным, терапия диуретиками может приводить к уменьшению индекса апноэ/гипопноэ, непосредственно влияя на тяжесть СОАС и его воздействие на изменение АД [19, 20]. А вот комбинация периндоприла и амлодипина, применяемая в группе 2, статистически значимо снижает ночное САД, что также благоприятно влияет на прогноз коморбидных пациентов [21].

Тем не менее данное исследование имеет небольшую статистическую мощность из-за ограниченного числа больных. Необходимы дальнейшие крупномасштабные клинические исследования для разработки оптимальных подходов к адекватному контролю АД у данной категории пациентов.

Заключение. Назначение двойной антигипертензивной терапии в качестве «первого шага» лечения АГ не подходит для всех пациентов с сочетанием АГ и СОАС. Следует рассмотреть назначение стартовой двойной антигипертензивной терапии пациентам с СОАС 1 степени.

Эффективность применения двух изучаемых стратегий (периндоприл + индапамид, периндоприл + амлодипин) у ответивших пациентов статистически сопоставима по данным анализа жалоб, показателей офисного АД и СМАД, что позволяет рекомендовать в качестве «первого шага» антигипертензивной терапии любую из представленных комбинаций.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Lombardi Cl., Tobaldini E., Montano N., Losurdo A., Parati G. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *Med. Lav.* 2017; 108 (4): 276–282.
2. Gonzaga C., Bertolami A., Bertolami M., Amodeo C., Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J. Hum. Hypertens.* 2015; 29 (12): 705–712. DOI: 10.1038/jhh.2015.15.
3. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
4. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M., Clement D.L. 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). *European Heart Journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104.
5. *Rana D., Torrilus C., Ahmad W., Okam N.A., Fatima T., Jahan N.* Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Morbidities: A Review Article. *Cureus*. 2020; 12 (9): 10–42.
 6. *Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S.* Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep. Med.* 2017; 13 (3): 479–504.
 7. *Mysliwiec V.* The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: Synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guidelines. *Ann. Intern. Med.* 2020; 172 (5): 325–336.
 8. *Малявин А.Г., Бабак С.Л., Адашева Т.В., Горбунова М.В., Мартынов А.И.* Диагностика и ведение пациентов с резистентной артериальной гипертензией и обструктивным апноэ сна (Клинические рекомендации). *Терапия*. 2018; 1 (19): 4–42.
 9. *Ziegler M.G., Milic M., Sun P.* Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2011; 20: 50–55.
 10. *Сукмарова З.Н., Литвин А.Ю., Чазова И.Е., Рогоза А.Н.* Эффективность комплексной медикаментозной и CPAP-терапии у пациентов с артериальной гипертензией 2–3-й степени и тяжелой степенью синдрома обструктивного апноэ во время сна. *Системные гипертензии*. 2011; 8 (1): 40–43.
 11. *Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F.* Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310 (22): 2407–2415.
 12. *Guo J., Sun Y., Xue L.J., Huang Z.Y., Wang Y.S., Zhang L., Zhou G.H., Yuan L.X.* Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2016; 20 (3): 965–974.
 13. *James P.A., Oparil S.* 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311 (5): 507–520.
 14. *Nerbass F.B., Pedrosa R.P., Genta P.R.* Calcium channel blockers are independently associated with short sleep duration in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2011; 29 (6): 1236–1241.
 15. *Ruttanaumpawan P., Nopmaneejumrulsers C., Logan A.G.* Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2009; 27 (7): 1439–1445.
 16. *Nerbass F.B., Pedrosa R.P., Genta P.R.* Calcium channel blockers are independently associated with short sleep duration in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *J. Hypertens.* 2011; 29 (6): 1236–1241.
 17. *Горбунов В.М., Федорова Е.Ю., Платонова Е.В.* Хронотерапия артериальной гипертензии: современное состояние проблемы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017; 13 (5): 706–715.
 18. *Ke X., Sun Y., Yang R., Liang J., Wu S., Hu C., Wang X.* Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17 (1): 287.
 19. *Kasai T., Bradley T.D., Friedman O., Logan A.G.* Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J. Hypertens.* 2014; 32 (3): 673–680.
 20. *Ziegler M.G., Milic M., Lu X.* Effect of obstructive sleep apnea on the response to hypertension therapy. *Clin. Exp. Hypertens.* 2017; 39 (5): 409–415.
 21. *Ke X., Sun Y., Yang R., Liang J., Wu S., Hu C., Wang X.* Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2017; 17 (1): 287–292.

Поступила в редакцию 03.07.2021; принята 13.07.2021.

Авторский коллектив

Котолупова Ольга Викторовна – ассистент кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского,

ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Россия, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: dr.kotolupova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7051-2349>.

Крючкова Ольга Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, гастроэнтерологии, кардиологии и общей врачебной практики (семейной медицины) Медицинской академии им. С.И. Георгиевского, ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского». 295051, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, 5/7; e-mail: kryuchkova62@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>.

Образец цитирования

Котолупова О.В., Крючкова О.Н. Сравнительная эффективность комбинаций антигипертензивных препаратов «первого шага» у пациентов с сочетанием артериальной гипертензии и синдрома обструктивного апноэ сна. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 36–46. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-36-46.

COMPARATIVE EFFICACY OF “FIRST STEP” ANTIHYPERTENSIVE DRUG COMBINATIONS IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA SYNDROME

O.V. Kotolupova, O.N. Kryuchkova

V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

Hypertension in combination with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common comorbid pathology that significantly reduces patients' quality of life and longevity. Blood pressure control in such patients is a serious problem, since there are no clear treatment algorithms due to insufficient evidence base. The objective of the paper is to compare the efficacy and tolerability of the initial two-drug antihypertensive combinations (perindopril / indapamide and perindopril / amlodipine) as "first step" treatment in patients with a hypertension associated with OSAS.

Materials and Methods. Ninety patients with uncontrolled hypertension stages 1–2 and OSAS were divided into 2 groups. Group 1 patients were treated with perindopril (10 mg) and indapamide (2.5 mg), while Group 2 patients received perindopril (10 mg) and amlodipine (10 mg). Before treatment, the authors examined patients' complaints and medical history. All the patients underwent general clinical examination, respiratory sleep polygraphy and ABPM. After 4-week treatment, patients with target BP indicators underwent ABPM. The authors examined their new complaints and analyzed office BP.

Results. During treatment, hypertension control was achieved in 34.4 % of patients. The nonresponders to dual therapy (Groups 1 and 2) were patients with moderate and severe OSAS (89.7 % and 90 %, respectively). When analyzing complaints, office blood pressure, and ABPM indicators in patients of both groups who responded to the two-drug therapy, a statistically comparable treatment efficacy was revealed both with perindopril/indapamide and perindopril/amlodipine combinations ($p < 0.05$).

Conclusion. Dual antihypertensive therapy as a “first step” in blood pressure control is not suitable for all patients with a hypertension and OSAS. Consideration should be given to initiating dual therapy in patients with mild OSAS. When comparing the dynamics of complaints, indicators of office blood pressure and ABPM, it was found that the effectiveness of the two studied strategies in responding patients was statistically comparable.

Key words: arterial hypertension, obstructive sleep apnea syndrome, OSAS, antihypertensive therapy, blood pressure.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Lombardi Cl., Tobaldini E., Montano N., Losurdo A., Parati G. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *Med. Lav.* 2017; 108 (4): 276–282.
2. Gonzaga C., Bertolami A., Bertolami M., Amodeo C., Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J. Hum. Hypertens.* 2015; 29 (12): 705–712. DOI: 10.1038/jhh.2015.15.

3. Arterial'naya gipertenziya u vzroslykh. Klinicheskie rekomendatsii 2020 [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal*. 2020; 25 (3): 3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 (in Russian).
4. Williams B., Mancia G., Spiering W., Rosei E.A., Azizi M., Burnier M., Clement D.L. 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). *European Heart Journal*. 2018; 39 (33): 3021–3104.
5. Rana D., Torrilus C., Ahmad W., Okam N.A., Fatima T., Jahan N. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Morbidities: A Review Article. *Cureus*. 2020; 12 (9): 10–42.
6. Kapur V.K., Auckley D.H., Chowdhuri S. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J. Clin. Sleep Med*. 2017; 13 (3): 479–504.
7. Mysliwiec V. The management of chronic insomnia disorder and obstructive sleep apnea: Synopsis of the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guidelines. *Ann. Intern. Med*. 2020; 172 (5): 325–336.
8. Malyavin A.G., Babak S.L., Adasheva T.V., Gorbunova M.V., Martynov A.I. Diagnostika i vedenie patsientov s rezistentnoy arterial'noy gipertenziei i obstruktivnym apnoe sna (Klinicheskie rekomendatsii) [Diagnostics and monitoring of patients with resistant arterial hypertension and obstructive sleep apnoea (Clinical guidelines)]. *Terapiya*. 2018; 1 (19): 4–42 (in Russian).
9. Ziegler M.G., Milic M., Sun P. Antihypertensive therapy for patients with obstructive sleep apnea. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2011; 20: 50–55.
10. Sukmarova Z.N., Litvin A.Yu., Chazova I.E., Rogoza A.N. Effektivnost' gipertoniei 2–3-y stepeni i tyazheloy stepen'yu sindroma obstruktivnogo apnoe vo vremya sna [Efficacy of combined drug and CPAP therapy in patients with arterial hypertension stages 2-3 and severe obstructive sleep apnea syndrome]. *Sistemnye gipertenzii*. 2011; 8 (1): 40–43 (in Russian).
11. Martínez-García M.A., Capote F., Campos-Rodríguez F. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310 (22): 2407–2415.
12. Guo J., Sun Y., Xue L.J., Huang Z.Y., Wang Y.S., Zhang L., Zhou G.H., Yuan L.X. Effect of CPAP therapy on cardiovascular events and mortality in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Breath*. 2016; 20 (3): 965–974.
13. James P.A., Oparil S. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014; 311 (5): 507–520.
14. Nerbass F.B., Pedrosa R.P., Genta P.R. Calcium channel blockers are independently associated with short sleep duration in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *J. Hypertens*. 2011; 29 (6): 1236–1241.
15. Ruttanaumpawan P., Nopmaneejumruslers C., Logan A.G. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J. Hypertens*. 2009; 27 (7): 1439–1445.
16. Nerbass F.B., Pedrosa R.P., Genta P.R. Calcium channel blockers are independently associated with short sleep duration in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *J. Hypertens*. 2011; 29 (6): 1236–1241.
17. Gorbunov V.M., Fedorova E.Yu., Platonova E.V. Khronoterapiya arterial'noy gipertonii: sovremennoe sostoyanie problem [Chronotherapy of arterial hypertension: Current state of the problem]. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2017; 13 (5): 706–715 (in Russian).
18. Ke X., Sun Y., Yang R., Liang J., Wu S., Hu C., Wang X. Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2017; 17 (1): 287.
19. Kasai T., Bradley T.D., Friedman O., Logan A.G. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J. Hypertens*. 2014; 32 (3): 673–680.
20. Ziegler M.G., Milic M., Lu X. Effect of obstructive sleep apnea on the response to hypertension therapy. *Clin. Exp. Hypertens*. 2017; 39 (5): 409–415.
21. Ke X., Sun Y., Yang R., Liang J., Wu S., Hu C., Wang X. Association of 24 h-systolic blood pressure variability and cardiovascular disease in patients with obstructive sleep apnea. *BMC Cardiovasc. Disord*. 2017; 17 (1): 287–292.

Information about the authors

Kotolupova Ol'ga Viktorovna, Teaching Assistant, Chair of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Ave., 5/7; e-mail: dr.kotolupova@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7051-2349>.

Kryuchkova Ol'ga Nikolaevna, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Therapy, Gastroenterology, Cardiology and General Medical Practice (Family Medicine), Medical Academy named after S.I. Georgievsky, V.I. Vernadsky Crimean Federal University. 295051, Russia, Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Ave., 5/7; e-mail: kryuchkova62@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0350-6843>.

For citation

Kotolupova O.V., Kryuchkova O.N. Sravnitel'naya effektivnost' kombinatsiy antigipertenzivnykh preparatov «pervogo shaga» u patsientov s sochetaniem arterial'noy gipertenzii i sindroma obstruktivnogo apnoe sna [Comparative efficacy of “first step” antihypertensive drug combinations in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 3: 36–46. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-36-46 (in Russian).

УДК 616.8-005

DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-47-60

СТРУКТУРА ИНТРАКРАНИАЛЬНЫХ ВЕН И УПРУГО-ВЯЗКОСТНЫЕ СВОЙСТВА МЕМБРАН ЭРИТРОЦИТОВ ПОДРОСТКОВ С СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

А.Н. Прошин, В.В. Машин, Л.А. Белова, Д.В. Белов

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Цель. Исследовать при помощи магнитно-резонансной ангиографии особенности интракраниальных вен и методом атомно-силовой микроскопии – упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией.

Материалы и методы. Обследовано 156 подростков. Основную группу (ОГ) составили 82 подростка с признаками дисплазии соединительной ткани (ДСТ), группу сравнения (ГС) – 74 подростка без проявлений ДСТ. ДСТ оценивали по шкале Л.Н. Абакумовой (2006). Магнитно-резонансная ангиография проводилась на аппарате Siemens Magnetom Supthony, оснащенный сверхпроводящей магнитной системой с силой поля 1,5 Тесла. С целью изучения состояния цитоплазматической мембраны эритроцитов были изготовлены сухие препараты эритроцитов. Препарат подвергался сканированию, которое проводилось с помощью атомно-силового микроскопа SOLVER P47-Pro.

Результаты. У большинства подростков ОГ выявлены анатомические варианты строения синусов твердой мозговой оболочки. При этом гипоплазия синусов у пациентов ОГ диагностировалась чаще, чем асимметрия данных структур. В ГС количество анатомических вариантов строения синусов твердой мозговой оболочки также превалировало над симметричным строением, но чаще диагностировалась асимметрия синусов. Сравнительный анализ значений модуля Юнга в двух группах пациентов показал статистически значимое превосходство данного показателя в ОГ. Корреляционный анализ степени выраженности ДСТ и значений модуля Юнга выявил умеренную прямую корреляцию.

Выводы. Можно предположить, что имеющиеся при ДСТ особенности структуры церебральных сосудов и эластических свойств мембран эритроцитов, заложенные в процессе эмбриогенеза, ухудшают функциональные и адаптационные возможности интракраниальных сосудов, что способствует возникновению и прогрессированию церебральных венозных расстройств и их последующей клинической манифестации.

Ключевые слова: интракраниальные вены, модуль Юнга, дисплазия соединительной ткани.

Введение. Проблема дисплазии соединительной ткани (ДСТ) приобретает все большую актуальность для врачей различных специальностей, поскольку данное состояние является фоном для формирования разнообразной полиорганной и полисистемной патологии. Полиморфизм клинических проявлений соединительнотканых нарушений нередко приводит к проблеме постановки точного диагноза, так как не всегда удается за множеством отдельных симптомов увидеть единую системную патологию [1–7].

В то же время известно, что наличие сосудистых аномалий, которые нередко выявляются у пациентов с ДСТ, ассоциируется с

риском возникновения острой сосудистой патологии в более молодом возрасте по сравнению с общей популяцией [8–10]. Поскольку в структуре сосудистой системы головного мозга количество вен превосходит количество артериальных сосудов, нарушение их формирования сопровождается значимыми клиническими проявлениями. Также доказано, что одним из факторов, влияющих на развитие цереброваскулярных заболеваний, является конституциональная венозная недостаточность [11]. Рядом авторов описана роль исходного тонуса вен, обусловленного конституциональными и наследственными факторами, в патогенезе венозной дисциркуляции головного

мозга и формировании церебральных венозных тромбозов [12, 13]. Следует отметить, что Р. Вирхов, описывая патогенез тромбозов, дает характеристику красным коагуляционным тромбам, формирование которых связано со стазом и свертыванием крови, подчеркивая, что они образуются в основном в венозных сосудах [14] и макроскопически представляют собой сеть фибрина, между волокон которой располагается множество эритроцитов.

Говоря о формировании венозных тромбозов, необходимо обратить внимание на физиологические свойства эритроцитов, принимающих непосредственное участие в данном патологическом процессе. Согласно литературным данным нарушение эритропоэза является неотъемлемой частью патогенеза ДСТ. Так, при ДСТ наблюдаются патологические изменения структурно-функционального состояния мембран эритроцитов, которые проявляются сниженным процентом содержания сфингомиелина и холестерина в структуре мембраны, снижением активности фермента Na^+/K^+ -АТФ-азы, приводящим к нарушению ионного гомеостаза внутри клетки [15]. Кроме того, показано, что при ДСТ нарушается поверхностный микрорельеф мембран эритроцитов периферической крови, что приводит к укорочению жизненного цикла клетки [16]. В то же время на сегодняшний день остаются неизученными упруго-вязкостные характеристики мембран эритроцитов при ДСТ, отражающие особенности реологических свойств крови, которые играют важную роль в патогенезе нарушений мозгового кровообращения.

Сосудистые заболевания головного мозга у детей являются одной из наиболее значимых медико-социальных проблем современной детской неврологии. Дети с цереброваскулярной патологией, вынужденные развиваться на фоне сформировавшихся неврологических осложнений, требуют значительных моральных и материальных затрат на обеспечение их медицинских потребностей и образования, что подчеркивает актуальность изучения данной проблемы [10, 17].

Таким образом, изучение анатомо-физиологических особенностей организма подростков с расстройством вегетативной нервной системы, развивающимся на фоне ДСТ, остается

одной из актуальных проблем неврологии и педиатрии, поскольку данные изменения являются факторами, способствующими формированию цереброваскулярной патологии в молодом возрасте.

Цель исследования. Исследовать при помощи магнитно-резонансной ангиографии особенности интракраниальных вен и методом атомно-силовой микроскопии – упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией.

Материалы и методы. Обследовано 156 подростков в возрасте от 12 до 17 лет, проходящих лечение в психоневрологическом отделении № 2 ГУЗ «Детская городская клиническая больница г. Ульяновска» с диагнозом «расстройство вегетативной нервной системы G90.8». В числе обследованных было 72 мальчика (средний возраст $14,26 \pm 1,52$ года) и 84 девочки (средний возраст $14,79 \pm 1,69$ года). Основную группу (ОГ) составили 82 подростка с проявлениями расстройства вегетативной нервной системы и признаками ДСТ (средний возраст $14,68 \pm 1,53$ года).

Критерии включения: признаки соединительнотканной дисплазии по критериям Л.Н. Абакумовой (2006).

Критерии исключения: наследственные нарушения соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса – Данлоса и др.); приобретенные деформации опорно-двигательного аппарата; травмы органов опоры и движения в течение последних 2 лет, сопровождающиеся нарушением целостности костной ткани; острые и хронические заболевания внутренних органов; онкологические заболевания; психические заболевания.

Группу сравнения (ГС) составили 74 подростка с проявлениями расстройства вегетативной нервной системы без признаков ДСТ (средний возраст $14,58 \pm 1,54$ года).

В группу контроля (ГК) вошли 30 практически здоровых подростка в возрасте от 12 до 17 лет (средний возраст $14,26 \pm 1,5$ года).

В соответствии с принципами Хельсинкской декларации у всех пациентов либо их законных представителей было получено информированное письменное согласие на участие в исследовании.

Подростки были комплексно обследованы с целью выявления внешних (костно-скелетных, суставных, кожно-мышечных, малых аномалий развития) маркеров дисплазии соединительной ткани. Наличие дисплазии соединительной ткани оценивали на основании шкалы Л.Н. Абакумовой [18].

Для оценки состояния интракраниальных вен применялась магнитно-резонансная венография (МРВ), которая проводилась на аппарате Siemens Magnetom Symphony, оснащенном сверхпроводящей магнитной системой с силой поля 1,5 Тесла. Исследование параметров церебрального венозного оттока осуществлялось с использованием времяпролетной магнитно-резонансной флебографии – Time of flight (TOF) в режиме двумерного (2D) изображения. Для обработки данных МРВ использовался алгоритм выбора проекции по максимальной интенсивности сигнала (MIP), при котором соответствующие яркие пиксели на всех параллельных 2D-срезах образуют в результате проекционную флебограмму. Оценивались прямой, верхний сагиттальный, поперечные, сигмовидные венозные синусы. Гипоплазия поперечного или сигмовидного синуса диагностировалась в том случае, если поперечный размер данного синуса составлял не более 1/3 поперечного размера одноименного противоположного синуса [19].

Для изучения томограмм использовались данные в формате DICOM 3.0. Измерение прямолинейных дистанций проводилось при помощи программных средств графической станции eFilm Workstation 3.4.

С целью исследования состояния цитоплазматической мембраны эритроцитов подростков с ДСТ проводилась атомно-силовая микроскопия сухих препаратов нативных эритроцитов. Преимущество данной методики заключается в том, что свойства нативных эритроцитов *in vitro* практически не отличаются от свойств клеток в естественных условиях.

В начале исследования на предметное стекло со шлифованными краями толщиной 1 мм наносилась капля цельной венозной крови, которая затем равномерно распределялась шпателем с целью создания монослоя эритроцитов. Далее препарат подвергался высушиванию на воздухе при комнатной температуре в

течение 20 мин. Потом проводилось сканирование полученного препарата атомно-силовым микроскопом (АСМ) SOLVER P47-Pro (NT-MDT, Россия), оснащенным неконтактным кремниевым зондом серии NSG10 (NT-MDT) жесткостью 3,08–37,6 Н/м, резонансной частотой около 140–390 кГц, высотой зонда 14–26 мкм и радиусом закругления кантилевера 10 нм. В данном исследовании применялся колебательный (резонансный) режим сканирования образца с генерируемой частотой 300 kHz. В колебательном режиме сканирования кантилевер приводится в резонансные колебания и взаимодействие с поверхностью исследуемого образца вызывает изменение амплитуды, частоты или фазы резонансных колебаний. Для измерения силового взаимодействия зонда и образца в системе прерывистого контакта (tapping mode) используется резонансная схема.

Сканируемая площадь препарата составляла 90 нм². На каждом образце выбирались 20–30 эритроцитов, далее исследовалась упругость мембраны каждого из них в 9 точках, расположенных в периферической части клетки и в области центрального углубления, с последующим вычислением среднего значения модуля Юнга для каждой из 9 точек и для клетки в целом.

Обработка полученных данных и необходимые расчеты проводились с помощью специализированного программного обеспечения для АСМ – Nova V1.1.0.1847. Для расчета значения модуля Юнга по графикам силовых кривых использовалась модель Герца [20]. Таким образом, сила воздействия зонда в зависимости от глубины его проникновения в поверхность исследуемого образца определяется выражением

$$F = \frac{4\sqrt{R}}{3} E \times \Delta h^{1,5},$$

где F – сила, действующая на поверхность субстрата; R – радиус закругления зонда; Δh – глубина проникновения зонда в поверхность образца; E – модуль Юнга.

Ниже приведена формула расчета модуля Юнга, учитывающая радиус закругления кантилеверов, примененных в данном исследовании:

$$E = 7,5 \times 10^3 \times \frac{F}{\Delta h^{1,5}},$$

где F – Δy силового графика; Δh – Δx силового графика.

Для Δx и Δy на силовом графике программы Nova выбиралась область линейного изменения значений силовой кривой нажатия кантилевера на поверхность мембраны эритроцита.

Полученные результаты подвергались статистическому анализу с использованием Statistica 8.0 (StatSoft, США) и Microsoft Excel 2010. Точный критерий Фишера, непараметрический U-критерий Манна – Уитни использовались для проверки гипотезы о различии выборок групп пациентов. В качестве индикатора наличия связи между количественными показателями применялся коэффициент ранговой

корреляции Спирмена. Для выявления параметров, по которым группа подростков с ДСТ отличается от других исследуемых групп, и определения степени данного отличия использовался пошаговый дискриминантный анализ с включением. Результаты представлены в виде n (%) и Me [25 %; 75 %]. Для всех видов анализа различия между группами принимались за статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Проведена МРВ с целью визуализации интракраниальной венозной системы и поиска ее анатомических особенностей, которые могли бы являться вероятной причиной или фактором, способствующим развитию симптомов церебральной венозной недостаточности.

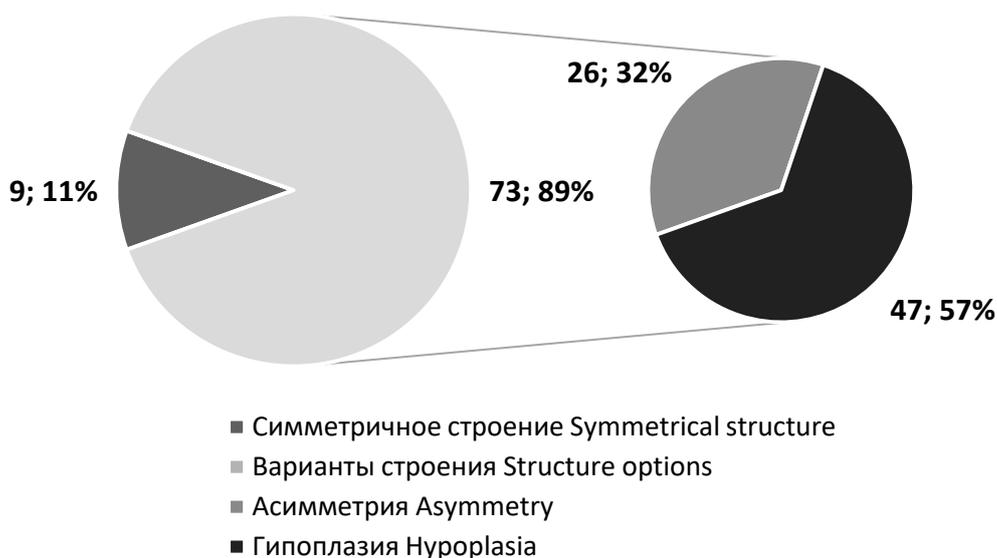


Рис. 1. Анатомическое строение поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки у пациентов с ДСТ

Fig. 1. Anatomical structure of transverse and sigmoid sinuses of the dura mater in patients with connective tissue dysplasia

У подавляющего большинства подростков с ДСТ визуализировались анатомические варианты строения поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки ($p < 0,05$). При этом гипоплазия венозных синусов твердой мозговой оболочки у пациентов ОГ диагностировалась статистически значимо чаще, чем их асимметрия ($p < 0,05$) (рис. 1).

У пациентов ГС количество анатомических вариантов строения поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки также превалировало над симметричным строением ($p < 0,05$), но в данной группе статистически значимо чаще диагностировалась асимметрия, чем гипоплазия синусов ($p < 0,05$) (рис. 2).

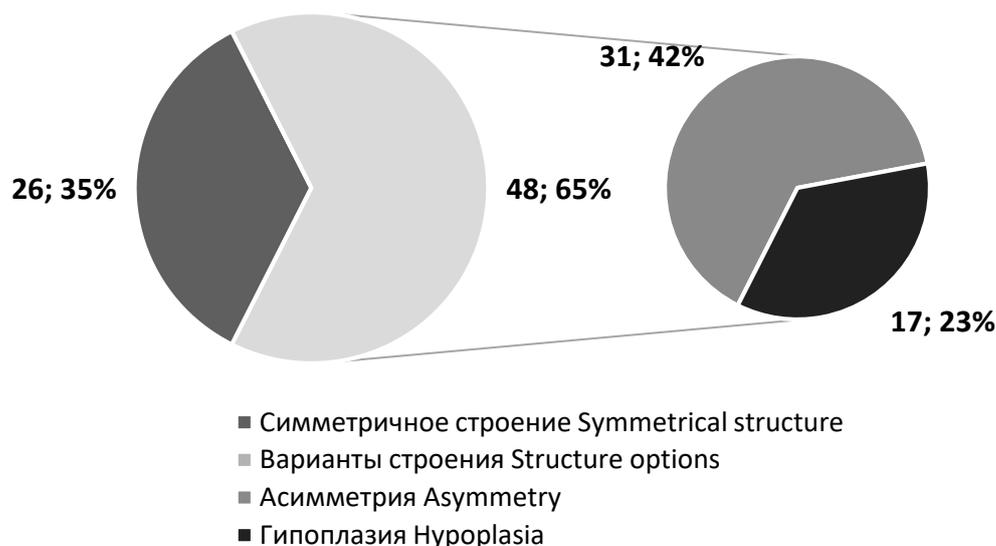


Рис. 2. Анатомическое строение поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки у пациентов без ДСТ

Fig. 2. Anatomical structure of transverse and sigmoid sinuses of the dura mater in patients without connective tissue dysplasia

Таблица 1
Table 1

Структура поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки у подростков с расстройством вегетативной нервной системы на фоне ДСТ, n (%)

Structure of transverse and sigmoid sinuses of the dura mater in adolescents with autonomic disturbances and connective tissue dysplasia, n (%)

Показатели МРТ MRI parameters		Основная группа Main group (n=82)	Группа сравнения Comparison group (n=74)	Группа контроля Control group (n=30)
Симметричное строение Symmetrical structure		9 (10,9)*#	26 (35,1)	12 (40,0)
Анатомические варианты строения Anatomical structure options		73 (89,1)*#	48 (64,9)	18 (60,0)
Асимметрия Asymmetry	Всего Total	26 (31,7)*#	31 (41,9)	13 (43,3)
	Dex>Sin	16 (19,5)	17 (23,0)	8 (26,6)
	Sin>Dex	10 (12,2)	14 (18,9)	5 (16,7)
Гипоплазия Hypoplasia	Всего Total	47 (57,4)*#	17 (23,0)	5 (16,7)
	Правые синусы Right sinuses	19 (23,2)	7 (9,5)	2 (6,7)
	Левые синусы Left sinuses	28 (34,2)"	10 (13,5)	3 (10,0)

Примечание: * – статистически значимые различия с группой сравнения ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия с группой контроля ($p < 0,05$); " – статистически значимые различия внутри группы ($p < 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared with the comparison group ($p < 0.05$); # – the differences are significant compared with the control group ($p < 0.05$); " – the differences are significant within the group ($p < 0.05$).

При сравнении показателей МРВ трех групп пациентов получены данные о том, что анатомические варианты строения венозных синусов твердой мозговой оболочки, такие как асимметрия и гипоплазия, статистически значимо чаще визуализировались в группе пациентов с ДСТ, чем в ГС и ГК ($p < 0,05$) (табл. 1).

Гипоплазия поперечных и сигмовидных синусов твердой мозговой оболочки во всех группах чаще встречалась слева, но статистическая значимость данного наблюдения была подтверждена только в группе подростков с ДСТ ($p < 0,05$) (табл. 1).

ГС и ГК были сопоставимы по процентному соотношению симметричного строения и различных вариантов строения сигмовидных и поперечных венозных синусов ($p > 0,05$) (табл. 1).

В результате сканирования образцов получены изображения топографии поверхности мембран нормальных эритроцитов, пред-

ставляющих собой гладкие двояковогнутые диски. Эритроциты пациентов с ДСТ не имели визуальных отличий от эритроцитов пациентов без признаков ДСТ.

Эритроциты пациентов трех групп были сопоставимы по диаметру. Статистически значимых отличий получено не было ($p > 0,05$) (рис. 3).

Таким образом, морфометрические показатели эритроцитов не зависели от наличия или отсутствия ДСТ и были сопоставимы во всех трех группах пациентов.

Сравнительный анализ значений модуля Юнга поверхности эритроцитов в трех группах пациентов показал статистически значимое превосходство данного показателя в группе подростков с ДСТ по сравнению с двумя другими ($p < 0,05$) (рис. 5).

Проведено исследование модуля Юнга периферической части и в области центрального углубления эритроцитов трех групп пациентов (табл. 2).

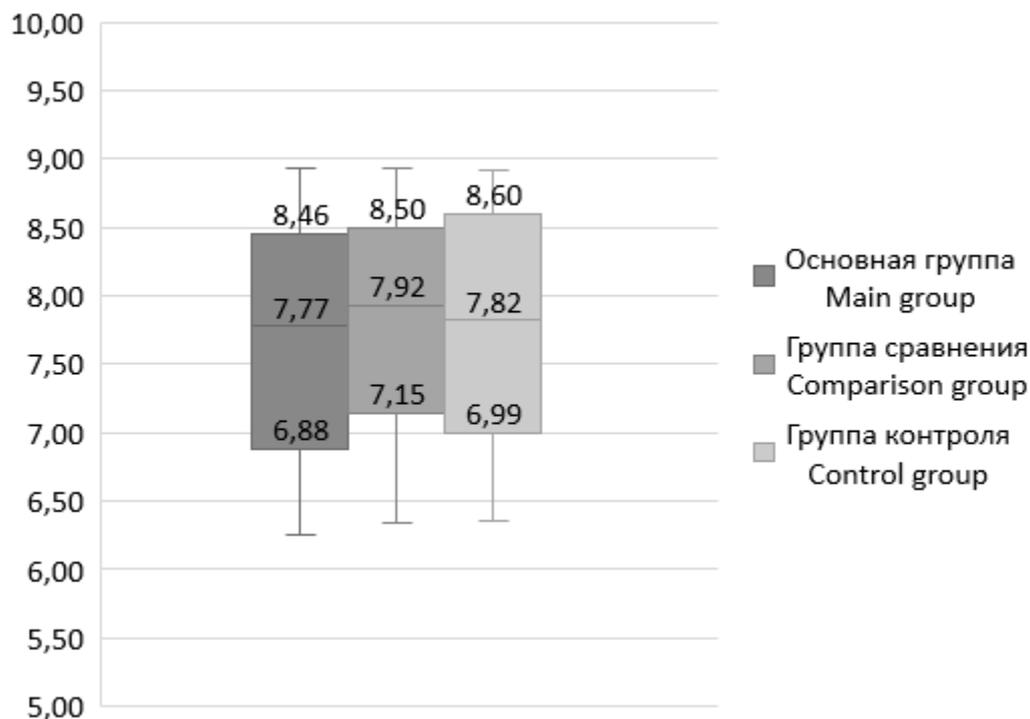


Рис. 3. Диаметр эритроцитов, Me [25 %; 75 %], мкм

Fig. 3. Diameter of red blood cells, Me [25 %; 75 %], μm

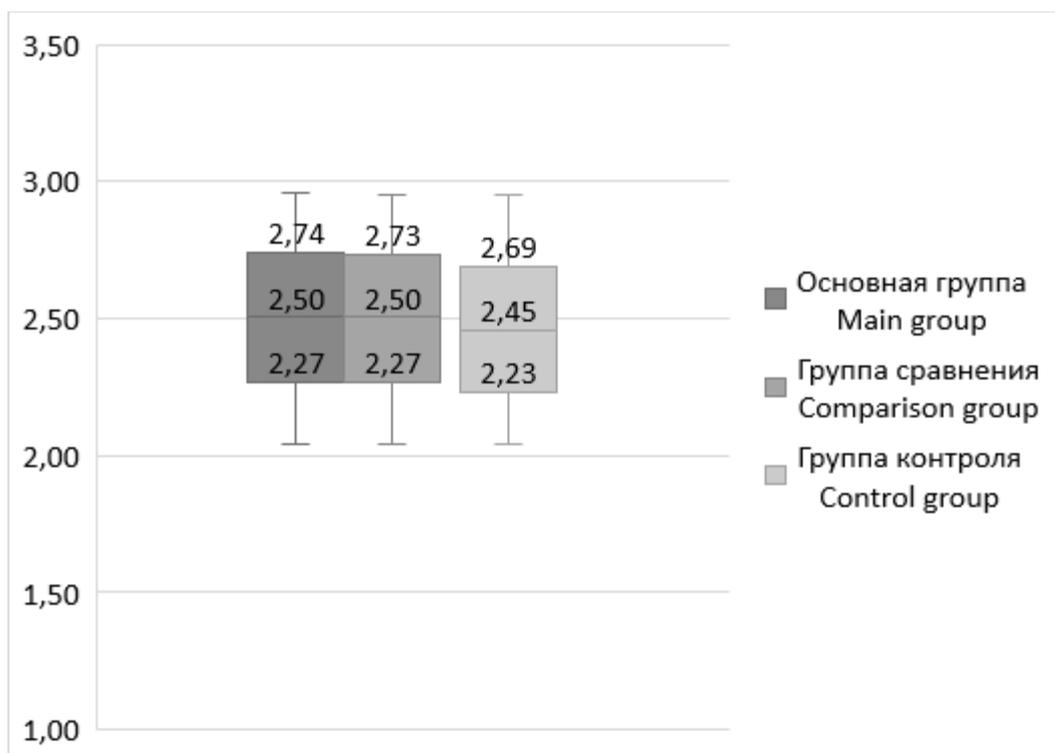


Рис. 4. Высота эритроцитов, Me [25 %; 75 %], мкм

Fig. 4. Height of red blood cells, Me [25%; 75 %], μm

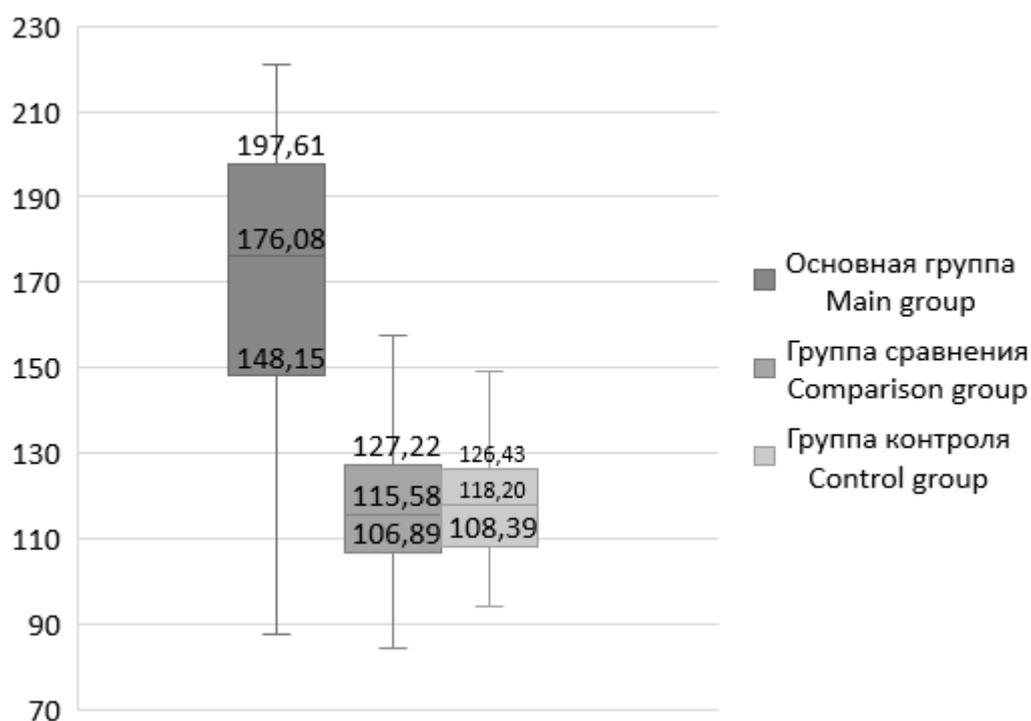


Рис. 5. Значения модуля Юнга (E), Me [25 %; 75 %], МПа

Fig. 5. Young's modulus (E) characterizing the elastic-viscous properties of red blood cell membranes, Me [25 %; 75 %], MPa

Таблица 2

Table 2

Значения модуля Юнга (E), характеризующего упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов, Me [25 %; 75 %], МПа

Young's modulus (E) characterizing the elastic-viscous properties of red blood cell membranes, Me [25 %; 75 %], МПа

	Основная группа Main group (n=82)	Группа сравнения Comparison group (n=74)	Группа контроля Control group (n=30)
Поверхность эритроцита Red blood cell surface	176,08 [148,15; 197,61]*#	115,58 [106,89; 127,22]	118,20 [108,39; 126,43]
Периферическая часть поверхности эритроцита Peripheral part of the red blood cell surface	185,01 [149,66; 197,71]*#"	118,55 [106,14; 134,23]"	123,07 [114,68; 129,36]"
Центральное углубление поверхности эритроцита Central depression of the red blood cell surface	173,02 [145,37; 196,07]*#	113,23 [107,46; 121,33]	114,14 [108,07; 119,93]

Примечание: * – статистически значимые различия с группой сравнения ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия с группой контроля ($p < 0,05$); " – статистически значимые различия с центральным углублением поверхности эритроцита ($p < 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared with the comparison group ($p < 0.05$); # – the differences are significant compared with the control group ($p < 0.05$); " – the differences are significant compared with the flattish, indented center of the red blood cell ($p < 0.05$).

Во всех трех исследуемых группах значения модуля изометрического сжатия периферической части поверхности эритроцита были статистически значимо выше, чем в области центрального углубления ($p < 0,05$).

Значения модуля Юнга периферической части поверхности эритроцитов подростков с ДСТ статистически значимо выше, чем в двух других группах ($p < 0,05$). В области центрального углубления поверхности эритроцита значения модуля Юнга также статистически значимо выше в ОГ пациентов ($p < 0,05$).

У пациентов ГС и ГК статистически значимых отличий значений модуля Юнга получено не было ($p > 0,05$) (рис. 5).

Категоризованная диаграмма рассеяния отражает смещение облака точек группы пациентов с ДСТ вверх по оси Y, что также сви-

детельствует о более высоком значении модуля изометрического сжатия мембраны эритроцитов крови у данной категории пациентов (рис. 6).

С помощью корреляционного анализа степени выраженности ДСТ и значений модуля Юнга обнаружена умеренная статистически значимая корреляция между данными показателями ($r = 0,56375$; $p < 0,05$) (рис. 7).

Таким образом, проведенные исследования указывают на прямую статистически значимую связь между ДСТ и реологическими свойствами крови, что проявляется в снижении эластичности и вязкости мембраны эритроцитов у подростков с ДСТ и, следовательно, в меньшей способности эритроцитов упруго деформироваться при прохождении через микроциркуляторное русло.

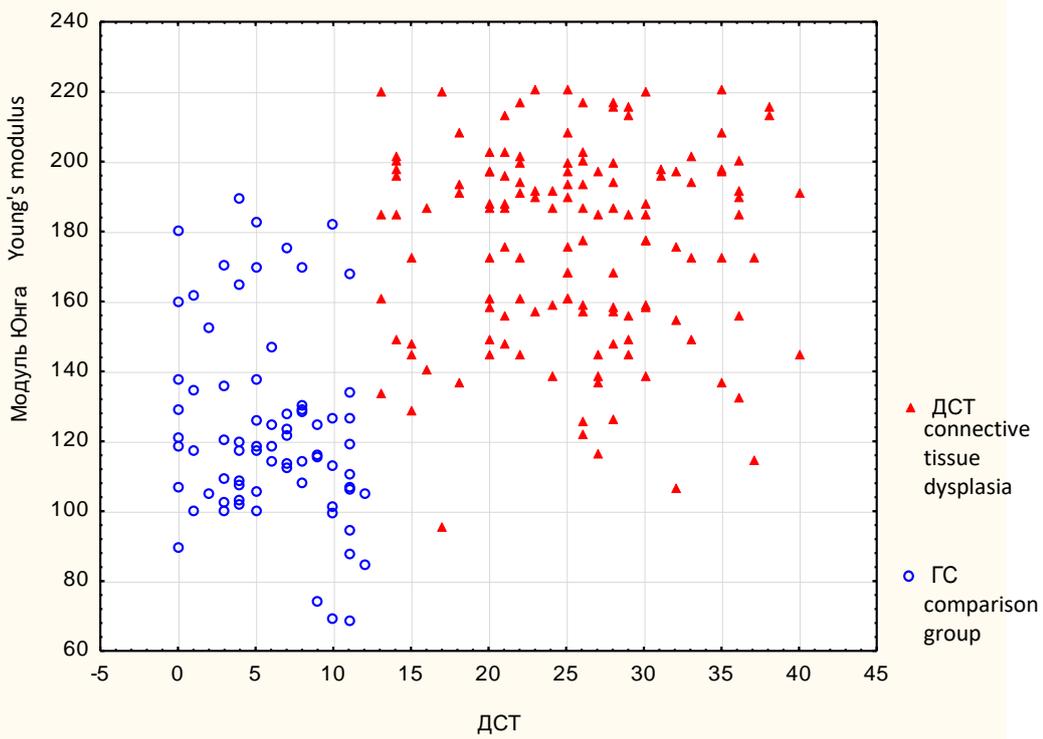


Рис. 6. Диаграмма рассеяния данных шкалы ДСТ и значений модуля Юнга

Fig. 6. Data scattering diagram of the connective tissue dysplasia scale and Young's modulus values

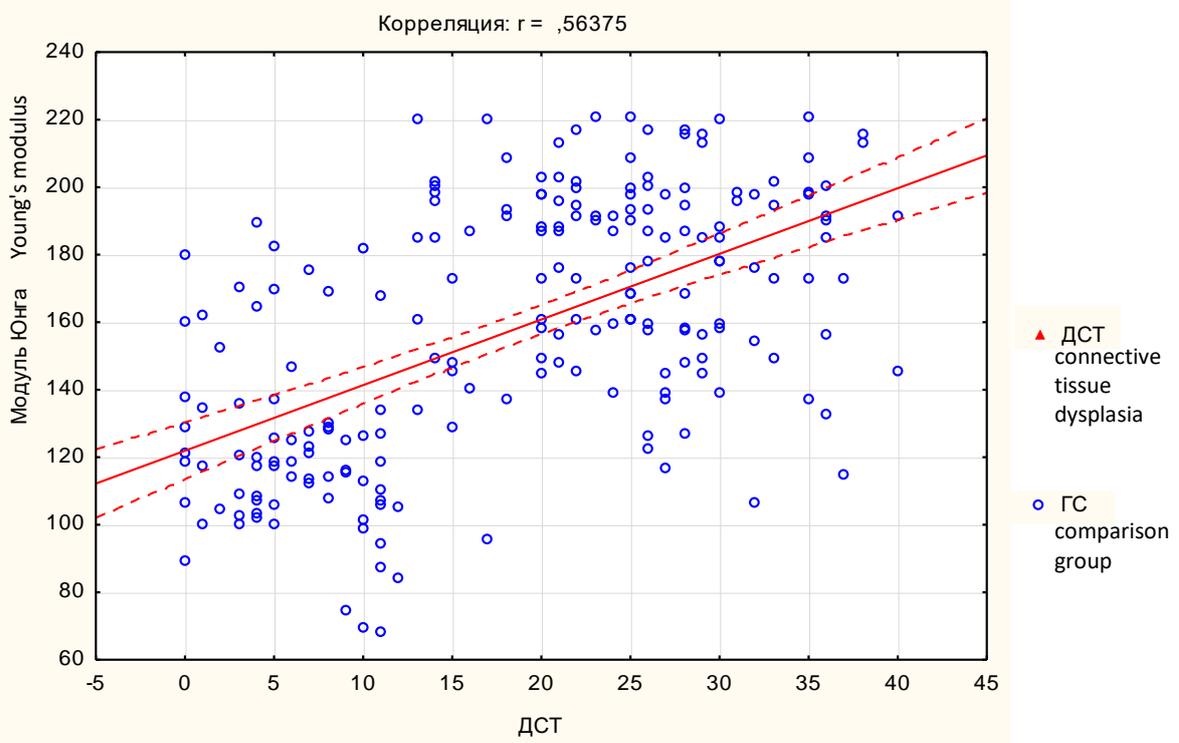


Рис. 7. График корреляции между ДСТ и модулем Юнга

Fig. 7. Correlation graph between connective tissue dysplasia and Young's modulus

По данным нашего исследования, у подростков с ДСТ чаще, чем у пациентов без данной патологии, встречаются анатомические варианты строения синусов твердой мозговой оболочки, такие как асимметрия и гипоплазия, а также особенности структурно-функционального состояния эритроцитов, что негативно отражается на церебральной гемодинамике, в т.ч. на уровне микроциркуляторного русла. Нарушения гемодинамики в свою очередь могут усугубить дисфункцию лимбическо-ретикулярного комплекса, что способствует формированию и прогрессированию синдрома вегетативной дисфункции, который, как сообщается, является одной из наиболее важных причин развития первичных форм церебральной венозной дисциркуляции [21].

Вследствие вышесказанного можно предположить, что имеющиеся при ДСТ особенности строения церебральных сосудов и микроциркуляции, сформированные в процессе эмбриогенеза, т.е. носящие врожденный, конституциональный характер, являются факторами, способствующими формированию церебральной венозной недостаточности и, кроме того, участвуют в формировании и прогрессировании синдрома вегетативной дисфункции в процессе роста и развития организма, что в свою очередь ухудшает функциональные и

адаптационные возможности интракраниальных сосудов. Данные особенности пациентов с ДСТ способствуют раннему возникновению и последующему углублению церебральных венозных расстройств и их последующей клинической манифестации в молодом возрасте.

Таким образом, можно ожидать нарастания венозных расстройств у пациентов с ДСТ с возрастом, что свидетельствует о необходимости как можно более раннего выявления нарушений венозной гемодинамики у подростков с признаками ДСТ, последующего наблюдения в динамике и проведения профилактических мероприятий с целью предупреждения раннего дебюта цереброваскулярной патологии.

Выводы:

1. У подавляющего числа пациентов с ДСТ встречались варианты развития синусов твердой мозговой оболочки (99 %), причем гипоплазия встречалась чаще (57 %), чем асимметрия (32 %).

2. При ДСТ наблюдались более высокие значения модуля Юнга мембраны эритроцитов, что свидетельствует о нарушении ее структурно-функционального состояния, пониженной эластичности и вязкости и, следовательно, более низкой способности эритроцитов к упругой деформации при прохождении через микроциркуляторное русло.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Яковлев В.М., Глотов А.В., Ягода А.В. Иммунопатологические синдромы при наследственной дисплазии соединительной ткани. Ставрополь: Типография БЛАНКОМ; 2007. 234.
2. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Арсентьев В.Г. Полиорганные нарушения при дисплазиях соединительной ткани. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016; 11 (2): 239–263.
3. Костик И.А. Неврологические проявления дисплазии соединительной ткани у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2009. 22.
4. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека. Acta naturae. 2009; 3: 57–63.
5. Арсентьев В.Г. Дисплазия соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2012. 44.
6. Кесова М.А. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2012. 43.
7. Сичинава И.В., Шишов А.Я., Белоусова Н.А. Особенности проявлений гастроудоденальной патологии у детей с дисплазией соединительной ткани. Педиатрия. 2012; 91 (4): 6–10.
8. Robertson W.C., Given C.A. Spontaneous intracranial arterial dissection in the young: diagnosis by CT angiography. BMC Neurol. 2006; 6 (16): 1–5.
9. Шилова М.А. Патология аорты у лиц с дисплазией соединительной ткани в аспекте внезапной смерти. Кубанский научный медицинский вестник. 2009; 6 (111): 79–82.

10. Петрухин А.С., Бобылова М.Ю., Михайлова С.В. Этиология инсульта у детей. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2015; 115 (3): 64–74.
11. Никитин Ю.М., Белова Л.А., Машин В.В., Белов В.Г., Ниязова Р.М., Винокуров Л.Н., Бердичевский М.Я. Сердечная гемодинамика и состояние кровотока на различных структурно-функциональных уровнях сосудистой системы головного мозга при гипертонической энцефалопатии. Клиническая физиология кровообращения. 2011; 4: 42–48.
12. Стулин И.Д., Дебиров М.Д., Хорева Е.Т., Солонский Д.С., Кащеев А.В., Паневин А.И., Кажлаев Д.О., Селезнев Ф.А. Энцефалопатия пробуждения – синдром преходящей венозной дисгемии у флебопатов. Клиническая физиология кровообращения. Материалы конференции «Нейросонология и церебральная гемодинамика». М.; 2009: 33–36.
13. Белова Л.А., Машин В.В., Моисеев М.Ю., Прошин А.Н. Сравнительное клиничко-нейровизуализационное исследование венозных и артериальных инсультов. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2015; 9 (4): 16–21.
14. Virchow R. Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin. Frankfurt: Meidinger; 1856.
15. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовицкова Е.Ф., Мамаев А.Н., Цывкина Л.П. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями. Гематология и трансфузиология. 2003; 6: 13–14.
16. Пономарева Д.А. Состояние периферического звена эритрона при дисплазии соединительной ткани у детей. Бюллетень сибирской медицины. 2008; 1: 56–59.
17. Yock-Corrales A., Mackay M., Mosley I. Acute childhood arterial ischemic and hemorrhagic stroke in the emergency department. Ann. Emerg. Med. 2011; 58 (2): 156–163.
18. Аббакумова Л.Н. Клинические формы дисплазии соединительной ткани у детей. СПб.: СПбГПМА; 2006. 43.
19. Anderson C.M., Edelman R.R., Turski P.A. Clinical Magnetic Resonance Angiography. New York: Raven Press; 1993; 1–41: 359–398.
20. Hertz H. Über die Berührung fester elastischer Körper. Journal für die reine und angewandte Mathematik. 1881; 92: 156–171.
21. Чуканова Е.И., Чуканова А.С., Мамаева Х.И. Хроническая церебральная венозная недостаточность. Этиология, клиника, лечение. Поликлиника. 2018; 1 (1): 23–27.

Поступила в редакцию 06.03.2021; принята 12.07.2021.

Авторский коллектив

Прошин Артем Николаевич – ассистент кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: artvocal@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-2322>.

Машин Виктор Владимирович – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой неврологии, нейрохирургии и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: victor_mashin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Белова Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, декан медицинского факультета им. Т.З. Биктимирова, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Белов Дмитрий Вячеславович – студент медицинского факультета, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

Образец цитирования

Прошин А.Н., Машин В.В., Белова Л.А., Белов Д.В. Структура интракраниальных вен и упруго-вязкостные свойства мембран эритроцитов подростков с соединительнотканной дисплазией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 47–60. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-47-60.

STRUCTURE OF INTRACRANIAL VEINS AND ELASTIC-VISCOUS PROPERTIES OF RED BLOOD CELL MEMBRANES IN ADOLESCENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA

A.N. Proshin, V.V. Mashin, L.A. Belova, D.V. Belov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The aim of the study is to examine the characteristics of intracranial veins (magnetic resonance angiography), and the elastic-viscous properties of the red blood cell membranes (atomic force microscopy) in adolescents with connective tissue dysplasia.

Material and Methods. The authors examined 156 adolescents. The main group consisted of 82 adolescents with connective tissue dysplasia. The comparison group included 74 adolescents without connective tissue dysplasia. Connective tissue dysplasia was assessed according to L.N. Abakumova scale (2006). Magnetic resonance angiography was performed on a Siemens Magnetom Symphony apparatus equipped with a superconducting magnetic system with 1.5 Tesla field strength. Preparations of dry red blood cells were made to study red blood cell cytoplasmic membrane. The specimen was scanned using an atomic force microscope SOLVER P47-Pro.

Results. The majority of adolescents from the main group demonstrated anatomical variants of the dura mater sinuses structure. At the same time, sinus hypoplasia in patients of the main group was diagnosed more often than asymmetry of these structures. In the comparison group, the number of anatomical variants of the dura mater sinuses structure also prevailed over the symmetrical structure. However, the sinuses asymmetry was more often. Comparative analysis of Young's modulus values in two groups of patients showed a statistically significant superiority of this indicator in the main group. Correlation analysis of the connective tissue dysplasia severity and Young's modulus values revealed a moderate direct correlation.

Conclusion. Thus, it can be assumed that in patients with connective tissue dysplasia the cerebral vessel structure and elastic properties of red blood cell membranes formed during embryogenesis impair the functional and adaptive capabilities of intracranial vessels, contributing to the development and progression of cerebral venous disorders and their subsequent clinical manifestation.

Key words: intracranial veins, Young's modulus, connective tissue dysplasia.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Yakovlev V.M., Glotov A.V., Yagoda A.V. *Immunopatologicheskie sindromy pri nasledstvennoy displazii soedinitel'noy tkani* [Immunopathological syndromes in hereditary connective tissue dysplasia]. Stavropol: Tipografiya BLANKOM; 2007. 234 (in Russian).
2. Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Arsent'ev V.G. *Poliorgannye narusheniya pri displaziyakh soedinitel'noy tkani. Algoritmy diagnostiki. Taktika vedeniya* [Multiple organ disorders in connective tissue dysplasia. Diagnostic algorithms. Management]. *Meditinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2016; 11 (2): 239–263 (in Russian).
3. Kostik I.A. *Nevrologicheskie proyavleniya displazii soedinitel'noy tkani u detey* [Neurological manifestations of connective tissue dysplasia in children]: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Saint Petersburg; 2009. 22 (in Russian).
4. Puzryev V.P., Freydin M.B. *Geneticheskiy vzglyad na fenomen sochetannykh zabolevaniy cheloveka* [Genetic view on the phenomenon of combined human diseases]. *Acta naturae*. 2009; 3: 57–63 (in Russian).
5. Arsent'ev V.G. *Displaziya soedinitel'noy tkani kak konstitutsional'naya osnova poliorgannykh narusheniy u detey* [Connective tissue dysplasia as a constitutional basis for multiple organ disorders in children]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Saint Petersburg; 2012. 44 (in Russian).
6. Kesova M.A. *Beremennost' i nedifferentsirovannaya displaziya soedinitel'noy tkani: patogenez, klinika, diagnostika* [Pregnancy and undifferentiated connective tissue dysplasia: Pathogenesis, clinical picture, diagnosis]: avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow; 2012. 43 (in Russian).

7. Sichinava I.V., Shishov A.Ya., Belousova N.A. Osobennosti proyavleniy gastroduodenal'noy patologii u detey s displaziey soedinitel'noy tkani [Peculiarities of gastroduodenal pathology in children with connective tissue dysplasia]. *Pediatrics*. 2012; 91 (4): 6–10 (in Russian).
8. Robertson W.C., Given C.A. Spontaneous intracranial arterial dissection in the young: diagnosis by CT angiography. *BMC Neurol*. 2006; 6 (16): 1–5.
9. Shilova M.A. Patologiya aorty u lits s displaziey soedinitel'noy tkani v aspekte vnezapnoy smerti [Sudden death and aortic pathology in persons with connective tissue dysplasia]. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik*. 2009; 6 (111): 79–82 (in Russian).
10. Petrukhin A.S., Bobylova M.Yu., Mikhaylova S.V. Etiologiya insul'ta u detey [Etiology of stroke in children]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski*. 2015; 115 (3): 64–74 (in Russian).
11. Nikitin Yu.M., Belova L.A., Mashin V.V., Belov V.G., Niyazova R.M., Vinokurov L.N., Berdichevskiy M.Ya. Serdechnaya gemodinamika i sostoyanie krovotoka na razlichnykh strukturno-funktsional'nykh urovnyakh sosudistoy sistemy golovnoy mozga pri gipertonicheskoy entsefalopatii [Cardiac hemodynamics and blood flow at various structural and functional levels of the brain vascular system in hypertensive encephalopathy]. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya*. 2011; 4: 42–48 (in Russian).
12. Stulin I.D., Debirov M.D., Khoreva E.T., Solonskiy D.S., Kashcheev A.V., Panevin A.I., Kazhlaev D.O., Seleznev F.A. Entsefalopatiya probuzhdeniya – sindrom prekhodyashchey venoznoy disgemii u flebopatov. *Klinicheskaya fiziologiya krovoobrashcheniya [Awakening encephalopathy as a syndrome of transient venous dysgemia in phlebopaths. Clinical physiology of blood circulation]. Materialy konferentsii «Neyrosnologiya i tserebral'naya gemodinamika»*. Moscow; 2009: 33–36 (in Russian).
13. Belova L.A., Mashin V.V., Moiseev M.Yu., Proshin A.N. Sravnitel'noe kliniko-neirovizualizatsionnoe issledovanie venoznykh i arterial'nykh insul'tov [Comparative clinical and neuroimaging study of venous and arterial strokes]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2015; 9 (4): 16–21 (in Russian).
14. Virchow R. *Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medicin*. Frankfurt: Meidinger; 1856.
15. Sukhanova G.A., Barkagan Z.S., Kotovshchikova E.F., Mamaev A.N., Tsyvkina L.P. Tromboticheskie mezenkhimal'nye displazii i ikh svyaz' s drugimi trombofiliyami [Thrombotic mesenchymal dysplasias and their relationship with other thrombophilias]. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2003; 6: 13–14 (in Russian).
16. Ponomareva D.A. Sostoyanie perifericheskogo zvena eritrona pri displazii soedinitel'noy tkani u detey [Peripheral link of erythron in children with connective tissue dysplasia]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny*. 2008; 1: 56–59 (in Russian).
17. Yock-Corrales A., Mackay M., Mosley I. Acute childhood arterial ischemic and hemorrhagic stroke in the emergency department. *Ann. Emerg. Med*. 2011; 58 (2): 156–163.
18. Abbakumova L.N. *Klinicheskie formy displazii soedinitel'noy tkani u detey* [Clinical forms of connective tissue dysplasia in children]. Saint Petersburg: SPbGPMA; 2006. 43 (in Russian).
19. Anderson C.M., Edelman R.R., Turski P.A. *Clinical Magnetic Resonance Angiography*. New York: Raven Press; 1993; 1–41: 359–398.
20. Hertz H. Über die Berührung fester elastischer Körper. *Journal für die reine und angewandte Mathematik*. 1881; 92: 156–171.
21. Chukanova E.I., Chukanova A.S., Mamaeva Kh.I. Khronicheskaya tserebral'naya venoznaya nedostatochnost'. Etiologiya, klinika, lechenie [Chronic cerebral venous insufficiency. Etiology, clinical picture, treatment]. *Poliklinika*. 2018; 1 (1): 23–27 (in Russian).

Received March 06, 2021; accepted July 12, 2021.

Information about the authors

Proshin Artem Nikolaevich, Teaching Assistant, Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: artvocal@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-2322>.

Mashin Viktor Vladimirovich, Doctor of Science (Medicine), Head of the Chair of Neurology, Neurosurgery and Medical Rehabilitation, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: victor_mashin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0085-3727>.

Belova Lyudmila Anatol'evna, Doctor of Science (Medicine), Dean, Medical Department, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9585-5604>.

Belov Dmitriy Vyacheslavovich, Student, Medical Department, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: labelova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1766-0032>.

For citation

Proshin A.N., Mashin V.V., Belova L.A., Belov D.V. Struktura intrakranial'nykh ven i uprugovyye svoystva membran eritrotsitov podrostkov s soedinitel'notkannoy displaziyei [Structure of intracranial veins and elastic-viscous properties of red blood cell membranes in adolescents with connective tissue dysplasia]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 3: 47–60. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-47-60 (in Russian).

УДК 612:897:17

DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-61-70

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У ПРАКТИЧЕСКИ ЗДОРОВЫХ ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА

В.В. Масляков¹, О.Н. Павлова², Н.Н. Федотова³, Ю.В. Фохт³, Т.С. Кириязи³

¹ ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет», г. Йошкар-Ола, Россия;

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный университет путей сообщения», г. Самара, Россия;

³ Частное учреждение образовательная организация высшего образования
«Медицинский университет «Реавиз», г. Саратов, Россия

Цель. Выявить особенности показателей красной крови, реологии, уровня эндотелина, фактора Виллебранда, комплекса tPA-PAI-1, антитромбина III, прокоагулянтных механизмов системы гемостаза и фибриногена у студентов медицинских вузов с учетом половых различий в процессе обучения.

Материалы и методы. Было обследовано 100 относительно здоровых (не предъявлявших жалоб, не состоявших на диспансерном учете и не имевших установленных диагнозов) человек (50 мужчин и 50 женщин). Отсутствие заболеваний подтверждалось медицинской документацией, так как все участники исследования проходили ежегодный профилактический осмотр для допуска к учебе. Возраст добровольцев составлял от 18 лет до 30 лет.

Результаты. У женщин отмечался более высокий уровень эндотелина по сравнению со здоровыми мужчинами, что приводило к менее мощной вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови. При этом были зарегистрированы более высокие значения как прокоагулянтной, так и противосвертывающей и фибринолитической активности крови. Одновременно с этим отмечена достоверно более низкая концентрация комплекса tPA-PAI-1, изменение показателя vWF. Кроме того, у относительно здоровых женщин была зафиксирована большая активность фактора VIIIa, более высокая резистентность фактора Va к активному протенину C, а также достоверно более высокое содержание фибрина по сравнению со здоровыми мужчинами.

Ключевые слова: половые различия, реология, уровень эндотелина, фактор Виллебранда, комплекс tPA-PAI-1, AT III, прокоагулянтные механизмы системы гемостаза и фибриногена.

Введение. Как показывает проведенный анализ литературных источников, вопросу изучения изменений показателей гемостаза у студентов уделяется не очень много внимания. Однако имеется ряд публикаций, посвященных данному вопросу, в которых отмечаются некоторые особенности системы гемостаза в зависимости от пола [1–9]. Эти особенности объясняются рядом факторов, в первую очередь изменениями гормонального фона. В связи с тем что данный вопрос не изучен до конца, нами было проведено исследование показателей красной крови, реологии, уровня эндотелина, фактора Виллебранда, комплекса tPA-PAI-1, антитромбина III, прокоагулянтных механизмов системы гемостаза и фибриногена у студентов медицинских вузов с учетом половых различий.

Цель исследования. Выявить особенности показателей красной крови, реологии, уровня эндотелина, фактора Виллебранда, комплексов tPA-PAI-1, антитромбина III (AT III), прокоагулянтных механизмов системы гемостаза и фибриногена у студентов медицинских вузов с учетом половых различий в процессе обучения.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 100 относительно здоровых (не предъявлявших жалоб, не состоявших на диспансерном учете и не имевших установленных диагнозов) человек (50 мужчин и 50 женщин). Отсутствие заболеваний подтверждалось медицинской документацией, так как все участники проходили ежегодный профилактический осмотр для допуска к учебе. Возраст добровольцев составлял от 18 лет

до 30 лет (средний возраст – 23 ± 3 года). Все обследуемые проходили обучение в частном учреждении образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «Реавиз». Данное исследование было выполнено на базе кафедр медико-биологических дисциплин и клинической медицины Саратовского медицинского университета «Реавиз». Исследование проводилось в соответствии с перспективным планом научно-исследовательской работы университета на период 2015–2018 гг. На проведение работы было получено разрешение локального этического комитета Саратовского медицинского университета «Реавиз» (протокол № 7 от 10.11.2010). В протокол были внесены поправки в связи с расширением клинического исследования (протокол № 7 от 24.11.2019). Перед началом исследования всем участникам были разъяснены цели и задачи исследования, после чего они подписали протокол информированного согласия, что соответствует этическим принципам Хельсинкской декларации, Европейским предписаниям по GCP и Правилам проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации.

Показатели красной крови изучались на аппарате «Гемаскрин». Скорость оседания эритроцитов определялась с помощью метода Панченкова. В капиллярную кровь добавлялось 5 % цитрата натрия в соотношении 1:4. Вязкостные свойства крови изучались с использованием ротационного вискозиметра АКР-2. Были выбраны следующие скорости сдвига: 200, 150, 100, 50 и 20 с^{-1} .

Методика исследования включала в себя несколько этапов. Определение вязкостных свойств крови начинали производить с высокой скорости сдвига – 200 и 150 с^{-1} . После получения результатов на высоких скоростях сдвига осуществлялось измерение на низких – 50 и 20 с^{-1} . Измерения именно в этом порядке позволяли получить представление о неньютоновских свойствах крови в разнокалиберных сосудах, начиная от крупных, магистральных и заканчивая мелкими, капиллярными. Вторым этапом, после получения результатов измерения на разных скоростях сдвига, осуществлялся расчет индексов де-

формации и агрегации эритроцитов [10]. Способность эритроцитов образовывать линейные агрегаты в виде монетных столбиков называют агрегацией эритроцитов. Именно эта их способность является одной из основных характеристик вязкостных свойств крови, поэтому определение этого показателя является очень важным. Расчет индекса агрегации эритроцитов (ИАЭ) проводился путем деления показателя, полученного при измерении вязкости крови на скорости 20 с^{-1} , на показатель вязкости крови, полученный при измерении на скорости 100 с^{-1} .

Другим важным феноменом эритроцитов является их способность проходить через сосуды, диаметр которых не превышает диаметр самого эритроцита. Расчет индекса деформируемости эритроцитов (ИДЭ) осуществлялся путем деления результата, полученного при скорости сдвига 100 с^{-1} , на результат, полученный при скорости сдвига 200 с^{-1} .

Было проведено изучение показателей, характеризующих сосудисто-тромбоцитарное, коагуляционное звенья гемостаза, образование тромбокиназы, проходящее как по внутреннему, так и по внешнему пути; конечный этап оценивался по образованию фибрина.

Анализ коагуляционной способности крови осуществлялся с использованием величины времени свертывания нестабилизированной крови, силиконового времени свертывания крови, времени рекальцификации плазмы, тромбинового времени. Время свертывания цельной крови (ВСК) определялось по методике, предложенной Ли – Уайтом. Определение времени рекальцификации плазмы (ВРП) основывалось на учете того временного промежутка, который потребуется для образования сгустка фибрина из плазмы крови после того, как в нее были добавлены соли калия. Помимо этого, производилось определение тромбинового времени (ТВ). Оценка первой фазы свертывания крови осуществлялась с помощью определения активированного частичного тромбoplastинного времени (АЧТВ). Анализ величины протромбинового времени (ПТВ) и протромбинового индекса (ПТИ) использовался для оценки второй фазы. Оценка третьей фазы проводилась с помощью опреде-

ления количества фибриногена крови. Фибриноген изучался с использованием метода, предложенного Клауссом, на полуавтоматическом программируемом двухканальном коагулометре АПГ2-02-П ЭМКО. Определение активности антикоагуляции проводилось по результатам, полученным при оценке активности АТ III. Определение самого мощного сосудосуживающего агента осуществлялось по уровню эндотелина-1. В качестве фактора, обеспечивающего адгезию тромбоцита к коллагену стенки сосуда, был выбран фактор Виллебранда (vWF). Фибринолитический комплекс тканевого активатора плазминогена/ингибитора плазминогена (tPA-PAI-1) является фибринолитическим ферментом. Маркеры тромбофилии определялись с помощью активности фактора VIIIa и резистентности фактора Va к активному протеину С. Маркеры диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) выявлялись путем установления количества D-димера и растворимого фибрин-мономерного комплекса (PMФК). Уровень D-димера определялся с помощью латекс-агглютинации, которая осуществлялась на аппаратах фирм HUMAN (Германия) и Roche (Швейцария). Активность АТ III и АЧТВ определялась на автоматическом коагулометре ACL 200 фирмы Instrumentation Laboratory (США) с использованием наборов реагентов фирмы Roche (Швейцария). Определение уровня эндотелина, vWF, tPA-PAI-1 осуществлялось с применением тест-системы для иммуноферментного анализа ИФАЕ1х 800 (БИО-ТЕК INSTRUMENTS, США) и набора реагентов (Bender MedSystems, Германия). Диагностические наборы фирмы «РЕНАМ» (Москва) были использованы для исследования патоплазмы с активностью фактора VIII и резистентного к активированному протеину С фактора V.

С целью проведения математической обработки результатов, которые были получены в ходе проведенного исследования, результаты вносились в электронную базу данных. Данная база представляла собой картотеку в виде таблицы Excel. После занесения данных в базу анализ результатов проводился с использованием метода описательной статисти-

стики. Статистический анализ включал в себя проверку нормальности распределения выборок с использованием критерия Шапиро – Франсия при $n < 50$ и по критерию Колмогорова – Смирнова при $n > 50$. Если распределение отличалось от нормального, применялся U-критерий Манна – Уитни. Данные представлены в виде Me [25; 75]. Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного анализа были установлены различия в зависимости от гендерной принадлежности участников. Так, у женщин было выявлено статистически значимо большее количество эритроцитов по сравнению с мужчинами: $(5,3 \pm 0,4) \cdot 10^{12}/л$ и $(4,3 \pm 0,4) \cdot 10^{12}/л$ соответственно. Кроме того, в группе женщин отмечались достоверно более высокие уровни гемоглобина: $145 \pm 0,3$ г/л против $135 \pm 0,2$ г/л у мужчин, а также гематокрита: $52,2 \pm 0,2$ % против $47,4 \pm 0,1$ %. СОЭ у женщин составляла $9,2 \pm 0,3$ мм/ч, у мужчин – $8,1$ мм/ч, количество тромбоцитов – $(242 \pm 0,4) \cdot 10^9/л$ и $(231 \pm 0,8) \cdot 10^9/л$ соответственно. Остальные показатели не имели существенных различий. По нашему мнению, выявленные различия могут быть связаны с физиологическими особенностями женского организма.

Значения показателей реологических свойств крови, полученные при различных скоростях сдвига, представлены в табл. 1.

Как видно из данных, представленных в табл. 1, у женщин отмечаются статистически значимо большие значения показателей вязкостных свойств крови при всех скоростях сдвига и, как следствие, ИАЭ и ИДЭ. Это подтверждается и математическими расчетами.

Физиологически нормальные условия обеспечивают нормальное функционирование системы гемостаза за счет процессов возбуждения и торможения, происходящих как на клеточном уровне, так и на ферментном и обеспечивающих сохранение динамического равновесия. Отклонение в одну из сторон может привести к повышенному тромбообразованию или развитию кровотечения. Одним из важнейших факторов, который обеспечивает сохранность данной равновесной системы, являются клетки эндотелиальной выстилки со-

судов. Если эти клетки повреждаются, происходит обнажение субэндотелиального коллагена. Данный процесс приводит к созданию условий, при которых происходит контакт субэндотелиального коллагена с тромбоцитами. За счет этого происходит активация тромбоцитов. Нарушение эндотелиальной функции является проявлением нарушений эндотелиальной выстилки как барьера. Эндотелий утрачивает способность к выработке биологически активных веществ, которые регулируют тонус сосудов. Кроме этого, происходят нарушения в регулировании коагуляционных процессов и процессов, связанных с

фибринолизом. Немаловажно отметить и тот факт, что дисфункция эндотелия сказывается на процессах, связанных с иммунным ответом, и приводит к снижению противовоспалительных способностей. Наиболее многочисленные группы биологически активных веществ, которые вырабатывает эндотелиальная ткань, относятся к веществам, оказывающим вазорегулирующее действие. Одним из важнейших выступает эндотелин. Избыток данного вещества приводит к развитию выраженной тканевой ишемии, которую не во всех случаях можно устранить [11–15].

Таблица 1
Table 1

Реологические свойства крови у студентов-медиков с учетом гендерных различий

Blood rheological properties in medical students

Показатели вязкости крови (мПа·с) при различных скоростях сдвига Blood viscosity (mPa.s) at various shear velocity	Мужчины Men (n=50)	Женщины Women (n=50)	p
200 с ⁻¹	3,21 [3,18; 3,24]	3,32 [3,19; 3,25]	<0,05
150 с ⁻¹	3,23 [3,19; 3,26]	3,43 [3,39; 3,46]	<0,05
100 с ⁻¹	3,35 [3,28; 3,38]	3,55 [3,51; 3,59]	<0,05
50 с ⁻¹	3,41 [3,38; 4,46]	3,61 [3,58; 3,66]	<0,05
20 с ⁻¹	3,83 [3,78; 3,96]	3,97 [3,78; 3,99]	<0,05
ИАЭ (y.e.) Red blood cell aggregation index	1,16 [1,14; 1,18]	1,18 [3,14; 3,21]	<0,05
ИДЭ (y.e.) Red blood cell deformation index	1,045 [0,044; 1,046]	1,043 [1,042; 1,044]	<0,05

В настоящее время представлены доказательства того факта, что основными биологически активными веществами, с помощью которых обеспечивается регуляторная функция эндотелия, являются vWF и регулятор гемокоагуляции – фибринолитический комплекс тканевого активатора плазминогена/ингиби-

тора тканевого активатора плазминогена-1 (tPA-PAI-1). В связи с этим был проведен анализ гендерных различий уровня эндотелина, фактора Виллебранда, комплекса tPA-PAI-1, АТ III у студентов-медиков. Полученные результаты представлены в табл. 2.

Таблица 2

Table 2

**Уровень эндотелина, фактора Виллебранда, комплекса tPA-PAI-1, АТ III
у студентов-медиков**

Levels of endothelin, Willebrand factor, tPA-PAI-1 complex, АТ III in medical students

Показатель крови Blood parameter	Мужчины Men (n=50)	Женщины Women (n=50)	p
Эндотелин, фмоль/мл Endothelin, fmol/ml	0,35 [0,48; 0,36]	0,47 [0,43; 0,56]	<0,05
vWF, %	97,1 [96,8; 97,9]	97,6 [97,2; 97,9]	>0,05
tPA-PAI-1, нг/мл tPA-PAI-1, ng/ml	12,5 [11,8; 12,9]	11,2 [10,8; 11,6]	<0,05
АТ III, % Antithrombin III	98,5 [98,1; 99,1]	100 [99; 103]	<0,05

Из данных, представленных в табл. 2, видно, что концентрации эндотелина, комплекса tPA-PAI-1, АТ III у мужчин и женщин достоверно отличались. Так, у женщин отмечался более высокий уровень эндотелина, что приводило к менее мощной вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови. При этом было зарегистрировано увеличение как прокоагулянтной активности крови, так и противосвертывающей и фибринолитической активности, что подтверждалось повышением активности АТ III. Одновременно с этим отмечены достоверно более низкие значения концентрации комплекса tPA-PAI-1. Различий в значениях показателя vWF получено не было.

Система регуляции агрегатного состояния крови условно подразделяется на 3 взаимосвязанные подсистемы: свертывания, противосвертывания и фибринолиза. Конечным результатом свертывания крови является вызываемая тромбином трансформация фибриногена в фибрин. Промежуточными продуктами этой трансформации являются фибрин-мономер и его растворимый олигомер (комплекс с фибриногеном и плазмином, обозначаемый как растворимый фибрин-мономерный комплекс). Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) являются маркером тромбинемии и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. При

ДВС-синдроме, тромбозах и тромбофилии содержание в крови РФМК повышено.

Нами было проведено исследование маркеров тромбофилии – активности фактора VIIIa и резистентности фактора Va к активному протеину С. Установлено, что у студентов-медиков имеются статистически значимые различия, обусловленные их гендерной принадлежностью. Так, у относительно здоровых мужчин активность фактора VIIIa составила 0,83 % [0,78; 0,89], а резистентность фактора Va к активному протеину С – 119 % [111; 125]. Тогда как в группе женщин эти показатели составили соответственно 0,95 % [0,91; 0,98] и 123 % [119; 127] ($p < 0,05$).

При изучении показателей РФМК также зафиксированы статистически значимые различия между мужчинами и женщинами. Так, у мужчин концентрация РФМК составила 4,8 мг/100 мл [4,1; 5,3], у женщин – 4,5 мг/100 мл [3,8; 4,9] ($p < 0,05$).

Кроме того, были выявлены статистически значимые различия и при исследовании показателя D-димера, который у мужчин составил 477 нг/мг [470; 481], а у женщин – 468 нг/мг [470; 481] ($p < 0,05$).

При исследовании конечного результата процесса свертывания крови – фибрина было установлено, что в группе мужчин данный показатель составил 3,3 г/л [2,5; 3,7], у женщин – 4,3 г/л [3,7; 4,8] ($p < 0,05$).

Таблица 3
Table 3

**Показатели коагуляционного гемостаза у студентов-медиков
в зависимости от гендерной принадлежности**
Secondary hemostasis parameters in medical students

Показатель крови Blood parameter	Мужчины Men (n=50)	Женщины Women (n=50)	p
Протромбиновое время, с Prothrombin time, s	17,2 [16,7; 17,8]	19,2 [19,2; 21,9]	<0,05
Протромбиновый индекс, % Prothrombin index	98,1 [97,8; 98,6]	99,4 [98,2; 100,9]	<0,05
Протромбиновое отношение Prothrombin ratio	0,7 [0,5; 0,9]	0,9 [0,7; 10,1]	<0,05
АЧТВ, с Activated partial thromboplastin time, s	29,1 [27,2; 30,1]	31,2 [29,2; 32,9]	<0,05
Тромбиновое время, с Thrombin time, s	16,5 [15,2; 17,9]	18,3 ± 0,3 [17,2; 19,7]	<0,05

В результате исследования показателей состояния прокоагулянтных механизмов системы гемостаза установлено, что в группе женщин отмечалось статистически значимое, по сравнению с данными относительно здоровых мужчин, удлинение протромбинового времени, возрастание протромбинового отношения и снижение протромбинового индекса (табл. 3). Однако увеличение данных показателей не носило критического характера.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования у относительно здоровых мужчин и женщин выявлены некоторые статистически значимые различия в показателях периферической красной крови: в группе женщин отмечено достоверно большее количество эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов и более высокая СОЭ. Увеличение количества эритроцитов периферической крови закономерно приводило к росту показателей вязкостных свойств крови, что подтверждено усилением реологических свойств крови при всех скоростях сдвига. В физиологических условиях в системе гемостаза процессы активации и ингибции как на клеточном (эндотелиально-тромбоцитарном), так и на ферментных уровнях находятся в динамическом равновесии, любые отклонения в котором могут привести к кровотечению или тром-

бозу. Один из важнейших факторов сохранения этого равновесия – сосудистый эндотелий. При изучении сосудистого эндотелия был выявлен более высокий уровень эндотелина у женщин по сравнению с данными относительно здоровых мужчин, что приводило к менее мощной вазоконстрикции и усилению прокоагулянтной активности крови. При этом зарегистрировано увеличение как прокоагулянтной активности крови, так и противосвертывающей и фибринолитической активности, что подтверждалось повышением активности АТ III. Одновременно с этим происходило статистически значимое снижение концентрации комплекса tPA-PAI-1, изменение показателя vWF. Кроме того, у относительно здоровых женщин было отмечено усиление активности фактора VIIIa и резистентности фактора Va к активному протеину С, а также увеличение концентрации конечного продукта процесса свертывания крови – фибрина, содержание которого в группе женщин было достоверно больше по сравнению с данными относительно здоровых мужчин.

При исследовании показателей состояния прокоагулянтных механизмов системы гемостаза, в группе женщин было установлено статистически значимое, по сравнению с данными относительно здоровых мужчин, удли-

нение протромбинового времени, возрастание протромбинового отношения и снижение протромбинового индекса.

На основании полученных исследований можно утверждать, что у студентов-медиков женского пола в норме отмечаются умеренно

выраженные признаки повышенной активности коагуляционного звена гемостаза (уровень активированного парциального тромбопластинового времени, продолжительность тромбинового времени), при этом данные изменения не носят выраженного характера.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Сарыг Сайлыкмаа Кызыл-Ооловна, Харрасов А.Ф. Гендерные особенности гемодинамических показателей и вариационной пульсометрии у студентов. Вестник Тувинского государственного университета. Естественные и сельскохозяйственные науки. 2017; 33 (2): 36–43.
2. Морякина С.В., Анзоров В.А. Динамика изменений числа тромбоцитов, тромбоцитарных индексов и СОЭ у студентов до и после сдачи экзамена. Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Сер. Естественные и технические науки. 2019; 6–2: 11–14.
3. Датиева Ф.С., Урумова Л.Т., Хетагурова Л.Г. Особенности микроциркуляции и системы гемостаза у студентов-медиков в период экзаменационного стресса. Вестник новых медицинских технологий. 2009; 16 (3): 84–87.
4. Рожкова Е.А., Турова Е.А., Рассулова М.А. Механизмы развития лимитирующих физическую работоспособность нарушений гемодинамики в звене микроциркуляции. Вестник спортивной науки. 2014; 3: 34–40.
5. Муравьев А.В., Михайлов П.В., Тихомирова И.А. Микроциркуляция и гемореология: точки взаимодействия. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2017; 16 (2): 90–100. DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-2-90-100>.
6. Чернова Е.В. Фактор Виллебранда. Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2018; 10 (4): 73–80. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810473-80>.
7. Кугаевская Е.В., Гуреева Т.А., Тимошенко О.С. Система активатора плазминогена урокиназного типа в норме и при жизнеугрожающих процессах (обзор). Общая реаниматология. 2018; 14 (6): 61–79. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-6-61-79>.
8. Жалылов А.С., Баландина А.Н., Купраш А.Д. Современные представления о системе фибринолиза и методах диагностики ее нарушений. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2017; 16 (1): 69–82. DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82>.
9. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2017; 147: 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
10. Мамонтова Н.В., Киричук В.Ф. Реологические свойства крови и их нарушения у больных ишемической болезнью сердца. Саратовский научно-медицинский журнал. 2007; 3 (1): 16–24.
11. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. Cardiovasc. J. Afr. 2012; 23 (4): 222–231.
12. Chang I. Endothelin-2 deficiency causes growth retardation, hypothermia, and emphysema in mice. J. Clin. Invest. 2013; 123 (6): 2643–2653.
13. Davenport A.P. Endothelin. Pharmacol. Rev. 2016; 68 (2): 357–418.
14. Hiyama T.Y. Endothelin-3 expression in the subfornical organ enhances the sensitivity of Na(x), the brain sodium-level sensor, to suppress salt intake. Cell. Metab. 2013; 17 (4): 507–519.
15. Murase D. Cooperation of endothelin-1 signaling with melanosomes plays a role in developing and/or maintaining human skin hyperpigmentation. Biol. Open. 2015; 4 (10): 1213–1221.

Поступила в редакцию 29.06.2021; принята 17.07.2021.

Авторский коллектив

Масляков Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры хирургических болезней, ФГБОУ ВО «Марийский государственный университет». 424000, Россия, г. Йошкар-Ола, пл. Ленина, 1; e-mail: maslyakov@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6652-9140>.

Павлова Ольга Николаевна – доктор биологических наук, доцент, заведующий кафедрой биомедицинской безопасности на транспорте, ФГБОУ ВО «Самарский государственный университет путей сообщения». 443058, Россия, г. Самара, ул. Свободы, 2В; e-mail: casiopeya13@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5334-9084>.

Федотова Наталья Николаевна – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин, частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз». 410012, Россия, г. Саратов, ул. Верхний рынок, 10; e-mail: fedotova.nat@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4225-3666>.

Фохт Юлия Владимировна – аспирант кафедры медико-биологических дисциплин, частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз». 410012, Россия, г. Саратов, ул. Верхний рынок, 10; e-mail: mail@reaviz.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4357-8668>.

Кириязи Татьяна Святославовна – кандидат биологических наук, заведующий кафедрой медико-биологических дисциплин, частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз». 410012, Россия, г. Саратов, ул. Верхний рынок, 10; e-mail: mail@reaviz.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-5560>.

Образец цитирования

Масляков В.В., Павлова О.Н., Федотова Н.Н., Фохт Ю.В., Кириязи Т.С. Некоторые показатели гемостаза у практически здоровых лиц молодого возраста в зависимости от пола. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 61–70. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-61-70.

GENDER-DEPENDENT HEMOSTASIS PROFILE IN APPARENTLY HEALTHY YOUNG PEOPLE

V.V. Maslyakov¹, O.N. Pavlova², N.N. Fedotova³, Yu.V. Fokht³, T.S. Kiriyaizi³

¹Mari State University, Yoshkar-Ola, Russia;

²Samara State Transport University, Samara, Russia;

³Medical University "Reaviz", Saratov, Russia

The objective of the study is to reveal the parameters of red blood cells, rheology, endothelin level, Willebrand factor, tPA-PAI-1 complex, antithrombin III, procoagulative mechanisms of the hemostatic system and fibrinogen in medical students in the process of learning, taking into account gender differences. Materials and Methods. We examined 100 relatively healthy people (50 men and 50 women who did not have any complaints, were not under regular medical check-up, and did not have any proven diagnoses). The absence of diseases was confirmed by medical documentation, since all study participants underwent an annual preventive examination for admission to study. The volunteers were 18–30 years old.

Results. Women had a higher endothelin level if compared with healthy men, which led to less powerful vasoconstriction and increased procoagulant blood activity. At the same time, higher levels of both procoagulant, anticoagulant and fibrinolytic blood activity were recorded. A significantly lower concentration of the tPA-PAI-1 complex and a change in the vWF index were also noted. In addition, relatively healthy women showed greater activity of VIIIa factor, higher resistance of Va factor to active protein C, and significantly higher fibrin content if compared with healthy men.

Key words: sex differences, rheology, endothelin level, Willebrand factor, tPA-PAI-1 complex, AT III, procoagulative mechanisms of the hemostatic system and fibrinogen.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Saryg Saylykmaa Kyzyl-Oolovna, Kharrasov A.F. Gendernye osobennosti gemodinamicheskikh pokazateley i variatsionnoy pul'sometrii u studentov [Gender characteristics of hemodynamic parameters and variation pulsometry in students]. *Vestnik Tuvinskogo gosudarstvennogo universiteta. Estestvennye i sel'skokhozyaystvennye nauki*. 2017; 33 (2): 36–43 (in Russian).

2. Moryakina S.V., Anzorov V.A. Dinamika izmeneniy chisla trombocitov, trombocitarnykh indeksov i SOE u studentov do i posle sdachi ekzamina [Dynamics of changes in the number of platelets, platelet indices and ESR in students before and after passing exams]. *Sovremennaya nauka: aktual'nye problemy teorii i praktiki. Ser. Estestvennye i tekhnicheskie nauki*. 2019; 6–2: 11–14 (in Russian).
3. Datieva F.S., Urumova L.T., Khetagurova L.G. Osobennosti mikrotsirkulyatsii i sistemy gemostaza u studentov-medikov v period ekzamenatsionnogo stressa [Characteristics of microcirculation and hemostatic system in medical students during examination stress]. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2009; 16 (3): 84–87 (in Russian).
4. Rozhkova E.A., Turova E.A., Rassulova M.A. Mekhanizmy razvitiya limitiruyushchikh fizicheskuyu rabotosposobnost' narusheniy gemodinamiki v zvene mikrotsirkulyatsii [Mechanisms of development of hemodynamic disorders limiting physical performance in the microcirculation link]. *Vestnik sportivnoy nauki*. 2014; 3: 34–40 (in Russian).
5. Murav'ev A.V., Mikhaylov P.V., Tikhomirova I.A. Mikrotsirkulyatsiya i gemoreologiya: tochki vzaimodeystviya [Microcirculation and hemorheology: Interaction points]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2017; 16 (2): 90–100. DOI: <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2017-16-2-90-100> (in Russian).
6. Chernova E.V. Faktor Villebranda [Willebrand factor]. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2018; 10 (4): 73–80. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov201810473-80> (in Russian).
7. Kugaevskaya E.V., Gureeva T.A., Timoshenko O.S. Sistema aktivatora plazminogena urokinaznogo tipa v norme i pri zhizneugrozhayushchikh protsessakh (obzor) [Urokinase-type plasminogen activator system in norm and in life-threatening processes (review)]. *Obshchaya reanimatologiya*. 2018; 14 (6): 61–79. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-6-61-79> (in Russian).
8. Zhalyalov A.S., Balandina A.N., Kuprash A.D. Sovremennye predstavleniya o sisteme fibrinoliza i metodakh diagnostiki ee narusheniy [Modern ideas about fibrinolysis system and methods for diagnosing its disorders]. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii*. 2017; 16 (1): 69–82. DOI: <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2017-16-1-69-82> (in Russian).
9. Cui N., Hu M., Khalil R.A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Prog. Mol. Biol. Transl. Sci.* 2017; 147: 1–73. DOI: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
10. Mamontova N.V., Kirichuk V.F. Reologicheskie svoystva krovi i ikh narusheniya u bol'nykh ishemicheskoy bolezn'yu serdtsa [Blood rheological properties and their disorders in patients with ischemic heart disease]. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2007; 3 (1): 16–24 (in Russian).
11. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis. *Cardiovasc. J. Afr.* 2012; 23 (4): 222–231.
12. Chang I. Endothelin-2 deficiency causes growth retardation, hypothermia, and emphysema in mice. *J. Clin. Invest.* 2013; 123 (6): 2643–2653.
13. Davenport A.P. Endothelin. *Pharmacol. Rev.* 2016; 68 (2): 357–418.
14. Hiyama T.Y. Endothelin-3 expression in the subfornical organ enhances the sensitivity of Na(x), the brain sodium-level sensor, to suppress salt intake. *Cell. Metab.* 2013; 17 (4): 507–519.
15. Murase D. Cooperation of endothelin-1 signaling with melanosomes plays a role in developing and/or maintaining human skin hyperpigmentation. *Biol. Open*. 2015; 4 (10): 1213–1221.

Received June 29, 2021; accepted July 17, 2021.

Information about the authors

Maslyakov Vladimir Vladimirovich, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Surgical Diseases, Mari State University. 424000, Russia, Yoshkar-Ola, Lenin Square, 1; e-mail: maslyakov@inbox.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6652-9140>.

Pavlova Ol'ga Nikolaevna, Doctor of Science (Biology), Associate Professor, Head of the Chair of Biomedical Safety in Transport, Samara State Transport University. 443058, Russia, Samara, Svobody St., 2B; e-mail: casiopeya13@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5334-9084>.

Fedotova Natal'ya Nikolaevna, Postgraduate Student, Chair of Biomedical Disciplines, Medical University "Reaviz". 410012, Russia, Saratov, Verkhniy Rynok St., 10; e-mail: fedotova.nat@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4225-3666>.

Fokht Yuliya Vladimirovna, Postgraduate Student, Chair of Biomedical Disciplines, Medical University "Reaviz". 410012, Russia, Saratov, Verkhniy Rynok St., 10; e-mail: mail@reaviz.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4357-8668>.

Kiryazi Tat'yana Svyatoslavovna, Candidate of Science (Biology), Head of the Chair of Biomedical Disciplines, Medical University "Reaviz". 410012, Russia, Saratov, Verkhniy Rynok St., 10; e-mail: mail@reaviz.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1180-5560>.

For citation

Maslyakov V.V., Pavlova O.N., Fedotova N.N., Fokht Yu.V., Kiriyazi T.S. Nekotorye pokazateli gemostaza u prakticheski zdorovykh lits molodogo vozrasta v zavisimosti ot pola [Gender-dependent hemostasis profile in apparently healthy young people]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskyy zhurnal*. 2021; 3: 61–70. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-61-70 (in Russian).

УДК 616.596-002.828

DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-71-78

ГЕПАТОТОКСИЧНОСТЬ АНТИМИКОТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ КАК ФАКТОР, ОГРАНИЧИВАЮЩИЙ ЛЕЧЕНИЕ ОНИХОМИКОЗОВ У ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТЬЮ К УГЛЕВОДАМ

И.Ю. Ермолаева, А.С. Нестеров

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Эффективная терапия больных онихомикозом представляет собой сложную задачу. Трудности лечения обусловлены наличием генетически детерминированной устойчивости микромицетов к препаратам и приобретенной резистентностью. При тотальном или множественном поражении ногтевых пластин проводится терапия системными антимикотическими препаратами. Важным фактором, способствующим развитию онихомикоза, является нарушение кровоснабжения конечностей, что может быть обусловлено сахарным диабетом. Однако актуальность проблемы становится еще более очевидной, если принять во внимание данные, свидетельствующие о том, что, наряду с официально зарегистрированными случаями сахарного диабета 2 типа, у значительной части населения диагноз не установлен и наблюдается нарушенная толерантность к глюкозе. Проблема гепатотоксичности системных антимикотиков известна, однако особенности этих изменений у больных онихомикозами с нарушенной толерантностью к углеводам остаются малоизученными.

Целью нашей работы явилось проведение сравнительного анализа изменения биохимических показателей крови у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам и пациентов без сопутствующей патологии при лечении системными антимикотическими препаратами.

Материалы и методы. В течение трех месяцев терапии пероральными противогрибковыми препаратами у 98 пациентов с онихомикозами были исследованы основные биохимические показатели крови.

Результаты. Установлено, что на фоне терапии антимикотическими препаратами у всех пациентов наблюдалось статистически значимое повышение печеночных проб: АСТ, АЛТ, билирубина, холестерина, а у некоторых пациентов отмечалось незначительное повышение мочевины и щелочной фосфатазы.

Выводы. Выявленные изменения состояния гепатобилиарной системы, которая подвергается выраженной нагрузке при нарушении углеводного обмена и применении системных антимикотических препаратов, позволяют разработать алгоритм диагностики и терапии онихомикозов у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам.

Ключевые слова: онихомикоз, нарушение толерантности к глюкозе, печеночные пробы.

Введение. Онихомикоз остается одним из наиболее распространенных заболеваний в практике современного дерматовенеролога [1–4]. Различные международные исследования показали, что онихомикозам и микозам стоп принадлежит по крайней мере три четверти от всех регистрируемых форм дерматофитий [5–8]. Онихомикозы, как правило, регистрируются чаще, несмотря на то что протекают совместно с микозами стоп, гладкой кожи и кистей [9, 10].

Представляется несомненным, что онихомикозы – наиболее стойкий резервуар дерматофитной инфекции в силу трудностей их

лечения и частых рецидивов [11–13]. Распространенность онихомикозов остается высокой, ими поражаются все слои населения [12]. Наиболее высокая частота встречаемости наблюдается у пожилых лиц: она неуклонно возрастает с 50-летнего возраста [13].

Современный больной онихомикозом, как правило, имеет один, а зачастую несколько сопутствующих диагнозов. Это вынуждает врача при лечении дерматомикозов, и тем более онихомикозов, когда требуется длительное назначение системных антимикотиков, принимать в расчет сопутствующие заболевания [15, 16].

Важным фактором, способствующим развитию онихомикоза, является нарушение кровоснабжения конечностей, что может быть обусловлено сердечной недостаточностью, облитерирующим эндартериитом, варикозным расширением вен, сахарным диабетом (СД) [15, 16]. По данным отечественных и зарубежных авторов, при СД распространенность онихомикозов возрастает в 3 раза [17].

Актуальность проблемы становится еще более очевидной, если принять во внимание данные, которые свидетельствуют о том, что, наряду с официально зарегистрированными случаями СД 2 типа, у значительной части населения диагноз не установлен и наблюдается нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) или нарушение гликемии натощак (НГН), но эти пациенты также имеют высокий риск неблагоприятных клинических исходов [18].

В результате проведения в 2017 г. первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION были получены образцы крови 26 620 участников. В 5,4 % случаев был установлен диагноз СД2 (ранее диагностированный – в 2,5 %; ранее не диагностированный – в 2,9 % случаев). При этом у 19,3 % участников исследования был диагностирован предиабет [19].

Диагноз СД2 устанавливался на основании анализа уровня гликированного гемоглобина (HbA1c): >6,5 % – сахарный диабет; 5,7–6,5 % – предиабет [6]. Согласно техническому отчету ВОЗ, в понятие предиабета, или ранних нарушений углеводного обмена, входят НТГ и НГН. По данным эпидемиологических исследований, в мире 314 млн чел. имеют предиабет (8–14 % во взрослой популяции), через 20 лет их число увеличится в 1,5 раза и составит около 500 млн чел. [16–19].

В настоящее время у врача-дерматовенеролога имеется широкий выбор противогрибковых препаратов системного и наружного действия в различных лекарственных формах (мази, кремы, растворы, лаки, пудра) [15–17]. Однако проблема лечения больных онихомикозом по-прежнему остается актуальной, так как нередко наблюдаются рецидивы заболевания, что может быть связано и с недостаточной продолжительностью курса терапии, ко-

торая часто ограничена в связи с гепатотоксическим действием противогрибковых препаратов, особенно у пациентов с сопутствующей патологией [1–6].

Цель исследования. Проведение сравнительного анализа изменения биохимических показателей крови у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам и пациентов без сопутствующей патологии при лечении системными антимикотическими препаратами.

Материалы и методы. Под наблюдением в ГУЗ ОККВД г. Ульяновска находилось 98 пациентов с диагнозом «онихомикоз», возраст которых составлял от 27 до 65 лет. В отношении обследованных были соблюдены этические нормы.

В группу обследованных включались пациенты (n=58), у которых на этапе сбора анамнеза были выявлены один или несколько признаков нарушения углеводного обмена (избыточная масса тела, кожный зуд, кандидоз, высокий уровень глюкозы в одном из исследований в анамнезе, жажда, упадок сил, сонливость, полиурия). Эти пациенты были обследованы у эндокринолога с проведением теста на НТГ с глюкозной нагрузкой и определением уровня HbA1c, который является интегральным показателем гликемии за последние 2–3 мес.

В результате проведения первого теста с глюкозной нагрузкой обследуемые были разделены на три группы (табл. 1).

Пациенты, которым был выставлен диагноз СД, исключались из дальнейшего обследования. Остальным проводился повторный тест на НТГ через неделю (были даны рекомендации по питанию), который не подтвердил наличие НТГ еще у 3 чел.

В результате двукратного обследования пациентов на НТГ была сформирована группа из 35 чел. с диагнозом «предиабет», которым для подтверждения нарушений углеводного обмена было проведено обследование на HbA1c.

Также у всех пациентов с НТГ изучалась этиология онихомикозов (посев на селективную питательную среду Сабуро) с определением чувствительности к противогрибковым препаратам.

Таблица 1
Table 1Содержание глюкозы к крови обследуемых пациентов, ммоль/л
Blood glucose level in the examined patients, mmol/l

Показатель Parameter	Нормальные показатели (n=15) Norm (n=15)	Нарушенная толерантность к глюкозе (n=38) Impaired glucose tolerance (n=38)	Сахарный диабет (n=5) Diabetes mellitus (n=5)
Глюкоза капиллярной крови натощак, ммоль/л Fasting capillary blood glucose, mmol/l	<5,5	<6,1	>6,1
Глюкоза капиллярной крови через два часа после еды, ммоль/л Capillary blood glucose (two hours after eating), mmol/l	<7,8	7,9–11,1	>11,1

В результате анализа бактериальных посевов у пациентов с НТГ грибы-дерматофиты выявлены только в 54,3 % случаев. Отмечено значительное увеличение частоты встречаемости недерматофитных микромицетов (45,7 % случаев). Установлено, что у большинства обследуемых онихомикозы вызваны чувствительными к тербинафину микроорганизмами.

Из анамнестических данных было выявлено, что 17 чел. ранее проходили лечение системными препаратами по поводу грибкового поражения ногтевых пластин, но оно оказалось безуспешным, 12 чел. ранее не лечились, и только у 6 пациентов был опыт успешного излечения в анамнезе, но через несколько лет наблюдался рецидив онихомикоза.

С целью изучения влияния системных антимикотических средств на основные биохимические показатели крови у пациентов с НТГ исследование проводилось до лечения, через 1, 2 и 3 мес. после начала приема системного антимикотического препарата тербинафина в дозировке 250 мг 1 раз в сутки внутрь. Группой сравнения являлись пациенты с онихомикозом, получающие тот же системный антимикотический препарат в дозировке 250 мг в сутки внутрь, и нормальным уровнем сахара в крови.

Результаты. В результате первичного биохимического исследования крови из груп-

пы обследования были исключены 6 чел., у которых один или несколько показателей печеночных проб превышали референсные значения (билирубин >21 мкмоль/л, АСТ, АЛТ >31 ед./л). Эти пациенты были направлены на консультацию к терапевту для дальнейшего обследования.

У 29 чел. (16 мужчин и 13 женщин в возрасте от 40 до 55 лет) основные биохимические показатели находились в пределах нормы. Этим пациентам были назначены наружные и пероральные антимикотические препараты с учетом выявленной чувствительности.

Через месяц всем пациентам было проведено повторное биохимическое исследование венозной крови. В результате у 11 чел. (3 женщины и 8 мужчин) выявлено незначительное увеличение уровней АЛТ и АСТ, остальные показатели были незначительно изменены, но находились в пределах нормы.

Исследование, проведенное через два месяца после начала лечения, показало значительное ухудшение биохимических показателей: прослеживалась тенденция к росту АСТ, АЛТ, общего билирубина и холестерина (у 15 мужчин и 7 женщин), при этом остальные показатели приблизились к верхней границе нормы. Два пациента были исключены из исследования по причине высокого поднятия показателей АСТ, АЛТ: >70 ед./л. В контрольной группе таких изменений не наблюдалось.

На основании полученных данных все пациенты основной группы были направлены на консультацию к терапевту для исключения сопутствующей патологии гепатобилиарной системы. Им проводилось ультразвуковое обследование печени, исследование маркеров гепатитов и развернутый биохимический анализ крови. Сопутствующей патологии гепатобилиарной системы выявлено не было.

Исследование основных биохимических показателей крови, проведенное после трех месяцев терапии пероральными противогриб-

ковыми препаратами, показало стойкое повышение уровней АСТ, АЛТ, билирубина, холестерина и у некоторых пациентов – незначительное повышение мочевины и щелочной фосфатазы.

В группе контроля после трехмесячного применения пероральных антимикотических препаратов отмечалось незначительное превышение АСТ, АЛТ у 5 пациентов. Остальные показатели находились в пределах нормы.

Динамика биохимических показателей крови у пациентов с НТГ представлена на рис. 1–3.

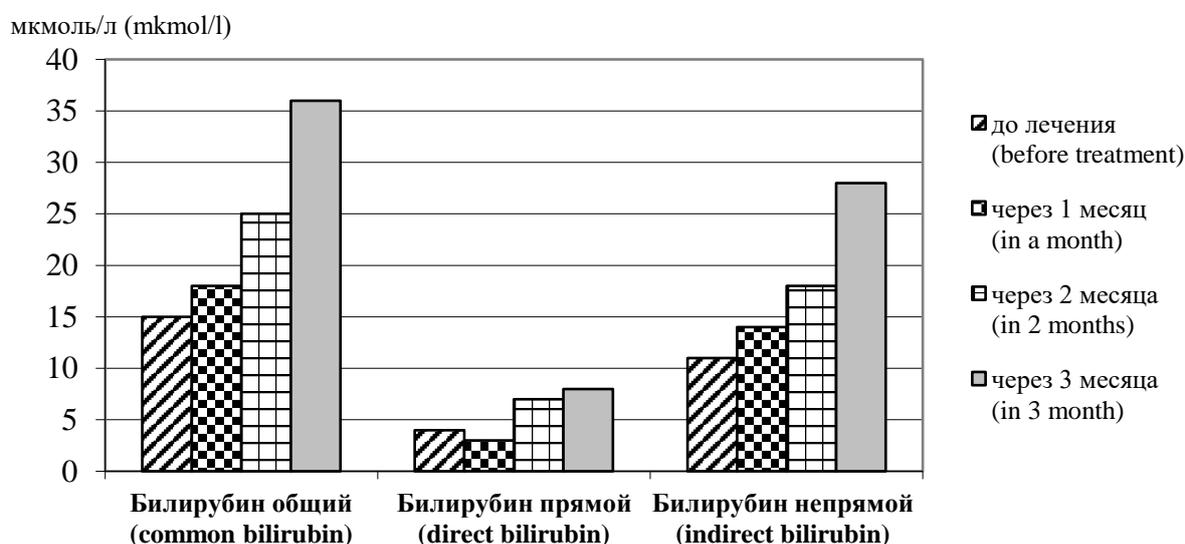


Рис. 1. Средние значения показателей билирубина у пациентов с онихомикозом и нарушением толерантности к глюкозе

Fig. 1. Average values of bilirubin in patients with onychomycosis and impaired glucose tolerance

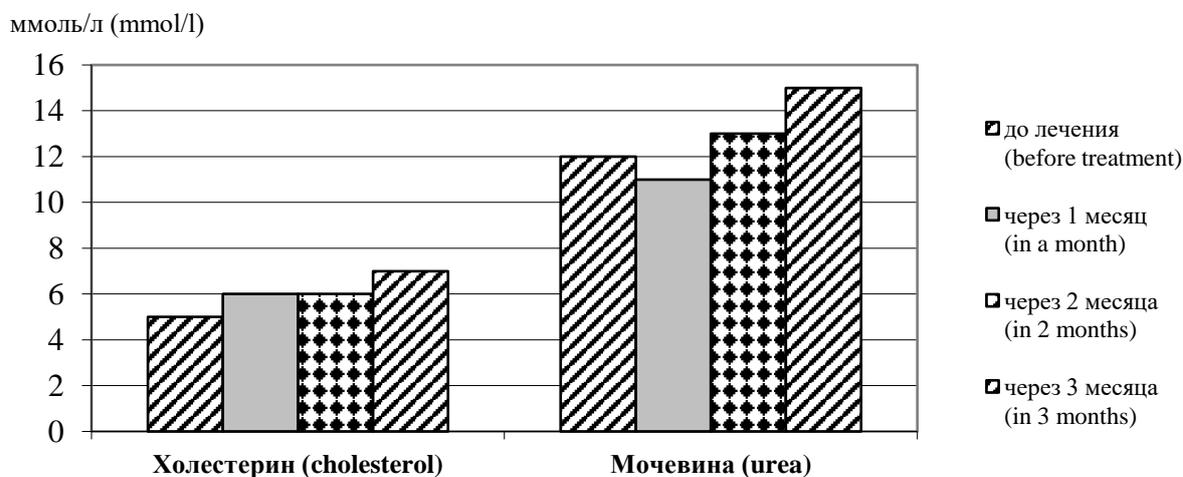


Рис. 2. Средние значения показателей холестерина и мочевины у пациентов с онихомикозом и нарушением толерантности к глюкозе

Fig. 2. Average values of cholesterol and urea in patients with onychomycosis and impaired glucose tolerance

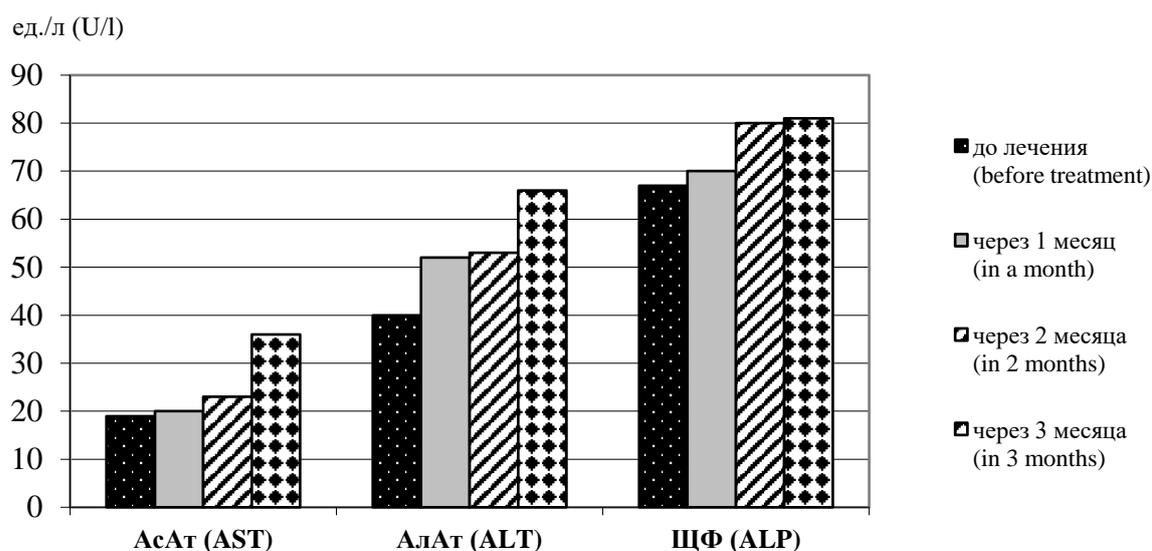


Рис. 3. Средние значения показателей ALT, AST и щелочной фосфатазы у пациентов с онихомикозом и нарушением толерантности к глюкозе

Fig. 3. Average values of ALT, AST and ALP in patients with onychomycosis and impaired glucose tolerance

По данным трехкратного обследования в течение 3 мес. лечения антимикотическими препаратами было установлено статистически значимое повышение печеночных проб у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе ($p \leq 0,05$).

Заключение. Таким образом, изменение

состояния гепатобилиарной системы при применении системных антимикотических препаратов у пациентов с нарушением углеводного обмена ограничивает использование системных антимикотиков у этой категории больных. Данные наблюдения требуют дальнейшего тщательного изучения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Васенова В.Ю., Бутов Ю.С. Современные возможности терапии онихомикозов. Российский медицинский журнал. 2016; 10: 623–627.
2. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции: руководство для врачей. Москва: ООО «Бином-пресс»; 2003. 440.
3. Sone H., Mizuno S., Fujii H., Yoshimura Y., Yamasaki Y., Ishibashi S. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. Diabetes Care. 2005; 28 (6): 1463.
4. Цыкин А.А., Ломоносов К.М. Онихомикоз: этиология, диагностика, клиника и лечение. Российский медицинский журнал. 2007; 19: 1371.
5. Singal A., Khanna D. Onychomycosis: Diagnosis and management. Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2011; 77 (6): 659.
6. Баткаев Е.А., Мальгинова Л.В., Баткаева Н.В. Онихомикоз: оптимизация комплексной терапии включением кератолитического препарата «Уродерм». Москва; 2016. URL: <https://retinoids.ru/pub/articles/onihomikoz-optimizatsiya-kompleksnoi-terapii-vklucheniem-keratolicheskogo-preparata-uroderm> (дата обращения: 13.03.2018).
7. Белоусова Т.А. Онихомикозы: особенности современного течения и рациональные терапевтические решения. Российский медицинский журнал. 2007; 19: 1383.
8. Dunstan D.W., Zimmet P.Z., Welborn T.A. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian diabetes, obesity and lifestyle study. Diabetes. 2002; 25: 829–834.

9. Мамедов М.Н. Нарушение толерантности к глюкозе: кто и как должен лечить? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. Москва; 2005. URL: <http://roscardio.ru/flash/ktpi/62005/Mamedov.CVTP6-2005.P1.pdf> (дата обращения: 16.03.2018).
10. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Метформин – единственный бигуанид с широким спектром действий, рекомендованный IDF как препарат первого ряда выбора. Российский медицинский журнал. 2006; 27: 1991–1992.
11. Потешкина Н.Г., Мирина Е.Ю. Коррекция нарушений обмена веществ при сахарном диабете 2 типа. Российский медицинский журнал. 2010; 9: 608–609.
12. Ушаков Р.В., Царев В.Н. Антибактериальная терапия гнойно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области и шеи. Антибиотики и химиотерапия. 1991; 37 (5): 10–12.
13. Царев В.Н., Гасанов М.Т., Чувилкин В.Н. Сравнительное изучение противогрибковой активности орунгала и ламизила in vitro (кассетный метод). Российский журнал кожных и венерических болезней. 2000; 1: 48–50.
14. Шеклаков Н.Д. Болезни ногтей. М.: Медицина; 1975.
15. Spravchikov N., Sizyakov G., Gartsbein M., Accili D., Tennenbaum T. Glucose effects on skin keratinocytes implications for diabetes skin complications. Diabetes. 2001; 50 (7): 1627–1635.
16. Яковлев А.Б. Эпидемиология микозов в различных профессиональных группах и новые методы их лечения и профилактики: дис. ... канд. мед. наук. М.; 1994.
17. Сергеев А.Ю. Опыт изучения онихомикозов, подходы к их терапии и профилактике. Российский медицинский журнал. 2001; 11: 461–462.
18. Sigurgeirsson B. Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2010; 24 (6): 679–684.
19. Shear N.H. Review: oral antifungal therapy has low risk for adverse events in superficial dermatophytosis and onychomycosis. ACP Journal Club. 2008; 148 (1): 14.

Поступила в редакцию 19.03.2021; принята 22.06.2021.

Авторский коллектив

Ермолаева Ирина Юрьевна – врач-дерматовенеролог, ГУЗ «Областной клинический кожно-венерологический диспансер»; ассистент кафедры организации здравоохранения и общественного здоровья, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: ulkvd9@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6276-7440>.

Нестеров Алексей Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом кожных и венерических болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: nesterov-alex@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

Образец цитирования

Ермолаева И.Ю., Нестеров А.С. Гепатотоксичность антимикотических препаратов как фактор, ограничивающий лечение онихомикозов у пациентов с нарушенной толерантностью к углеводам. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 71–78. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-71-78.

HEPATOTOXICITY OF ANTIMYCOTICS AS A FACTOR LIMITING ONYCHOMYCOSIS TREATMENT IN PATIENTS WITH IMPAIRED CARBOHYDRATE TOLERANCE

I.Yu. Ermolaeva, A.S. Nesterov

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Effective therapy of patients with onychomycosis is a real challenge. Difficulties in treatment are caused by genetically determined resistance of micromycetes to drugs and acquired resistance. Antifungal therapy is used to treat multiple lesions of the nail plates. An important factor contributing to onychomycosis is extremity devascularization, which may be caused by diabetes mellitus. However, the problem becomes even

more urgent if we take into account the fact that, along with officially registered type 2 diabetes mellitus, in a significant part of the population the diagnosis is undetermined, while many people have impaired glucose tolerance. Systemic antimycotics are known to be toxicants, however, the changes in patients with onychomycosis and impaired carbohydrate tolerance remain poorly understood.

The purpose of our study was to compare the changes in blood chemistry value in patients with impaired carbohydrate tolerance and patients without concomitant pathology during systemic antifungal therapy.

Materials and Methods. Within three months of therapy with oral antifungal drugs, 98 patients with onychomycosis were examined at Ulyanovsk Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Clinic for basic blood chemistry values.

Results. It was found that during antifungal therapy, all patients demonstrated a statistically significant increase in liver function tests: AST, ALT, bilirubin, cholesterol, and some patients had a slightly elevated urea and alkaline phosphatase levels.

Conclusion. The revealed changes in the hepatobiliary system, which is subjected to a pronounced load in case of impaired carbohydrate metabolism and systemic antimycotic therapy, will help to create an algorithm for onychomycosis diagnosis and treatment in patients with impaired carbohydrate tolerance.

Key words: onychomycosis, impaired glucose tolerance, liver function tests.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Vasenova V.Yu., Butov Yu.S. Sovremennye vozmozhnosti terapii onikhomikozov [Modern possibilities of onychomycosis therapy]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2016; 10: 623–627 (in Russian).
2. Sergeev A.Yu., Sergeev Yu.V. *Gribkovye infektsii: rukovodstvo dlya vrachey* [Fungal Infections: Physicians Guide]. Moscow: OOO «Binom-press»; 2003. 440 (in Russian).
3. Sone H., Mizuno S., Fujii H., Yoshimura Y., Yamasaki Y., Ishibashi S. Is the diagnosis of metabolic syndrome useful for predicting cardiovascular disease in asian diabetic patients? Analysis from the Japan Diabetes Complications Study. *Diabetes Care*. 2005; 28 (6): 1463.
4. Tsykin A.A., Lomonosov K.M. Onikhomikoz: etiologiya, diagnostika, klinika i lechenie [Onychomycosis: Etiology, diagnosis, clinical picture and treatment]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 19: 1371 (in Russian).
5. Singal A., Khanna D. Onychomycosis: Diagnosis and management. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2011; 77 (6): 659.
6. Batkaev E.A., Mal'ginova L.V., Batkaeva N.V. *Onikhomikoz: optimizatsiya kompleksnoy terapii vklyucheniem keratoliticheskogo preparata «Uroderm»* [Onychomycosis: Optimization of complex therapy with keratolytic drug "Uroderm"]. Moscow; 2016. Available at: <https://retinoids.ru/pub/articles/onihomikoz-optimizatsiya-kompleksnoi-terapii-vklucheniem-keratoliticheskogo-preparata-uroderm> (accessed: March 13, 2018) (in Russian).
7. Belousova T.A. Onikhomikozy: osobennosti sovremennogo techeniya i ratsional'nye terapevticheskie resheniya [Onychomycosis: Characteristics of disease progress and rational therapies]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 19: 1383 (in Russian).
8. Dunstan D.W., Zimmet P.Z., Welborn T.A. The rising prevalence of diabetes and impaired glucose tolerance. The Australian diabetes, obesity and lifestyle study. *Diabetes*. 2002; 25: 829–834.
9. Mamedov M.N. *Narushenie tolerantnosti k glyukoze: kto i kak dolzhen lechit'?* *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Glucose tolerance: Who should treat and how? Cardiovascular therapy and prevention]. Moscow; 2005. Available at: <http://roscardio.ru/flash/ktpi/62005/Mamedov.CVTP6-2005.P1.pdf> (accessed: March 16, 2018) (in Russian).
10. Mkrtumyan A.M., Biryukova E.V. Metformin – edinstvennyy biguanid s shirokim spektrom deystviy, rekomendovannyi IDF kak preparat pervogo ryada vybora [Metformin as the only broad-spectrum biguanide recommended by the IDF as the first-line drug]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2006; 27: 1991–1992 (in Russian).
11. Poteshkina N.G., Mirina E.Yu. Korrektsiya narusheniy obmena veshchestv pri sakharnom diabete 2 tipa [Treatment of metabolic disorders in type 2 diabetes mellitus]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2010; 9: 608–609 (in Russian).
12. Ushakov R.V., Tsarev V.N. Antibakterial'naya terapiya gnoyno-vospalitel'nykh zabolovaniy chelyustno-litsevoy oblasti i shei [Antibacterial therapy of pyoinflammatory diseases of maxillofacial region and neck]. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 1991; 37 (5): 10–12 (in Russian).

13. Tsarev V.N., Gasanov M.T., Chuvilkin V.N. Sravnitel'noe izuchenie protivogribkovoy aktivnosti orungal i lamizila in vitro (kassetnyy metod) [Comparative study of antifungal activity of orungal and lamisil in vitro (cassette method)]. *Rossiyskiy zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney*. 2000; 1: 48–50 (in Russian).
14. Sheklakov N.D. *Bolezni nogtey* [Nail diseases]. Moscow: Meditsina; 1975 (in Russian).
15. Spravchikov N., Sizyakov G., Gartsbein M., Accili D., Tennenbaum T. Glucose effects on skin keratinocytes implications for diabetes skin complications. *Diabetes*. 2001; 50 (7): 1627–1635.
16. Yakovlev A.B. *Epidemiologiya mikozy v razlichnykh professional'nykh gruppakh i novye metody ikh lecheniya i profilaktiki* [Epidemiology of mycoses in various professional groups, new methods of treatment and prevention]: dis. ... kand. med. nauk. Moscow; 1994 (in Russian).
17. Sergeev A.Yu. Opyt izucheniya onikhomikozov, podkhody k ikh terapii i profilaktike [Study of onychomycosis: Therapy and prevention]. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2001; 11: 461–462 (in Russian).
18. Sigurgeirsson B. Prognostic factors for cure following treatment of onychomycosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010; 24 (6): 679–684.
19. Shear N.H. Review: oral antifungal therapy has low risk for adverse events in superficial dermatophytosis and onychomycosis. *ACP Journal Club*. 2008; 148 (1): 14.

Received March 19, 2021; accepted June 22, 2021.

Information about the authors

Ermolaeva Irina Yur'evna, STD and Skin Specialist, Regional Clinical Skin and Venereal Diseases Clinic; Teaching Assistant, Chair of Health Care Organization and Public Health, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: ulkvd9@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6276-7440>.

Nesterov Aleksey Sergeevich, Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of the Course of Skin and Venereal Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: nesterov-alex@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9844-3237>.

For citation

Ermolaeva I.Yu., Nesterov A.S. Gepatotoksichnost' antimikoticheskikh preparatov kak faktor, ogranichivayushchiy lechenie onikhomikozov u patsientov s narushennoy tolerantnost'yu k uglevodam [Hepatotoxicity of antimycotics as a factor limiting onychomycosis treatment in patients with impaired carbohydrate tolerance]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2021; 3: 71–78. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-71-78 (in Russian).

УДК 616-009.11

DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-79-88

СИНДРОМ ЛЬЮИСА – САМНЕРА: АНАЛИЗ СЛУЧАЕВ АТИПИЧНОГО ДЕБЮТА С ПЕРВИЧНОГО АСИММЕТРИЧНОГО ПОРАЖЕНИЯ НЕРВОВ НОГ

А.С. Ризванова, Е.А. Мельник, Д.А. Гришина, Н.А. Супонева

ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва, Россия

Синдром Льюиса – Самнера является наиболее частой атипичной формой хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии (ХВДП). У большинства больных заболевание носит медленно прогрессирующий характер, что является одним из факторов увеличения сроков постановки верного диагноза. Своевременную диагностику в ряде случаев затрудняет и нехарактерное первичное поражение нервов ног у пациентов с синдромом Льюиса – Самнера, для которых типичной клинической картиной является верхний вялый дистальный парапарез.

Цель исследования: определить частоту встречаемости синдрома Льюиса – Самнера (СЛС), дебютирующего с поражения нервов ног; охарактеризовать клинические и параклинические особенности больных с данным синдромом.

Материалы и методы. Проанализированы клинические данные, результаты стимуляционной электронной миографии и ультразвукового исследования периферических нервов 36 пациентов с СЛС. Результаты. Установлен высокий процент (44 %) встречаемости пациентов с СЛС с дебютом с поражения нервов ног. Однако специфические, характерные для ХВДП, изменения при нейрофизиологическом и сонографическом исследовании нервов ног не выявлены. Изменения, типичные для дизиммунной нейропатии, верифицированы только при исследовании клинически интактных длинных нервов рук.

Выводы. В случаях асимметричной нейропатии нижних конечностей идиопатического генеза следует иметь настороженность в отношении СЛС и, даже несмотря на наличие симптоматики только в нижних конечностях, обследовать периферические нервы рук.

Ключевые слова: хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, синдром Льюиса – Самнера, атипичная форма.

Введение. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия (ХВДП) представляет собой гетерогенную группу приобретенных нейропатий дизиммунного генеза, среди которых выделяют типичные и атипичные формы заболевания [1–3]. Наиболее распространенной атипичной формой ХВДП является асимметричная мультифокальная сенсомоторная демиелинизирующая полинейропатия, или синдром Льюиса – Самнера (СЛС) [3].

Впервые клинический портрет и положительный эффект от терапии глюкокортикостероидами при данном заболевании описаны в 1982 г. R. Lewis et al. [4]. В основе клинических проявлений СЛС лежит симптомокомплекс верхнего, преимущественно дистального, вялого асимметричного парапареза с развитием сенсорных и моторных нарушений в

руках, мышечных гипотрофий мышц предплечий и кистей, сухожильной гипоаревлексии. У подавляющего большинства больных заболевание дебютирует с поражения нервов рук, лишь в 18 % случаев – с поражения длинных нервов ног с развитием нижнего пара- или монопареза [5]. Течение заболевания чаще носит медленно прогрессирующий характер без выраженных обострений, характерных для ХВДП. У ряда пациентов отмечается доброкачественное течение – прогрессирование симптоматики без развития значимой инвалидизации и необходимости проведения патогенетической терапии на протяжении нескольких лет и даже десятилетий [6–9]. Электрофизиологическая картина при СЛС также имеет ряд особенностей, отличающих данную форму от типичной ХВДП и связанных в первую очередь с отсутствием признаков диффузного демие-

линизирующего процесса, наличием мультифокальных изменений в виде блоков проведения возбуждения по моторным нервным волокнам. Подобные клиничко-нейрофизиологические особенности, по всей видимости, отражают превалирование клеточных механизмов аутоиммунной реакции в патогенезе СЛС над гуморальными [10, 11]. Учитывая известные трудности в своевременной диагностике типичной формы ХВДП, выявление пациентов с СЛС с отличными от типичной формы проявлениями может являться еще более непростой задачей [12, 13].

Цель исследования. Определить частоту встречаемости синдрома Льюиса – Самнера, дебютирующего с поражения нервов ног; охарактеризовать клинические и параклинические особенности больных с данным синдромом.

Материалы и методы. В работу были включены 36 пациентов с диагнозом «синдром Льюиса – Самнера», установленным в соответствии с критериями EFNS/PNS, 2010. Всем больным проводился неврологический осмотр, оценка степени инвалидизации по шкалам INCAT и I-RODS, лабораторные исследования для исключения иных причин нейропатии, в ряде случаев – люмбальная пункция и МРТ плечевых сплетений. Стимуляционная электронейромиография осуществлялась с двух сторон в следующем объеме: исследованы моторные порции *n.n. medianus, ulnaris* (включая стимуляцию в точке Эрба), *n.n. peroneus* и *tibialis*; антидромным методом исследованы чувствительные порции *n.n. medianus, ulnaris*, а также *n.n. peroneus superficialis* и *suralis*. Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование периферических нервов по протоколу UPSS (Ultrasound pattern sum score, A. Grimm, 2018) с оценкой площади поперечного сечения и интраневральных изменений нервов в точках исследования [14, 15].

Результаты. Средний возраст дебюта заболевания среди всех больных составил 50 [26; 68] лет. В половом соотношении преобладали мужчины (27 чел.) (табл. 1). У 44 % пациентов (16 чел.) дебют болезни связан с поражением нервов ног. У 12 чел. на момент исследования симптоматика в руках присоединилась за период от 2 мес. до 5 лет от начала заболевания. В 11 % случаев (4 чел.) симптоматика проявлялась только в ногах: у 2 пациентов – асимметричным вялым нижним парезом, у 2 – исключительно сенсорными нарушениями в ногах, при этом длительность заболевания составляла от 3 до 12 лет. Пациенты с клинической картиной изолированных сенсорных нарушений были расценены как больные с СЛС ввиду наличия при ЭНМГ характерных асимметричных мультифокальных изменений двигательных нервов первично демиелинизирующего характера.

Средний срок постановки диагноза в случае дебюта с поражения нервов рук составил 3 [1; 11] года, в случае дебюта с поражения нервов ног – 3,5 [1; 12] года.

По данным электронейромиографии (табл. 2) характерные демиелинизирующие изменения при исследовании моторных нервных волокон были выявлены только при исследовании нервов рук, тогда как изолированное исследование нервов ног было мало информативным и не удовлетворяло нейрофизиологическим критериям ХВДП EFNS/PNS, 2010 [1].

В табл. 3 представлены результаты УЗИ периферических нервов пациентов, включенных в исследование. Увеличение площади поперечного сечения (ППС) в большинстве случаев выявлялось в срединных отделах локтевого и срединного нервов, что согласуется с наблюдениями зарубежных коллег [16]. При этом сонографическое исследование нервов ног выявило нормальное значение ППС у большинства больных и было неинформативно.

Таблица 1

Table 1

Клиническая характеристика больных

Patients' clinical profile

Характеристики Characteristics	Пациенты с СЛС, дебют с рук (n=20) Patients with LSS, upper-limb onset (n=20)	Пациенты с СЛС, дебют с ног (n=16) Patients with LSS, lower-limb onset (n=16)
Распределение по полу Gender	70 % мужчин (14/20) Males, 70 % (14/20)	81 % мужчин (13/16) Males, 81 % (13/16)
Средний возраст, лет Mean age, years old	52 [30; 64]	49 [26; 68]
Средний срок постановки диагноза, лет Average time of diagnosis, years	3 [1; 11]	3,5 [1; 12]
Средний балл INCAT на момент включения в исследование (0 – норма, 5 – грубые нарушения) Average INCAT score at study entry (0 – norm, 5 – severe disability)	2,5 [1; 4]	2 [0; 6]
Средний балл IRODS на момент включения в исследование (максимальный балл – 48, минимальный – 0) Average IRODS score at study entry (0 – minimal score, 48 – maximal score)	44 [16; 48]	41 [18; 48]

Таблица 2

Table 2

Нейрофизиологические характеристики больных

Neurophysiological characteristics of patients

Параметры ЭНМГ (оценка с наиболее пораженной стороны) Electroneuromyography (examination from the most affected side)	Пациенты с СЛС, дебют с рук (n=20) Patients with LSS, upper-limb onset (n=20)	Пациенты с СЛС, дебют с ног (n=16) Patients with LSS, lower-limb onset (n=16)
Срединный нерв, отведение с m.APB Median nerve, m.APB		
Отсутствие М-ответа с m.APB No M-response	0	0
Латентность дистального М-ответа, мс (N<3,5) Distal latency, ms (N<3,5)	3,94 [2,48; 7,12]	3,73 [2,12; 5,62]

Параметры ЭНМГ (оценка с наиболее пораженной стороны) Electroneuromyography (examination from the most affected side)	Пациенты с СЛС, дебют с рук (n=20) Patients with LSS, upper-limb onset (n=20)	Пациенты с СЛС, дебют с ног (n=16) Patients with LSS, lower-limb onset (n=16)
Амплитуда дистального М-ответа, мВ (N>5) Amplitude of distal M-response, mV (N>5)	4,45 [0,27; 8,7]	5,5 [2,1; 9,4]
СРВм на предплечье, м/с (N>50) Nerve conduction velocity, forearm, m/s (N>50)	40 [17,7; 60]	46,5 [23; 53]
Минимальная латентность F-волны, мс (N<35) Minimal latency of F-wave, ms (N<35)	29 [21; 52,8]	32 [24; 63]
Определенный блок проведения (падение амплитуды проксимального М-ответа относительно дистального на 50 %) Conduction block (50 %)	на предплечье – 40 % на плече – 10 % в точке Эрба – 40 % нет – 10 % forearm – 40 % arm – 10 % Erb's point – 40 % no block – 10 %	на предплечье – 44 % на плече – 0 % в точке Эрба – 25 % нет – 31 % forearm – 44 % arm – 0 % Erb's point – 25 % no block – 31 %
Локтевой нерв, отведение с m.ADM Ulnar nerve, m.ADM		
Отсутствие М-ответа с m.ADM No M-response	0	0
Латентность дистального М-ответа, мс (N<3,0) Distal latency, ms (N<3,0)	3,1 [1,58; 4,2]	3,15 [1,75; 4,88]
Амплитуда дистального М-ответа, мВ (N>6) Amplitude of distal M-response, mV (N>6)	5,65 [0,58; 9,1]	5,9 [0,6; 10,6]
СРВм на предплечье, м/с (N>50) Nerve conduction velocity, forearm, m/s (N>50)	41,2 [19; 54]	45,5 [23; 59]
Минимальная латентность F-волны, мс (N<35) Minimal latency of F-wave, ms (N<35)	30 [17; 55,3]	31 [25; 77]
Определенный блок проведения (падение амплитуды проксимального М-ответа относительно дистального на 50 %) Conduction block (50 %)	на предплечье – 50 % на плече – 10 % в точке Эрба – 25 % нет – 15 % forearm – 50 % arm – 10 % Erb's point – 25 % no block – 15 %	на предплечье – 62 % на плече – 0 % в точке Эрба – 25 % нет – 13 % forearm – 62 % arm – 0 % Erb's point – 25 % no block – 13 %

Параметры ЭНМГ (оценка с наиболее пораженной стороны) Electroneuromyography (examination from the most affected side)	Пациенты с СЛС, дебют с рук (n=20) Patients with LSS, upper-limb onset (n=20)	Пациенты с СЛС, дебют с ног (n=16) Patients with LSS, lower-limb onset (n=16)
Большеберцовый нерв, отведение с m.АН Tibial nerve, m.АН		
Отсутствие М-ответа с m.АН No M-response	0	2
Латентность дистального М-ответа, мс (N<4,0) Distal latency, ms (N<4,0)	3,75 [1,56; 5,86]	3,7 [2,6; 7]
Амплитуда дистального М-ответа, мВ (N>5) Amplitude of distal M-response, mV (N>5)	4,35 [1,4; 12,1]	2,45 [0,6; 12,1]
СРВм на голени, м/с (N>40) Nerve conduction velocity, lower leg, m/s (N>40)	40 [32; 52]	41 [23; 51]
Минимальная латентность F-волны, мс (N<55) Minimal latency of F-wave, ms (N<55)	55,4 [39,4; 80,8]	65 [45,5; 81]
Малоберцовый нерв, отведение с m.EDB Fibular nerve, m.EDB		
Отсутствие М-ответа с m.EDB No M-response	0	1
Латентность дистального М-ответа, мс (N<4,0) Distal latency, ms (N<4,0)	4,1 [2,73; 7,6]	5 [2,9; 7,6]
Амплитуда дистального М-ответа, мВ (N>3) Amplitude of distal M-response, mV (N>3)	4 [0,7; 6,8]	1,9 [0,12; 9,7]
СРВм на голени, м/с (N>40) Nerve conduction velocity, lower leg, m/s (N>40)	37,5 [18,8; 57]	35 [23; 50]
Минимальная латентность F-волны, мс (N<55) Minimal latency of F-wave, ms (N<55)	51,5 [42,8; 71]	63,4 [45,7; 83]
Определенный блок проведения (падение амплитуды проксимального М-ответа относительно дистального на 50 %) Conduction block (50 %)	на голени – 25 % нет – 75 % at the fibula – 25 % no block – 75 %	на голени – 27 % нет – 73 % at the fibula – 27 % no block – 73 %

Примечание. СРВм – скорость распространения возбуждения по двигательным волокнам.

Таблица 3

Table 3

Данные ультразвукового исследования периферических нервов у пациентов с СЛС

Nerve ultrasound examination in LSS patients

Нерв, уровень исследования Nerve, examination site	Нормативные значения ППС нервов, мм ² , и диаметра корешков C5/C6, мм, по протоколу A. Grimm, 2018 [14] Normative values of nerves CSA (mm ²) and C5, C6 root diameter (mm), A. Grimm, 2018 [14]	Значения полученных величин, мм ² или мм Obtained values (mm ² or mm)
Срединный нерв на уровне предплечья Median nerve, forearm	<10	9 [5,1; 34]
Срединный нерв на уровне локтевого сгиба Median nerve, midarm	<12,5	12 [8; 33]
Срединный нерв на уровне плеча Median nerve, arm	<12	13 [6; 35]
Локтевой нерв на уровне предплечья Ulnar nerve, forearm	<8,5	8 [5; 34]
Локтевой нерв на уровне плеча Ulnar nerve, arm	<9,5	11 [7; 35]
Поверхностный лучевой нерв на уровне локтя Superficial radial nerve, elbow	<3,0	3 [2; 4]
Блуждающий нерв Vagus nerve	<3,5	3 [2; 9]
C5 продольно C5 diameter	<2,9	3 [2,4; 4,8]
C6 продольно C6 diameter	<4,2	3,8 [2,6; 8,7]
Малоберцовый нерв в подколенной ямке Fibular nerve, popliteal fossa	<11,5	11 [6; 27]
Большеберцовый нерв в подколенной ямке Tibialis nerve, popliteal fossa	<33 и <37 для мужчин старше 60 лет <33 and <37 for males over 60 years	29 [18; 39]
Большеберцовый нерв на уровне медиальной лодыжки Tibialis nerve, ankle	<14	10 [8; 17]
Икроножный нерв на уровне нижней трети голени Suralis nerve, ankle	<3,5	3 [2; 7]
Поверхностный малоберцовый нерв на уровне нижней трети голени Superficial peroneal nerve, ankle	<3,5	3 [2; 5]

Обсуждение. Постановка верного диагноза при атипичной мультифокальной форме ХВДП, при СЛС, в нашей стране затягивается на годы вне зависимости от дебюта заболевания. Одной из причин может являться замедленное развитие болезни, не приводящее к значимой инвалидизации, что увеличивает срок обращения пациента за специализированной помощью.

В настоящей работе продемонстрирован высокий процент встречаемости пациентов с СЛС, заболевание у которых дебютировало с поражения нервов ног, что оказалось выше по сравнению с наблюдениями зарубежных коллег [5]. При этом нейрофизиологическое и сонографическое исследование наиболее клинически вовлеченных сегментов (длинных нервов ног) специфических изменений, характерных для ХВДП, не выявило, что затрудняло установление верного диагноза. Только исследование клинически интактных длинных нервов рук позволило верифицировать изменения, типичные для мультифокального дизиммунного их поражения [10, 11, 16], получить соответствие нейрофизиологическим

критериям ХВДП (EFNS, PNS, 2010) и установить диагноз СЛС.

Заключение. Синдром Льюиса – Самнера обладает гетерогенностью клинических проявлений и в ряде случаев дебютирует с поражения периферических нервов ног, при этом клиническая картина может быть длительное время представлена нижним асимметричным вялым парезом. Учитывая особенности нейрофизиологической и сонографической картины при данном заболевании, наиболее информативным для установки диагноза является обязательное проведение исследования нервов рук и сопоставление полученных результатов с международными критериями диагностики ХВДП. В случаях асимметричной нейропатии нижних конечностей идиопатического генеза следует особенно тщательно подходить к выполнению протокола ЭНМГ-исследования и обследовать периферические нервы рук, даже несмотря на наличие симптоматики только в нижних конечностях. Это позволит своевременно выявлять пациентов с ХВДП, при которой разработано эффективное патогенетическое лечение.

Исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Van Den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P., Cornblath D.R., Hahn A., Illa I., Koski C.L. Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15: 1–9.
2. Mathey E.K., Park S.B., Hughes R.A., Pollard J.D., Armati P.J., Barnett M.H., Taylor B.V., Dyck P.J., Kiernan M.C., Lin S.C. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015; 86 (9): 973–985. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309697.
3. Lehmann H.C., Burke D., Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2019; 90 (9): 981–987.
4. Lewis R.A., Sumner A.J., Brown M.J., Asbury A.K. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology.* 1982; 32: 958–964.
5. Fargeot G., Maisonobe T., Psimaras D., Debs R., Lenglet T., Adams D., Vandendries C., Labeyrie C., Viala K. Comparison of Lewis – Sumner syndrome with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patients in a tertiary care centre. *European Journal of Neurology.* 2020; 27 (3): 522–528.
6. Гришина Д.А., Супонева Н.А., Ризванова А.С. Стационарное течение атипичных форм хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии: клиническое наблюдение за 8 пациентами без проведения патогенетической терапии. *Нервно-мышечные болезни.* 2020; 10 (2): 22–30.

7. Attarian S., Verschueren A., Franques J., Salort-Campana E., Jouve E., Pouget J. Response to treatment in patients with lewis-sumner syndrome. *Muscle Nerve*. 2011; 44 (2): 179–184. DOI: 10.1002/mus.22024.
8. Hughes I.M., Goodridge A.E. Clinical Features of Lewis-Sumner Syndrome: Can Trauma Precipitate Symptoms? *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2019: 1–5. DOI: 10.1017/cjn.2018.389.
9. Lewis R.A., Sumner A.J., Brown M.J., Asbury A.K. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology*. 1982; 32: 958–964.
10. Kuwabara S., Iose S., Mori M., Mitsuma S., Sawai S., Beppu M., Sekiguchi Y., Misawa S. Different electrophysiological profiles and treatment response in “typical” and “atypical” chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015; 86: 1054–1059.
11. Shibuya K., Tsuneyama A., Misawa S., Suichi T., Suzuki Y., Kojima Y., Nakamura K., Kano H., Prado M., Kuwabara S. Cranial nerve involvement in typical and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *European Journal of Neurology*. 2020; 27 (12): 2658–2661.
12. Allen J.A., Ney J., Lewis R.A. Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis. *Muscle Nerve*. 2018; 57 (4): 542–549. DOI: 10.1002/mus.25997. PMID: 29053880.
13. Allen J.A., Lewis R.A. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*. 2015; 85: 498–504.
14. Grimm A., Décard B.F., Axer H., Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score – UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clinical Neurophysiology*. 2015; 126 (11): 2216–2225.
15. Вуйцик Н.Б., Супонева Н.А., Четкин А.О., Пирадов М.А., Суслина З.А. Ультразвуковая нейровизуализация при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2014; 8 (3).
16. Kerasnoudis A., Pitarokoili K., Haghikia A., Gold R., Yoon M.S. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle & Nerve*. 2016; 54 (5): 864–871.

Поступила в редакцию 28.06.2021; принята 17.07.2021.

Авторский коллектив

Ризванова Алина Сафовна – врач-невролог, ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: rizvanova.alina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>.

Мельник Евгения Александровна – врач-невролог, ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: evmel88@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>.

Гришина Дарья Александровна – кандидат медицинских наук, руководитель Центра заболеваний периферической нервной системы, ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: dgrishina82@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>.

Супонева Наталья Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, руководитель отделения нейрореабилитации и физиотерапии, ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80; e-mail: nasu2709@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>.

Образец цитирования

Ризванова А.С., Мельник Е.А., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Синдром Льюиса – Самнера: анализ случаев атипичного дебюта с первичного асимметричного поражения нервов ног. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2021; 3: 79–88. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-79-88.

LEWIS-SUMNER SYNDROME: ANALYSIS OF ATYPICAL ONSET WITH PRIMARY ASYMMETRIC LESIONS OF LOWER LIMB NERVES

A.S. Rizvanova, E.A. Mel'nik, D.A. Grishina, N.A. Suponeva

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Lewis-Sumner syndrome is the most common atypical form of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). In most patients, the disease is slowly progressive, which slows down the correct diagnosis. Timely diagnosis in some cases is also complicated by an abnormal primary lesion of the lower limb nerves in patients with Lewis-Sumner syndrome, for whom the typical clinical picture is upper flaccid distal paraparesis.

The objective of the study is to determine the frequency of Lewis-Sumner syndrome (LSS), with the lower limb nerve onset; to characterize clinical and paraclinical characteristics of patients with the syndrome.

Materials and Methods. The authors analyzed clinical data, results of stimulation electroneuromyography and ultrasound examination of peripheral nerves of 36 LSS patients.

Results. The authors observed a high percentage (44 %) of LSS patients with lower limb nerve onset. However, changes in the neurophysiological and sonographic examination of the lower limb nerves, specific for CIDP, were not revealed. Changes typical of dysimmune neuropathy were verified only in the study of clinically intact long upper limb nerves.

Conclusion. In asymmetric neuropathy of the lower limbs of idiopathic genesis, one should remember about LSS and, even despite the presence of symptoms only in the lower limbs, examine the peripheral nerves of the upper limbs.

Key words: chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, Lewis-Sumner syndrome, atypical form.

The study was carried out within the framework of the state assignment set out by "Scientific Center of Neurology".

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Van Den Bergh P.Y., Hadden R.D., Bouche P., Cornblath D.R., Hahn A., Illa I., Koski C.L. Guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society – First Revision. *J. Peripher. Nerv. Syst.* 2010; 15: 1–9.
2. Mathey E.K., Park S.B., Hughes R.A., Pollard J.D., Armati P.J., Barnett M.H., Taylor B.V., Dyck P.J., Kiernan M.C., Lin S.C. Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: from pathology to phenotype. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015; 86 (9): 973–985. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309697.
3. Lehmann H.C., Burke D., Kuwabara S. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: update on diagnosis, immunopathogenesis and treatment. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2019; 90 (9): 981–987.
4. Lewis R.A., Sumner A.J., Brown M.J., Asbury A.K. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology.* 1982; 32: 958–964.
5. Fargeot G., Maisonobe T., Psimaras D., Debs R., Lenglet T., Adams D., Vandendries C., Labeyrie C., Viala K. Comparison of Lewis – Sumner syndrome with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy patients in a tertiary care centre. *European Journal of Neurology.* 2020; 27 (3): 522–528.
6. Grishina D.A., Suponeva N.A., Rizvanova A.S. Statsionarnoe techenie atipichnykh form khronicheskoy vospalitel'noy demieliniziruyushchey polineyropatii: klinicheskoe nablyudenie za 8 patsientami bez provedeniya patogeneticheskoy terapii [Atypical variants of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with benign course: Clinical observation of 8 patients without pathogenic therapy]. *Nervno-myshechnye bolezni.* 2020; 10 (2): 22–30 (in Russian).
7. Attarian S., Verschueren A., Franques J., Salort-Campana E., Jouve E., Pouget J. Response to treatment in patients with lewis-sumner syndrome. *Muscle Nerve.* 2011; 44 (2): 179–184. DOI: 10.1002/mus.22024.

8. Hughes I.M., Goodridge A.E. Clinical Features of Lewis-Sumner Syndrome: Can Trauma Precipitate Symptoms? *Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques*. 2019; 1–5. DOI: 10.1017/cjn.2018.389.
9. Lewis R.A., Sumner A.J., Brown M.J., Asbury A.K. Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology*. 1982; 32: 958–964.
10. Kuwabara S., Iose S., Mori M., Mitsuma S., Sawai S., Beppu M., Sekiguchi Y., Misawa S. Different electrophysiological profiles and treatment response in “typical” and “atypical” chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2015; 86: 1054–1059.
11. Shibuya K., Tsuneyama A., Misawa S., Suichi T., Suzuki Y., Kojima Y., Nakamura K., Kano H., Prado M., Kuwabara S. Cranial nerve involvement in typical and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *European Journal of Neurology*. 2020; 27 (12): 2658–2661.
12. Allen J.A., Ney J., Lewis R.A. Electrodiagnostic errors contribute to chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy misdiagnosis. *Muscle Nerve*. 2018; 57 (4): 542–549. DOI: 10.1002/mus.25997. PMID: 29053880.
13. Allen J.A., Lewis R.A. CIDP diagnostic pitfalls and perception of treatment benefit. *Neurology*. 2015; 85: 498–504.
14. Grimm A., Décard B.F., Axer H., Fuhr P. The Ultrasound pattern sum score – UPSS. A new method to differentiate acute and subacute neuropathies using ultrasound of the peripheral nerves. *Clinical Neurophysiology*. 2015; 126 (11): 2216–2225.
15. Vuytsik N.B., Suponeva N.A., Chechetkin A.O., Piradov M.A., Suslina Z.A. Ul'trazvukovaya neyrovizualizatsiya pri khronicheskoy vospalitel'noy demieliniziruyushchey polinevropatii [Ultrasound neuroimaging in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy]. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii*. 2014; 8 (3) (in Russian).
16. Kerasnoudis A., Pitarokoili K., Haghikia A., Gold R., Yoon M.S. Nerve ultrasound protocol in differentiating chronic immune-mediated neuropathies. *Muscle & Nerve*. 2016; 54 (5): 864–871.

Received June 28, 2021; accepted July 17, 2021.

Information about the authors

Rizvanova Alina Safovna, Neurologist, Research Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe highway, 80; e-mail: rizvanova.alina@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9890-3552>.

Mel'nik Evgeniya Aleksandrovna, Neurologist, Research Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe highway, 80; e-mail: evmel88@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5436-836X>.

Grishina Dar'ya Aleksandrovna, Candidate of Science (Medicine), Head of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous System, Research Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe highway, 80; e-mail: dgrishina82@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>.

Suponeva Natal'ya Aleksandrovna, Doctor of Science (Medicine), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe highway, 80; e-mail: nasu2709@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>.

For citation

Rizvanova A.S., Mel'nik E.A., Grishina D.A., Suponeva N.A. Sindrom L'yuisa – Samnera: analiz sluchaev atipichnogo debyuta s pervichnogo asimetrichnogo porazheniya nervov nog [Lewis-Sumner syndrome: Analysis of atypical onset with primary asymmetric lesions of lower limb nerves]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 3: 79–88. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-79-88 (in Russian).

УДК 616-006.04

DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-89-96

МОНИТОРИНГ ДИНАМИКИ АКТИВНОСТИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОГО РОСТА МЕТОДОМ СТРУКТУРНОГО АНАЛИЗА НЕКЛЕТОЧНОЙ ТКАНИ

В.Н. Шабалин¹, С.Н. Шатохина², М.Г. Дедова²

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»,
г. Москва, Россия;

² ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт
им. М.Ф. Владимирского», г. Москва, Россия

Исследован состав биокристаллических структур (анизоморфонов) сыворотки крови больных раком гортани, которые формируются при переходе сыворотки крови в твердую фазу в процессе ее краевой дегидратации. Выявленные анизоморфоны представляют собой три вида маркерных структур: маркер активного роста злокачественной опухоли – агрегация макросферолита и зернистого микросферолита с одинаковой степенью анизотропии; маркер дегенеративно-дистрофического процесса – агрегация макросферолита с низкой степенью анизотропии и микросферолита с высокой степенью анизотропии; маркер прогрессии злокачественного роста – волнистый микросферолит вне агрегации.

Цель – выявить диагностические маркеры активности злокачественного процесса в структурах твердой фазы сыворотки крови больных раком гортани и оценить их значение для выбора эффективного вида лечения.

Материалы и методы. В качестве основного метода исследования использован метод краевой дегидратации сыворотки крови, являющийся разделом диагностической технологии «Литос-система» (Разрешение ФС № 155 от 2009 г. на применение в клинической практике).

Результаты. Показано, что фаза развития рака гортани (активный рост или дегенеративно-дистрофический процесс) служит важным критерием выбора вида лечения: в фазу дегенеративно-дистрофического процесса опухоли наиболее благоприятный эффект дает хирургическое лечение, а в период активной фазы злокачественного роста – лучевая терапия.

Ключевые слова: рак гортани, сыворотка крови, краевая дегидратация биологических жидкостей, маркеры фазы активности опухолевого роста.

Введение. Рак гортани является наиболее частым видом злокачественных опухолей лор-органов [1]. Ежегодно в России первичный рак гортани устанавливают у 6–7 тыс. пациентов [2]. В последние годы разработаны новые подходы к лечению и реабилитации больных раком гортани, как консервативные, так и хирургические. Однако вопрос о выборе метода лечения остается дискуссионным [3]. Успех лечения онкологических больных во многом зависит от стадии выявления опухоли [4]. В связи с тем что в 30–35 % случаев заболевание протекает бессимптомно, диагностика злокачественного роста запаздывает [5, 6]. В то же время опухолевый процесс имеет фазовое течение: активная фаза сменяется фазой покоя. Фаза активности опухолевого роста имеет принципиальное значение для выбора

вида лечения. На сегодняшний день не существует общепризнанного молекулярного маркера, позволяющего с высокой долей вероятности прогнозировать инвазию и метастазирование опухоли у больных раком гортани [7].

Разработанная нами новая технология диагностики различных видов патологических процессов, в т.ч. и злокачественного роста, базирующаяся на морфологических признаках структур неклочных тканей организма – биологических жидкостей, открывает значительные перспективы. При исследовании структур сыворотки крови больных с различной локализацией опухолей (т.е. с помощью нового вида жидкостной биопсии) нами были открыты морфологические маркеры доброкачественной и злокачественной неоплазии [8], показано соотношение процессов пролифера-

ции и дегенерации в течении злокачественного роста [9].

Цель исследования. Выявить диагностические маркеры активности злокачественного процесса в структурах твердой фазы сыворотки крови больных раком гортани и оценить их значение для выбора эффективного вида лечения.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 64 больных раком гортани в возрасте от 47 до 83 лет, среди них было 59 мужчин и 5 женщин. По данным гистологического заключения у всех больных диагностирован плоскоклеточный рак. По стадиям заболевания: T1N0M0 – 4 чел., T2N0M0 – 19, T3N0M0 – 32, T3N2M0 – 5, T4N0M0 – 4.

В качестве основного метода исследования использован метод краевой дегидратации сыворотки крови, являющийся разделом диагностической технологии «Литос-система» (разрешение ФС на применение новой медицинской технологии № 2009/155 от 15 июня

2009 г.). Взятие крови у пациента проводили натошак из локтевой вены в объеме 2 мл. Кровь собирали в сухую пробирку (без стабилизатора), после свертывания центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Полученная сыворотка крови являлась основным объектом исследования. Полуавтоматической пипеткой-дозатором наносили каплю сыворотки крови (0,02 мл) в аналитическую ячейку тест-карты ТК4 (рис. 1), накрывали покровным стеклом. Далее тест-карты выдерживали в течение 7 сут при температуре 20–25 °С и относительной влажности 55–60 %. При этом в процессе медленного перехода в твердую фазу в сыворотке крови формировались отдельные биокристаллы (морфоны). Морфоны могли иметь изо- или анизотропную структуру. В настоящей работе нас интересовали только анизоморфоны. Их исследование проводили с помощью микроскопа DM2500 фирмы Leica в поляризованном свете при увеличении $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$, $\times 800$.

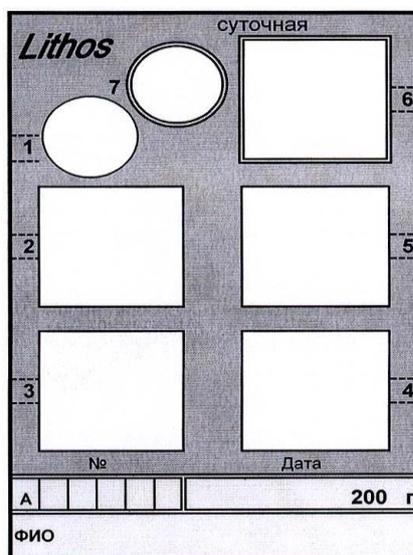


Рис. 1. Тест-карта (ТК4) диагностического набора «Литос-система»

Fig. 1. Test card (TC4), "Litos-system" diagnostic kit

Исследование анизоморфонов сыворотки крови больных раком гортани проводили периодически на протяжении всего периода наблюдения: при поступлении пациента в стационар, в процессе лучевой терапии – после доз 46 и 70 Гр, при хирургическом вмешательстве – до и в послеоперационном периоде, да-

лее при амбулаторном наблюдении – через каждые 1–2 мес. на протяжении двух лет.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи программы Statistica for windows v.8.0. Для конечных точек (0 и 100 %) применялся t-критерий Стьюдента с поправкой на конечные точки. Для вы-

явления зависимости эффективности лечения от исходного состояния опухолевой ткани (активный рост или дегенеративно-дистрофическое состояние) использовался корреляционный анализ Пирсона (r).

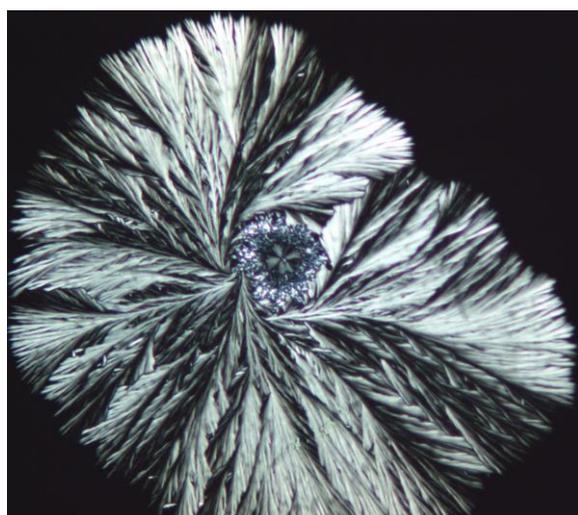
Результаты и обсуждение. При поступлении в стационар анизоморфоны сыворотки крови больных раком гортани были представлены двумя видами: маркером злокачественного роста (МЗР) и маркером дегенеративно-дистрофического процесса (МДД) [10].

МЗР представлял собой агрегацию базисного сферолита, в центре которого располагался микросферолит с зернистой структурой (рис. 2а). Данная агрегация имела равномерную степень выраженности анизотропии. МДД также был представлен агрегацией базисного сферолита с зернистым микросферолитом. Однако отличие этой агрегации от МЗР состояло в более низкой степени анизотропии базисного

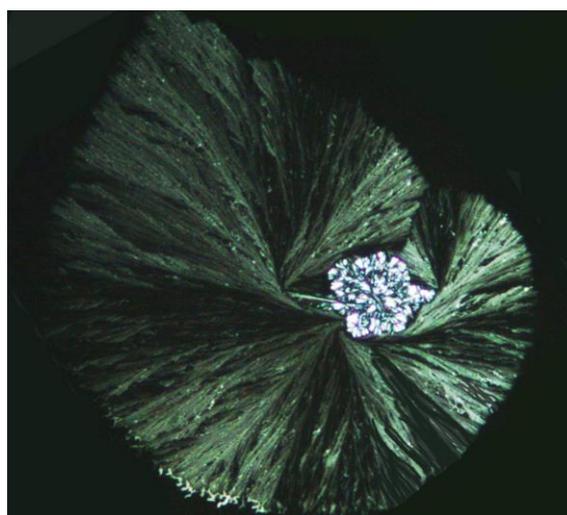
сферолита при резко выраженной анизотропии встроеного в него микросферолита, который имел вид ярко светящегося «глазка» (рис. 2б).

При первичном исследовании 64 больных раком гортани МЗР был выявлен у 36 (56 %), а МДД – у 28 (44 %) чел. На основании клинико-лабораторных показателей 23 больным было проведено хирургическое лечение, а 41 больной получил курс лучевой терапии по радикальной программе. В ходе дальнейших исследований в сыворотке крови наблюдаемых больных была отмечена смена видов анизоморфонов на этапах лечения и в процессе последующего амбулаторного наблюдения.

Сопоставление клинических данных и результатов морфологических исследований показало, что эффективность определенного вида лечения зависела от стадии развития опухолевого процесса, которая устанавливалась по онкомаркерам: МЗР и МДД (табл. 1).



а



б

Рис. 2. Анизоморфоны сыворотки крови:
а) маркер злокачественного роста; б) маркер дегенеративно-дистрофического процесса.
Ув. $\times 200$. Микроскопия в поляризованном свете

Fig. 2. Blood serum anisomorphone:
a) malignant growth marker; b) marker degenerative-dystrophic process marker.
Zoom $\times 200$. Polarized light microscopy

Данные табл. 1 показывают значительные различия результатов хирургического лечения и лучевой терапии в зависимости от вида онкомаркеров в сыворотке крови больных раком гортани. Так, из 23 пациентов, которым было проведено хирургическое лечение, 14 пациентов имели МЗР. Из них 9 чел. после операции

оставались живыми в течение двух лет наблюдения, а 5 погибли (трое – через 2 мес. после операции, 2 – через 4 и 6 мес.). Больные, в сыворотке крови которых выявлялся МДД (9 пациентов), оставались в живых в течение всего срока наблюдения.

Таблица 1
Table 1

Результаты лечения больных раком гортани в зависимости от вида структурных онкомаркеров в сыворотке крови

Treatment outcomes of laryngeal cancer patients depending on structural tumor markers in blood serum

Результат лечения Treatment outcomes	Хирургическое лечение Surgical treatment (n=23)		Лучевая терапия Radiotherapy (n=41)	
	МЗР Malignant growth marker (n=14)	МДД Degenerative- dystrophic process marker (n=9)	МЗР Malignant growth marker (n=22)	МДД Degenerative- dystrophic process marker (n=19)
Положительный Positive	9	9	22	8
Летальный исход Mortality	5	0	0	11

В группе больных, получивших курс радикальной лучевой терапии (41 чел.), у 22 пациентов до начала лечения в сыворотке крови был выявлен МЗР. После проведенной лучевой терапии все они оставались в живых в течение всего срока наблюдения. У 19 пациентов до начала лечения был выявлен МДД. Здесь наблюдался значительно худший результат лечения: только 8 больных оставались живыми на конец срока наблюдения, а остальные 11 погибли: 7 – через 1–2 мес., 4 – через 5–7 мес. после проведенного курса лечения.

При исследовании морфологической картины сыворотки крови 11 больных раком гортани после курса лучевой терапии с последующим летальным исходом у всех были выявлены особые, не обнаруживаемые до лечения маркеры в виде волнистых микросферолитов (ВМС). Они располагались изолированно, т.е. не были встроены в базисные сферолиты, а вместо зернистости (рис. 3а) в них определялись волнообразные структуры (рис. 3б). Следует отметить, что у двух пациентов данный маркер обнаруживался одновременно с выявлением клинических признаков прогрессии злокачественного роста, а у девяти – на два месяца раньше их клинической манифестации. Появление ВМС в сыворотке крови больных после курса лучевой терапии указывает на продолженный рост опухоли. То есть используемая доза лучевого воздействия на опухольную клетку, находящуюся в фазе покоя

(МДД) и имеющую резистентность к любым внешним воздействиям, оказывает не угнетающий, а стимулирующий эффект. Это вызывает мутацию исходного пула клеток с последующим возникновением более злокачественного клона. Структура ВМС формируется специфическими белковыми молекулами, которые вырабатываются клетками нового злокачественного клона. Наши исследования показали, что появление ВМС указывает на неблагоприятное течение онкологического процесса ($p=0,043$).

При сопоставлении результатов лечения больных с наличием МЗР выявлено, что эффективность лучевой терапии по сравнению с хирургическим лечением достоверно выше ($p=0,02$).

При сравнении результатов лечения больных с МДД установлена обратная зависимость: эффективность лучевой терапии оказалась достоверно ниже, чем при хирургическом лечении ($p=0,01$).

При помощи корреляционного анализа Пирсона в группах хирургического лечения выявлена прямая умеренная зависимость между фазой процесса в опухоли (злокачественный рост или дегенеративно-дистрофический процесс) и эффективностью лечения ($r=0,447$; $p=0,013$). В группе лучевой терапии установлена прямая зависимость между активностью опухоли и эффективностью лечения ($r=0,247$; $p<0,05$).

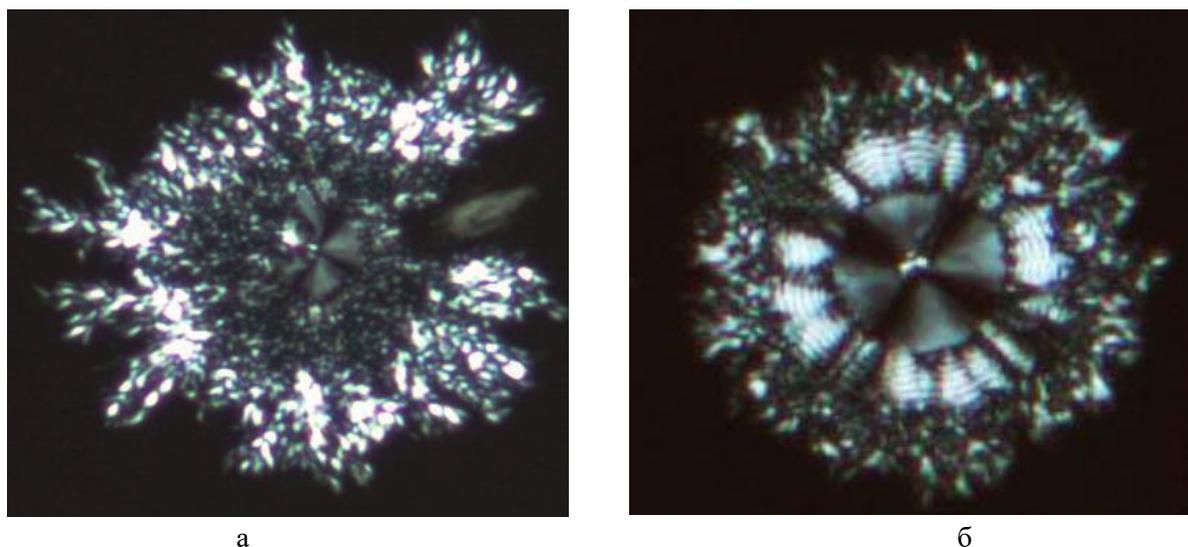


Рис. 3. Анизоморфоны сыворотки крови:
а) зернистый микросферолит; б) волнистый микросферолит.
Ув. $\times 800$. Микроскопия в поляризованном свете

Fig. 3. Blood serum anisomorphone:
a) granular microspherulite; b) wavy microspherulite. Zoom $\times 800$. Polarized light microscopy

Таким образом, среди анизоморфонов сыворотки крови больных раком гортани выявлены три вида маркерных структур: маркер активного роста злокачественной опухоли (патологическая агрегация базисного сферолита и зернистого микросферолита с одинаковой степенью анизотропии); маркер дегенеративно-дистрофического процесса (аналогичная агрегация, но с низкой степенью анизотропии базисного сферолита при высокой анизотропии встроенного микросферолита); маркер прогрессии злокачественного роста (волнистый микросферолит вне агрегации).

Полученные результаты показывают, что состояние активности опухоли (активный рост или дегенеративно-дистрофический процесс) служит важным критерием выбора вида лечения: в фазу дегенеративно-дистрофического процесса рака гортани наиболее благоприятный эффект достигается при хирургическом лечении, а в период активной фазы зло-

качественного роста – при помощи лучевой терапии.

Выводы:

1. Морфологическое исследование сыворотки крови больных раком гортани методом краевой дегидратации позволяет выявить специфические маркеры злокачественного роста, указывающие на фазу его активности.

2. При наличии в сыворотке крови больных раком гортани маркера дегенеративно-дистрофического состояния опухоли показано хирургическое лечение, а выявление маркера активности злокачественного роста указывает на необходимость применения лучевой терапии.

3. Выявление в сыворотке крови больного раком гортани в процессе лучевой терапии маркерной структуры в виде волнистого микросферолита указывает на отрицательный результат лечения – продолженный рост опухоли.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Раджабова З.А., Котов М.А., Эберт М.А., Митрофанов А.С., Раджабова М.А., Левченко Е.В. Распространенный рак гортани: обзор литературы. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18 (5): 97–107. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-5-97-107.

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.; 2019. 250.
3. Кожанов А.Л. Современные аспекты лечения и реабилитации больных при раке гортани. Опухоли головы и шеи. 2016; 6 (2): 17–26.
4. Edge S.B., Bynd D.R., Compton C.C., Fritz A.L., Trotti A. Laryngs AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer; 2010: 57–62.
5. Медведева А.А., Чернов В.И., Зельчан Р.В., Синилкин И.Г., Фролова И.Г., Чижевская С.Ю., Чойнзонов Е.Л., Черемисина О.В., Гольдберг А.В. Радионуклидные методы исследования в диагностике рака гортани и гортаноглотки. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (6): 57–66.
6. Paget-Boilly S., Cyr D., Luce D. Occupational exposures and cancer of the laryngs-systematic review and meta analysis. J. Occup. Environ. Med. 2012; 54 (1): 71–84.
7. Немцова М.В., Кушлинский Н.Е. Молекулярно-биологические маркеры в практической онкологии. Лабораторная служба. 2014; 3 (1): 14–22.
8. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Атлас структур неклочных тканей человека в норме и патологии (в 3 томах). Т. II. Морфологические структуры сыворотки крови. М.; 2013. 238.
9. Шатохина С.Н., Шабалин В.Н. Маркеры злокачественного роста в морфологической картине биологических жидкостей человека. Вестник онкологии. 2010; 3 (56): 293–300.
10. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Функциональная морфология неклочных тканей человека. М.: РАН; 2019. 360.

Поступила в редакцию 06.07.2021; принята 16.07.2021.

Авторский коллектив

Шабалин Владимир Николаевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Россия, г. Москва, ул. Балтийская, 8; e-mail: shabalin.v2011@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1861-759X>.

Шатохина Светлана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической лабораторной диагностики, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2; e-mail: sv_n@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9441-4383>.

Дедова Мария Георгиевна – научный сотрудник отделения оториноларингологии, ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского». 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2; e-mail: dedova.marica@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3835-1119>.

Образец цитирования

Шабалин В.Н., Шатохина С.Н., Дедова М.Г. Мониторинг динамики активности злокачественного роста методом структурного анализа неклочной ткани. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 89–96. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-89-96.

MONITORING OF MALIGNANT GROWTH DYNAMICS BY STRUCTURAL ANALYSIS OF NON-CELLULAR TISSUE

V.N. Shabalin¹, S.N. Shatokhina², M.G. Dedova²

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow, Russia;

² Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov, Moscow, Russia

The authors examined the composition of biocrystalline structures (anisomorphones) of blood serum in patients with laryngeal cancer. Such structures are formed when blood serum becomes solid, i.e. during its marginal dehydration. The revealed anisomorphones represent three types of marker structures: a marker of a malignant tumor active growth (the aggregation of macroferolite and granular microspherolite with

the same degree of anisotropy); a marker of a degenerative-dystrophic process (the aggregation of a microspherulite with a low degree of anisotropy and microspherulite with a high degree of anisotropy); a marker of a malignant growth progression (a wavy microspherulite without aggregation).

The aim of the study is to identify diagnostic markers of the malignant process activity in the solid phase structures of the blood serum in patients with laryngeal cancer and to assess their importance for choosing an effective therapy.

Materials and Methods. Marginal dehydration of blood serum was used as the main research method. It is a part of the "Litos-system" diagnostic technology (Marketing authorization FS No. 155, of 2009).

Results. It has been shown that the developmental phase of laryngeal cancer (active growth or degenerative-dystrophic process) is an important criterion for choosing treatment options. Surgical treatment is the most effective during the degenerative-dystrophic tumor process, while radiation therapy is preferable during the active phase of malignant growth.

Key words: laryngeal cancer, blood serum, marginal dehydration of biological fluids, markers of tumor growth activity.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Radzhabova Z.A., Kotov M.A., Ebert M.A., Mitrofanov A.S., Radzhabova M.A., Levchenko E.V. Rasprostranennyy rak gortani: obzor literatury [Advanced laryngeal cancer: Literature review]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2019; 18 (5): 97–107. DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18--5-97-107 (in Russian).
2. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., red. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2018 godu (zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2018 (Morbidity and mortality)]. Moscow; 2019. 250 (in Russian).
3. Kozhanov A.L. Sovremennyye aspekty lecheniya i rehabilitatsii bol'nykh pri rake gortani [Current aspects of treatment and rehabilitation of patients with laryngeal cancer]. *Opukholi golovy i shei*. 2016; 6 (2): 17–26 (in Russian).
4. Edge S.B., Bynd D.R., Compton C.C., Fritz A.L., Troiti A. *Laryngs AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010: 57–62.
5. Medvedeva A.A., Chernov V.I., Zel'chan R.V., Sinilkin I.G., Frolova I.G., Chizhevskaya S.Yu., Choynzonov E.L., Cheremisina O.V., Gol'dberg A.V. Radionuklidnye metody issledovaniya v diagnostike raka gortani i gortanoglotki [Nuclear medicine imaging in the detection of locally advanced laryngeal and hypopharyngeal cancer]. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2017; 16 (6): 57–66 (in Russian).
6. Paget-Boilly S., Cyr D., Luce D. Occupational exposures and cancer of the larynx-systematic review and meta analysis. *J. Occup. Environ. Med.* 2012; 54 (1): 71–84.
7. Nemtsova M.V., Kushlinskiy N.E. Molekulyarno-biologicheskie markery v prakticheskoy onkologii [Molecular biological markers in practical oncology]. *Laboratornaya sluzhba*. 2014; 3 (1): 14–22 (in Russian).
8. Shatokhina S.N., Shabalin V.N. *Atlas struktur nekletochnykh tkaney cheloveka v norme i patologii (v 3 tomakh)* [Atlas of structures of human non-cellular tissues in health and disease (in 3 volumes)]. T. II. Morfologicheskie struktury syvorotki krovi. Moscow; 2013. 238 (in Russian).
9. Shatokhina S.N., Shabalin V.N. Markery zlokachestvennogo rosta v morfologicheskoy kartine biologicheskikh zhidkostey cheloveka [Malignant growth markers in the morphological pattern of human biological fluids]. *Vestnik onkologii*. 2010; 3 (56): 293–300 (in Russian).
10. Shabalin V.N., Shatokhina S.N. *Funktsional'naya morfologiya nekletochnykh tkaney cheloveka*. Moscow: RAN; 2019. 360 (in Russian).

Received July 06, 2021; accepted July 16, 2021.

Information about the authors

Shabalin Vladimir Nikolaevich, Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Science (Medicine), Chief Researcher, Institute of General Pathology and Pathophysiology. 125315, Russia, Moscow, Baltiyskaya St., 8; e-mail: shabalin.v2011@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1861-759X>.

Shatkhina Svetlana Nikolaevna, Doctor of Science (Medicine), Professor, Head of the Chair of Clinical Laboratory Diagnostics, Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirov. 129110, Russia, Moscow, Shchepkin St., 61/2; e-mail: sv_n@list.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9441-4383>.

Dedova Mariya Georgievna, Researcher, Department of Otorhinolaryngology, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.V. M.F. Vladimirov. 129110, Russia, Moscow, Shchepkin St., 61/2; e-mail: dedova.marica@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3835-1119>.

For citation

Shabalina V.N., Shatkhina S.N., Dedova M.G. Monitoring dinamiki aktivnosti zlokachestvennogo rosta metodom strukturnogo analiza nekletchnoy tkani [Monitoring of malignant growth dynamics by structural analysis of non-cellular tissue]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 3: 89–96. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-89-96 (in Russian).

УДК 612.822.81+616-001.41+616.211-089
DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-97-110

ОЦЕНКА ОСТРОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ СЕПТОПЛАСТИКИ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ РАЗЛИЧНЫХ ТАКТИК АНЕСТЕЗИИ

И.К. Калмыков, В.И. Торшин, Н.В. Ермакова,
А.Н. Синельникова, И.В. Кастыро

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва, Россия

Цель исследования заключалась в оценке острого болевого синдрома у пациентов после септопластики при применении различных тактик общей анестезии.

Материалы и методы. Ко всем пациентам применяли местную инфильтрационную анестезию 2 % раствором прокаина. В 1-й группе (105 чел.) использовали премедикацию 2 % раствором промедола и 60 мг кеторолака вечером, во 2-й группе (108 чел.) – фентанил, пропофол, цисатракурия безилат, транексамовую кислоту, атропин и метоклопрамид, в 3-й группе (78 чел.) – атракурия безилат, тиопентал натрия, закись азота и галотан. Во 2-й и 3-й группах вечером в день операции внутримышечно вводили 100 мг кетопрофена. Переднюю тампонаду осуществляли поролоновыми тампонами в резиновой перчатке. В 1-й и 2-й группах тампонаду удаляли на 2-й день, а в 3-й группе – через сутки после операции. Болевой синдром оценивали через 1, 3 и 6 ч, 1 и 2 сут после операции с помощью визуально-аналоговой шкалы, вербальной шкалы «молнии», цифровой рейтинговой шкалы. После удаления тампонов боль оценивали через 1 ч.

Результаты. На всех этапах обследования, кроме 2-го дня, болевой синдром был менее выражен во 2-й группе. Через сутки у пациентов 3-й группы боль была выше, чем в остальных.

Выводы. При проведении септопластики наименьшую болевую реакцию провоцирует схема общей анестезии, примененная в 3-й группе: фентанил, пропофол, цисатракурия безилат, транексамовая кислота, атропин и метоклопрамид. В условиях тампонады носа после септопластики тампоны необходимо удалять на 2-й день после операции.

Ключевые слова: септопластика, анестезия, аналоговые шкалы, боль.

Введение. Наиболее частой причиной затруднения носового дыхания является искривление перегородки носа (ИПН) [1, 2]. Анатомические исследования показали, что в той или иной степени ИПН присутствует у 19–80 % людей [3–8] в зависимости от критериев ее определения [9–11].

Наиболее распространенным хирургическим вмешательством по поводу ИПН до сих пор остается септопластика [11–14].

Часто возникающими осложнениями после септопластики являются носовое кровотечение, плохая репарация слизистой, перфорация перегородки носа, синехии, атрофический ринит, повреждение носонейного нерва и др. [8, 15–18]. Среди них не последнее место отводится острому болевому синдрому [19]. Интенсивность острого послеоперационного болевого синдрома при различных ринологических хирургических вмешательствах различна

[20, 21]. Боль после септопластики остается одной из самых серьезных проблем, несмотря на прогресс в ринохирургии и периоперационном обезболивании [22]. Хорошо известно, что адекватная анальгетическая терапия в послеоперационном периоде сокращает продолжительность пребывания в больнице, уменьшает количество осложнений, связанных с острым болевым синдромом. Комбинированные анальгетические методы являются наиболее часто используемыми методами повышения эффективности обезбоживания и снижения побочных эффектов и доз применяемых препаратов для анестезии [23]. Передняя тампонада носа после септопластики дополнительно увеличивает интенсивность боли [24]. После септопластики невралгия лицевого нерва проявляется в тяжелой форме вследствие иссечения искривленных участков хряща, использования швов и/или носовых тампонов.

В послеоперационном периоде после септопластики интенсивность боли может быть от слабой до умеренной. Для облегчения боли, как правило, используются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и парацетамол [25]. Однако парацетамола недостаточно для обезболивания. Он имеет те же побочные эффекты, что и НПВП, и снижает комфорт пациента [26].

Цель исследования. Оценка острого болевого синдрома у пациентов после септопластики при применении различных тактик общей анестезии.

Материалы и методы. В период с 2018 по 2021 г. в исследовании принял участие 291 чел. с искривлением перегородки носа, им была проведена септопластика. Изучалась эффективность 3 наиболее популярных методов анестезиологического пособия при септопластике в лор-стационарах 4 клиник г. Москвы. Было прооперировано 164 мужчины и 127 женщин в возрасте от 18 до 45 лет. У женщин септопластика проводилась в перивульварный период (фазу пролиферации эндометрия) менструального цикла, так как ранее было показано, что именно в это время минимален риск носового кровотечения при септопластике [27]. Септопластика проводилась и в хрящевом, и в костном отделах, так как в исследование включались пациенты с ИПН в обоих отделах.

Пациенты случайным образом распределялись по трем группам. В первой группе (105 чел.) септопластика проводилась под местной анестезией. Местная инфильтрационная анестезия была использована также в обеих других группах с применением 2 % раствора прокаина, а для снижения риска интраоперационного носового кровотечения использовался 0,1 % раствор эпинефрина. В качестве обезболивающего препарата у пациентов этой группы внутримышечно применялся кетороллак (60 мг) в вечернее время (табл. 1).

Во второй группе (108 пациентов), кроме местной анестезии, использовался фентанил, пропофол, цисатракурия безилат (нимбекс), транексамовая кислота (транексам), атропин и метоклопрамид (церукал).

В 3-й группе (78 пациентов) в качестве общей анестезии применялись атракурия бе-

лат, тиопентал натрия, закись азота и галотан (фторотан).

В качестве НПВП пациентам 2-й и 3-й групп в вечерние часы в день операции внутримышечно вводился кетопрофен 100 мг (табл. 1).

Всем пациентам для передней тампонады носа использовались поролоновые тампоны в резиновой перчатке. В 1-й и 2-й группах тампоны удалялись через двое суток после операции, а в 3-й – через сутки.

Степень выраженности острой боли после септопластики оценивалась с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), вербальной шкалы-«молнии» (ВШМ) и цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ) (рис. 1). Пациентам предлагалось отметить вертикальной линией то место шкалы, которое, по их представлению, соответствовало испытываемой боли. Длина каждой из шкал равнялась 100 мм, боль оценивалась по 100-балльной системе. Градация интенсивности боли была следующей: при 0–25 мм боль оценивалась как слабая, либо она отсутствовала; при 26–50 мм боль считали средней силы; сильная боль соответствовала диапазону 56–75 мм; очень сильная и нестерпимая боль – 76–100 мм. Аналоговые шкалы в последовательности ВАШ – ЦРШ – ВШМ предлагались пациентам отдельно через 1, 3, 6 ч после операции. Через сутки и два дня после операции интенсивность боли оценивалась через 1 ч после удаления передних тампонов носа.

Статистическая обработка полученного материала осуществлялась в пакетах программ Excel 2019, JASP 0.14.0.0. При равномерном распределении выборки данных для определения достоверности различий использовался критерий Стьюдента, при неравномерном – критерий Манна – Уитни.

Результаты. *Интенсивность болевого синдрома. ВАШ.* Болевой синдром в течение первых 3 ч после септопластики был достоверно ниже во второй группе по сравнению с остальными ($p < 0,001$) (табл. 1, рис. 2а). В это же время интенсивность острой боли в первой группе была достоверно выше, чем в третьей ($p < 0,01$). Через 6 ч после операции интенсивность боли в группах с общей анестезией была достоверно ниже, чем в группе с местной анестезией и премедикацией ($p < 0,01$), и не разли-

чалась внутри второй и третьей групп. Через сутки после септопластики выраженность болевого синдрома в первых двух группах была статистически одинаковой и менее интенсив-

ной, чем в третьей группе ($p < 0,01$) (табл. 1, рис. 2а). Через двое суток во всех группах интенсивность болевого синдрома была низкой либо боли не было вообще ($p > 0,05$).

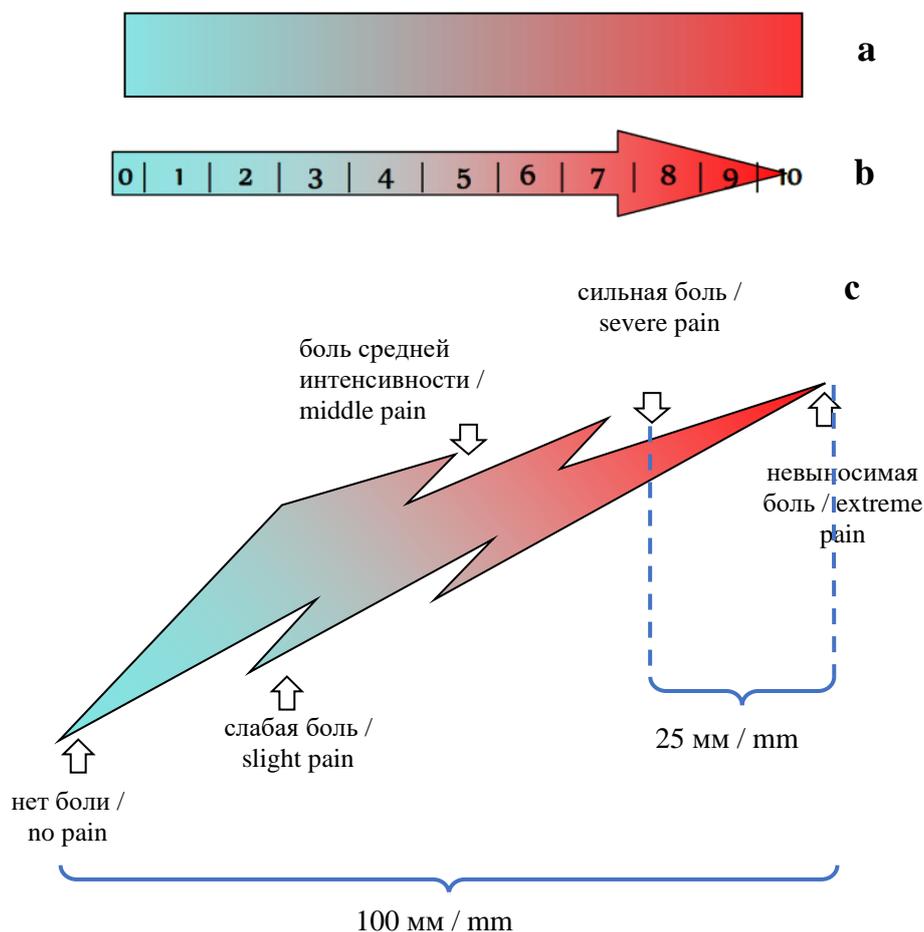


Рис. 1. Аналоговые шкалы для оценки боли: а – ВАШ, б – ЦРШ, с – ВШМ
Fig. 1. Analogue scales for pain assessment: a – VAS, b – NRS, c – VLS

Динамика выраженности острой боли внутри групп была следующей. В первой группе было отмечено достоверное снижение болевого синдрома как на 3-й ($p < 0,01$) и 6-й ($p < 0,05$) ч после операции, так и в последующий период ($p < 0,001$) (табл. 1, рис. 2а). Наблюдалось постепенное снижение остроты боли в 1-й группе через 1 и 3 ч ($p < 0,05$), а также на 1-е и 2-е сут после септопластики ($p < 0,001$). У пациентов 3-й группы снижение болевого синдрома было отмечено лишь через 6 ч после операции ($p < 0,05$) с постепенным ее регрессом.

ВШМ. Вербальная шкала-«молния» показала практически те же результаты, что и ви-

зуально-аналоговая шкала. Во 2-й группе интенсивность боли была достоверно ниже, чем в 1-й и 3-й группах, через 1, 3 и 6 ч после септопластики ($p < 0,001$) (табл. 1, рис. 2б). Также боль была значимо ниже в 3-й группе, по сравнению с 1-й группой, на 1-й ($p < 0,05$), 3-й ($p < 0,05$) и 6-й ч ($p < 0,01$) после септопластики. Через сутки пациенты 1-й и 2-й групп имели болевой синдром низкой интенсивности, в то время как в 3-й группе пациенты оценивали боль как среднюю ($p < 0,001$). На второй день после операции у всех пациентов боли не было или она оценивалась как минимальная (табл. 1, рис. 2б).

Таблица 1

Table 1

Средние значения интенсивности острого болевого синдрома после септопластики

Average values of the acute pain syndrome intensity after septoplasty

Шкала Scale	ВАШ, мм VAS, mm	ВШМ, мм VLS, mm	ЦРШ, мм NRS, mm	Среднее по шкалам, мм Average value according to scales, mm
1 ч после операции 1 hour after septoplasty				
1-я группа Group 1	44,65±3,37	46,65±3,84	48,75±3,85	46,68±3,85
2-я группа Group 2	17,15±2,47	20,68±2,55	22,47±2,36	20,1±2,4
3-я группа Group 3	30,75±2,21	42,38±2,68	44,3±3,03	39,17±2,64
3 ч после операции 3 hours after septoplasty				
1-я группа Group 1	40,1±3,03	46,75±3,4	43,5±3,33	43,45±3,38
2-я группа Group 2	21,82±2,83	27,05±2,69	27,47±2,74	25,45±2,7
3-я группа Group 3	31,21±2,5	43±3,26	46,25±3,32	40,15±2,03
6 ч после операции 6 hours after septoplasty				
1-я группа Group 1	34,95±2,74	42,25±3,48	42,5±3,04	39,9±2,94
2-я группа Group 2	25±3,02	28,34±2,74	29,12±2,68	27,51±2,75
3-я группа Group 3	27,67±3,35	38,79±2,07	40,42±2,15	35,63±2,19
1 сут после операции 1 day after septoplasty				
1-я группа Group 1	16,65±3,01	21±2,61	26±3,55	21,22±2,32
2-я группа Group 2	16,64±2,36	19,96±2,27	22,71±1,9	19,77±2,06
3-я группа Group 3	22,71±3,67	33,08±2,92	37,5±2,32	31,1±2,3
2 сут после операции 2 days after septoplasty				
1-я группа Group 1	3,75±2	4,45±2,1	12,5±1,26	6,9±1,76
2-я группа Group 2	3,68±1,01	5,68±1,27	12,53±1,04	7,3±1,03
3-я группа Group 3	3,45±2,5	4,75±2,7	12,5±1,9	6,9±2,37

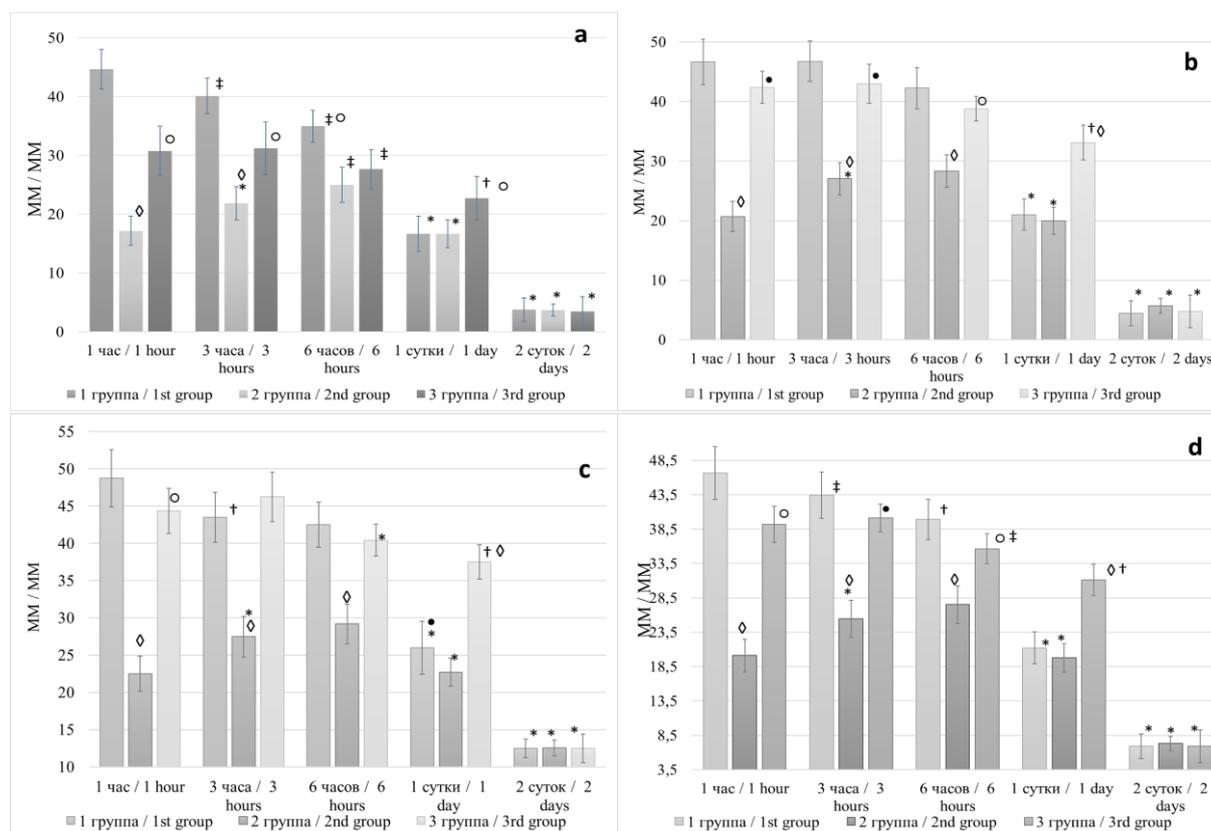


Рис. 2. Сравнение болевого синдрома в группах пациентов с различной анестезиологической тактикой:

a – средние показатели болевого синдрома в группах по ВАШ;

b – средние показатели болевого синдрома в группах по ВШМ;

c – средние показатели болевого синдрома в группах по ЦРШ;

d – средние показатели болевого синдрома в группах по трем шкалам

(* – достоверные различия между сроками после операции внутри группы при $p < 0,001$;

† – достоверные различия между сроками после операции внутри группы при $p < 0,01$;

‡ – достоверные различия между сроками после операции внутри группы при $p < 0,05$;

◊ – достоверные различия между группами при $p < 0,001$;

○ – достоверные различия между группами при $p < 0,01$;

• – достоверные различия между группами при $p < 0,05$)

Fig. 2. Comparison of pain syndrome in groups of patients with different anesthetic strategies:

a – average indicators of pain syndrome in groups according to VAS;

b – average indicators of pain syndrome in the groups according to VLS;

c – average indicators of pain syndrome in groups according to NRS;

d – average indicators of pain syndrome in groups according to three scales.

Note: * – the differences between the terms after surgery are significant within the group ($p < 0.001$);

† – the differences between the terms after surgery are significant within the group ($p < 0.01$);

‡ – the differences between the terms after surgery are significant within the group ($p < 0.05$);

◊ – the differences are significant if compared with all study groups ($p < 0.001$);

○ – the differences are significant if compared with all study groups ($p < 0.01$);

• – the differences are significant if compared with all study groups ($p < 0.05$)

По ВШМ динамика болевого синдрома была аналогична таковой по ВАШ. Однако в 1-й группе боль начала снижаться только на 6-й ч после операции (табл. 1, рис. 2b).

ЦРШ. Цифровая рейтинговая шкала показала, что в первые 1–6 ч боль была достоверно

меньше у пациентов 2-й группы по сравнению с пациентами 1-й и 3-й групп ($p < 0,001$). При этом в первый час боль была меньше в 3-й группе по сравнению с 1-й ($p < 0,01$), на 3-й и 6-й ч различий между этими группами выявлено не было. Через сутки после опера-

ции пациенты 3-й группы оценили болевой синдром как средней силы, что было выше, чем в двух других ($p < 0,001$). Кроме того, в 1-й группе болевой синдром был достоверно выше, чем во 2-й группе ($p < 0,05$), хотя боль была либо минимальная, либо средней интенсивности. Через двое суток пациенты практически не отмечали боли (табл. 1, рис. 2с).

ЦРШ показала практически ту же динамику боли, что и ВШМ.

Средняя оценка по шкалам. Средние значения болевого синдрома по всем трем шкалам для каждого пациента в частности и для групп в целом показали, что интенсивность боли с 1-го по 6-й ч после септопластики была достоверно выше в 1-й и 3-й группах ($p < 0,001$). При этом боль была ниже в 3-й группе по сравнению с 1-й ($p < 0,05$) (табл. 1, рис. 2d). Через день болевой синдром был ниже в 1-й и 2-й группах по сравнению с 3-й ($p < 0,001$), а на 2-й день пациенты практически не ощущали боли.

Пик болевого синдрома у пациентов первой группы пришелся на день хирургического вмешательства. Максимум интенсивности боли во 2-й группе был выявлен через 6 ч после операции, в 3-й группе – в день операции и через сутки после нее.

Обсуждение. Большая эффективность использования наркотических анальгетиков, общей анестезии, по сравнению с местной анестезией, была показана во многих работах [22, 23], данные которых совпадают или очень схожи с данными, полученными в настоящем исследовании. Исследуя эффективность ведения пациентов в первые 48 ч после септопластики под местной анестезией 2 % раствором лидокаина и эпинефрина с тампонадой носа и без нее, М.Т. Bernardo et al. показали, что степень болевого синдрома у пациентов с тампонадой была равна 4 баллам. Причем авторы использовали ВАШ и измеряли выраженность боли от 0 до 10 [28].

В нашем исследовании первые сутки пациенты 1-й группы испытывали боль, интенсивность которой, согласно аналоговым шкалам, оценивалась в среднем как $21,22 \pm 2,32$ мм, а через 48 ч после операции – $6,9 \pm 1,76$ мм, что существенно ниже, чем в работе М.Т. Bernardo et al. Это можно объяснить тем, что авторы из-

меряли боль при помощи цифровой рейтинговой шкалы, а не ВАШ [28]. При этом результаты можно считать достаточно сопоставимыми между собой.

Показано, что использование опиоидных анальгетиков в периоперационном периоде при проведении септопластики снижает интенсивность болевого синдрома и улучшает качество жизни пациентов [29]. Этим можно объяснить самый низкий показатель интенсивности боли по всем трем шкалам во 2-й группе.

Применение НПВП в постоперационном периоде после септопластики является золотым стандартом и важным компонентом мультимодальной анальгезии [30–32]. Так, в работе S.K. Kar et al. в качестве НПВП использовали лорноксикам внутривенно за 30 мин до начала септопластики, которая проводилась под местной анестезией 2 % раствором лидокаина с раствором эпинефрина. Интенсивность болевого синдрома в первые 8 ч после хирургического вмешательства колебалась от $36,95 \pm 9,2$ мм (0 мин) до $37,24 \pm 6,9$ мм (4 ч). Через 24 ч средняя интенсивность болевого синдрома в группе пациентов, которым вводился лорноксикам, составила $27,85 \pm 5,04$ мм [30].

В группе пациентов, к которым применялась местная анестезия, согласно нашим данным, интенсивность боли в день операции была максимальна в первый час и составила в среднем $46,68 \pm 3,85$ мм, но через 24 ч она была даже ниже, чем в работе S.K. Kar et al. Данное сравнение позволяет сделать вывод о том, что введение НПВП необходимо не после, а до хирургического вмешательства, что играет важную роль для предотвращения развития острого болевого синдрома именно в первые 24 ч после септопластики.

В нашем исследовании было отдано предпочтение передней тампонаде носа поролоновыми тампонами в резиновой перчатке из-за того, что другие методы профилактики носового кровотечения после септопластики, такие как сплинты, могут вызвать значительное усиление боли и дискомфорт, особенно спустя неделю [17]. Было показано, что применение сплинтов не предотвращает образования спаек, а также провоцирует послеоперацион-

ную боль и дискомфорт, как и обычные носовые тампоны [33, 34]. В результате применения сплинтов наблюдается усиление работы желез слизистой оболочки полости носа с последующим увеличением отделяемого из полости носа как вперед, так и в носоглотку, что связано с усилением кровотока в полости носа и частыми эпизодами рвоты, потенциально свидетельствующими об увеличении заднего дренажа и вызывающими дискомфорт у пациента [35–37]. Кроме того, всегда есть большой риск возникновения спаек в полости носа при применении шин [35, 36, 38]. Тем не менее существует противоположное мнение S.J. Kim et al., основанное на метаанализе литературы. Так, авторы заявляют о минимальном риске образования спаек в полости носа и болевого синдрома [39].

Применение передней тампонады носа может провоцировать болевой синдром в 47,2 % случаев [40, 41]. По нашему мнению, увеличение интенсивности болевого синдрома в 3-й группе связано именно с более ранним сроком удаления тампонов (1-е сут после операции), чем в 1-й и 2-й группах.

В исследовании E. Eşki et al. были показаны противоположные полученным в настоящем исследовании результаты [42]. Авторы исследовали послеоперационную боль у пациентов после септопластики с передней тампонадой носа и без нее. Результаты показали, что интенсивность боли через 4 ч после операции у пациентов с тампонами оценивалась как $6,12 \pm 2,78$, без тампонады – $2,34 \pm 1,76$ с последующим снижением боли. Известно, что степень болевого синдрома может зависеть от ряда факторов, например от площади операционного поля [43], фазы овариально-менструального цикла [44], возраста [45] др. С учетом малой выборки (38 пациентов на обе группы), широкого возрастного диапазона пациентов (18–61 год), отсутствия подробно описанного протокола общей анестезии и указания на то, в какую фазу менструального цикла были прооперированы женщины [42], результаты исследования E. Eşki et al. представляются сомнительными. В других исследованиях вовсе не указываются сроки оценки боли в день проведения септопластики [46], при этом не учитывается фазность развития

хирургического стресс-ответа [47, 48]. Данные, более близкие нашим, получены в исследовании M.T. Bernardo et al. [28]. Также мы обратили внимание на тот факт, что в других исследованиях на второй постоперационный день данные по болевому синдрому [28] заметно не отличались от наших результатов. Это подтверждает мнение о том, что интенсивность воспалительных процессов (нейтрофильная инфильтрация, отек) [49–51] в полости носа после септопластики снижается на второй день. Кроме того, существуют клинические исследования, в которых было показано, что во избежание осложнений после септопластики (кровотечение, гематома перегородки носа, боль и др.) необходимо удалять тампоны через 48 ч [52]. Также известно, что преждевременное удаление носового тампона после септопластики может спровоцировать и носовое кровотечение, и острую боль [53], что совпадает с результатами, полученными нами в 3-й группе пациентов. Кроме того, длительная тампонада (от 48 до 72 ч) также не желательна. Она провоцирует повышение температуры тела, острый бактериальный синусит и болевой синдром, обусловленный вторичными факторами, а не только самой септопластикой [54, 55], что требует дополнительной системной антибактериальной терапии [56].

Применение передних носовых тампонов после септопластики во многом зависит от опыта врача и предназначено, как правило, для профилактики носового кровотечения и образования гематом перегородки носа [53]. Однако тампонада носа служит также дополнительным источником повреждения слизистой оболочки и может усилить боль сама по себе [57]. В настоящее исследование не включались пациенты с такими осложнениями, как носовое кровотечение и гематома перегородки носа, которые могли бы внести дополнительный вклад в развитие болевого синдрома в послеоперационном периоде [58]. При этом, на наш взгляд, в дальнейшем необходимо изучить взаимосвязь развития осложнений после септопластики в раннем постоперационном периоде со степенью стрессовой реакции [59], а также изучить причинно-следственные связи болевого синдрома и объема ринохирургических вмешательств [60].

Заключение. Таким образом, при рутинном проведении септопластики наименьшую болевую реакцию провоцирует схема общей анестезии, примененная во 2-й группе: фентанил, пропофол, цисатракурия безилат, транексамовая кислота, атропин и метоклопрамид. Исключительно местная анестезия не является методом выбора, однако в случае ее ис-

пользования рекомендуется применять предоперационно нестероидные противовоспалительные средства для снижения болевого синдрома в первые 24 ч. При проведении профилактической передней тампонады носа после септопластики тампоны необходимо удалять через 48 ч после операции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Orhan I., Aydin S., Ormeci T., Yilmaz F.* A radiological analysis of inferior turbinate in patients with deviated nasal septum by using computed tomography. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2014; 28: 68–72.
2. *Andrades P., Cuevas P., Danilla S., Bernales J., Longton C., Borel C., Rodrigo Hernández, Villalobos R.* The accuracy of different methods for diagnosing septal deviation in patients undergoing septorhinoplasty: a prospective study. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2016; 69: 848–855.
3. *Thomas A., Alt J., Gale C., Vijayakumar S., Padia R., Peters M., Champagne T., Meier J.D.* Surgeon and hospital cost variability for septoplasty and inferior turbinate reduction. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6: 1069–1074.
4. *Rotenberg B.W., Pang K.P.* The impact of sinus surgery on sleep outcomes. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5: 329–332.
5. *LoSavio P.S., O'Toole T.R.* Surgery of the nasal septum and turbinates. In: *Batra P.S., Han J.K.* (eds.). *Practical medical and surgical management of chronic rhinosinusitis.* Cham: Springer; 2015: 483–507.
6. *Gillman G.* Septoplasty. In: *Myers E., Kennedy D.* (eds.). *Rhinology.* Netherlands: Wolters Kluwer, Alphen aan den Rijn; 2016: 7–21.
7. *Ketcham A.S., Han J.K.* Complications and management of septoplasty. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2010; 43: 897–904.
8. *Dąbrowska-Bień J., Skarżyński P.H., Gwizdalska I., Łazęcka K., Skarżyńska H.* Complications in septoplasty based on a large group of 5639 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2018; 275: 1789–1794.
9. *Stallman J.S., Lobo J.N., Som P.M.* The incidence of concha bullosa and its relationship to nasal septal deviation and paranasal sinus disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2004; 25 (9): 1613–1618.
10. *Smith K.D., Edwards P.C., Saini T.S., Norton N.S.* The prevalence of concha bullosa and nasal septal deviation and their relationship to maxillary sinusitis by volumetric tomography. *Int. J. Dent.* 2010; 2010.
11. *Bugten V., Nilsen A.H., Thorstensen W.M., Moxness M.H.S., Amundsen M.F., Nordgård S.* Quality of life and symptoms before and after nasal septoplasty compared with healthy individuals. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders.* 2016; 16 (1): 13.
12. *Bhattacharyya N.* Ambulatory sinus and nasal surgery in the United States: demographics and perioperative outcomes. *Laryngoscope.* 2010; 120: 635–638.
13. *Пустовит О.М., Наседкин А.Н., Егоров В.И., Исаев В.М., Исаев Э.В., Морозов И.И.* Воздействие ультразвуковой кавитации и фотохромотерапии на процесс репарации слизистой оболочки носа после септопластики и подслизистой вазотомии нижних носовых раковин. *Голова и шея.* 2018; 6 (2): 20–26.
14. *Sommer F., Hoffmann T.K.* Septoplasty – a surgical or political challenge? *The Lancet.* 2019; 394: 276–277. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31241-3.
15. *Van Egmond M.M.H.T., Rovers M.M., Hannink G., Hendriks C.T.M., van Heerbeek N.* Septoplasty with or without concurrent turbinate surgery versus non-surgical management for nasal obstruction in adults with a deviated septum: a pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019; 394 (10195): 314–321.
16. *Siegel N.S., Gliklich R.E., Taghizadeh F., Chang Y.* Outcomes of septoplasty. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000; 122 (2): 228–232.
17. *Bloom J.D., Kaplan S.E., Bleier B.S., Goldstein S.A.* Septoplasty Complications: Avoidance and Management. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2009; 42: 463–481.

18. *Shah J., Roxbury C.R., Sindwani R.* Techniques in Septoplasty. *Otolaryngologic Clinics of North America. Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2018; 51: 909–917.
19. *Ocalan R., Akin C., Disli Z.K., Kilinc T., Ozlugedik S.* Preoperative anxiety and postoperative pain in patients undergoing septoplasty. *B-ENT.* 2015; 11: 19–23.
20. *Кастыро И.В., Понадюк В.И., Зализко А.В., Ключникова О.С., Стефанова М.В.* Сравнение интенсивности послеоперационной боли после септопластики и полипотомии носа. *Бюллетень ВШЦ СО РАМН.* 2012; 4 (86): 61.
21. *Понадюк В.И., Кастыро И.В., Зализко А.В.* Определение тенденций в исследовании болевого синдрома после тонзиллэктомии (пилотное исследование). *Бюллетень ВШЦ СО РАМН.* 2012; 4 (86): 106–109.
22. *Simsek T., Coskun Musaoglu I., Uluat A.* The effect of lidocaine and tramadol in nasal packs on pain after septoplasty. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2019; 276 (6): 1663–1669.
23. *Altunkaya H., Ozer Y., Kargi E., Ozkocak I., Mübin Hosnuter, Demirel C.B., Babuccu O.* The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesth. Analg.* 2004; 99 (5): 1461–1464.
24. *Pang W., Huang P.Y., Chang D.P., Huang M.H.* The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. *Reg. Anesth. Pain Med.* 1999; 24 (3): 246–249.
25. *Sener M., Yilmazer C., Yilmaz I., Ozer C., Donmez A., Arslan G.* Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: a comparison with diclofenac, ketoprofen, and dipyron. *J. Clin. Anesth. Pain Manag.* 2008; 20 (2): 103–108.
26. *White P.F.* The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth. Analg.* 2005; 101 (5S): S5–S22.
27. *Findikcioglu K., Findikcioglu F., Demirtas Y., Yavuzer R., Ayhan S., Atabay K.* Effect of the menstrual cycle on intraoperative bleeding in rhinoplasty patients. *Eur. J. Plast. Surg.* 2009; 32: 77–81.
28. *Bernardo M.T., Alves S., Lima N.B., Helena D., Condé A.* Septoplasty with or without postoperative nasal packing? Prospective study. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2013; 79 (4): 471–474.
29. *Rock A.N., Akakpo K., Cheresnick C., Zmistowski B.M., Essig G.F., Chio E., Nogan S.* Postoperative Prescriptions and Corresponding Opioid Consumption After Septoplasty or Rhinoplasty. *Ear, Nose & Throat Journal.* 2019; 15.
30. *Kar S.K., Das D., Mondal A.K.* The Analgesic Efficacy of Preoperative Lornoxicam in Prevention of Postoperative Pain after Septoplasty. *J. Neurol. Neurophysiol.* 2016; 7: 353–358.
31. *Brown E.N., Pavone K.J., Naranjo M.* Multimodal General Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia.* 2018; 127 (5): 1246–1258.
32. *Sherman M., Sethi S., Hindle A.K., Chanza T.* Multimodal Pain Management in the Perioperative Setting. *Open Journal of Anesthesiology.* 2020; 10: 47–71.
33. *Gaia R., Coelho J., Brandão F.H., Carvalho M.R.M.S., Aquino J.E.P., Paula S.H.P., Fabi R.P., Eiras B.* Frequência de Sinéquia Nasal após Cirurgia de Septoplastia com Turbinectomia com e sem Uso de Splint Nasal. *Arq. Int. Otorrinolaringol.* 2008; 12 (1): 24–27.
34. *Baptistella E., Rispoli D.Z., de Brito Malucelli D.A., de Carvalho Fonseca V.R.D., de Trotta F., Costa A.F.C.B., Rispoli L., Watanabe S.S., da Silva T.P.* Degree of the Patient Satisfaction and Post-operative Complications for Septoplasty Surgery With and Without the Use of Nasal Buffer. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008; 12 (3): 334–341.
35. *Malki D., Quine S.M., Pfliederer A.G.* Nasal splints, revisited. *J. Laryngol. Otol.* 1999; 113 (8): 725–727.
36. *Guyuron B., Vaughan C.* Evaluation of stents following septoplasty. *Aesthetic Plast. Surg.* 1995; 19 (1): 75–77.
37. *Cook J.A., Murrant N.J., Evans K.L., Lavelle R.J.* Intranasal splints and their effects on intranasal adhesions and septal stability. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 1992; 17 (1): 24–27
38. *Wänman A., Marklund S.* Treatment outcome of supervised exercise, home exercise and bite splint therapy, respectively, in patients with symptomatic disc displacement with reduction: a randomised clinical trial. *Journal of oral rehabilitation.* 2020; 47 (2): 143–149.
39. *Kim S.J., Chang D.S., Choi M.S., Lee H.Y., Pyo J.-S.* Efficacy of nasal septal splints for preventing complications after septoplasty: A meta-analysis. *American Journal of Otolaryngology.* 2021; 42 (3): 102389.
40. *Vaiman M., Sarfaty S., Shlamkovich N., Segal S., Eviatar E.* Fibrin sealant: alternative to nasal packing in endonasal operations. A prospective randomized study. *Isr. Med. Assoc. J.* 2005; 7 (9): 571–574.

41. *Vaiman M., Eviatar E., Segal S.* The use of fibrin glue as hemostatic in endonasal operations: a prospective, randomized study. *Rhinology*. 2002; 40 (4): 185–188.
42. *Eşki E., Güvenç I.A., Hızal E., Yılmaz İ.* Effects of nasal pack use on surgical success in septoplasty. *Kulak. Burun. Bogaz. Ihtis. Derg.* 2014; 24 (4): 206–210.
43. *Кастыро И.В., Медянцева Д.А.* Интенсивность болевого синдрома после резекции перегородки носа в зависимости от площади операционного поля. *Российская оториноларингология*. 2014; 1 (68): 86–88.
44. *Chin M.L., Fillingim R.B., Ness T.J.* Pain in Women. 1st Edn. Oxford University Press; 2013. 335.
45. *Gagliese L.* Pain and Aging: The Emergence of a New Subfield of Pain Research. *The Journal of Pain*. 2009; 10 (4): 343–353.
46. *Bista M.* A Comparative Study of Pain and Discomfort in Septoplasty with Quilting of Nasal Septum and Nasal Packing. *Glob. J. Oto.* 2018; 13 (4): 555866.
47. *Burton D., Nicholson G., Hall G.* Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*. 2004; 4 (5): 144–147. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mkh040.
48. *Giannoudis P.V., Dinopoulos H., Chalidis B., Hall G.M.* Surgical stress response. *Injury*. 2006; 37: S3–S9.
49. *Khalmuratova R., Jeon S.-Y., Kim D.W., Kim J.-P., Ahn S.-K., Park J.-J., Hur D.-G.* Wound healing of nasal mucosa in a rat. *American Journal of Rhinology and Allergy*. 2009; 23 (6): 33–37.
50. *Khalmuratova R., Kim D.W., Jeon S.-Y.* Effect of Dexamethasone on Wound Healing of the Septal Mucosa in the Rat. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2011; 25 (3): e112–e116.
51. *Choi K.Y., Cho S.W., Choi J.-J., Zhang Y.-L., Kim D.W., Han D.H., Kim H.J., Kim D.-Y., Rhee C.-S., Won T.-B.* Healing of the nasal septal mucosa in an experimental rabbit model of mucosal injury. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2017; 3 (1): 17–23.
52. *Wang W.W., Dong B.C.* Comparison on effectiveness of trans-septal suturing versus nasal packing after septoplasty: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (11): 3915–3925.
53. *Liao Z., Liao W., Tan K.S., Sun Y., Peng A., Zhu Y., He H., Yang S., Xu G., Su R., Yao J., Fan Y., Yang Q., Hong H.* Decreased hospital charges and postoperative pain in septoplasty by application of enhanced recovery after surgery. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018; 14: 1871–1877.
54. *Canty P.A., Berkowitz R.G.* Hematoma and abscess of the nasal septum in children. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 1996; 122 (12): 1373–1376.
55. *Mooney C.P., Rimmer J.* Spontaneous nasal septal haematoma and abscess: a case report and literature review. *Rhinology Online*. 2018; 1: 122–126.
56. *Salam B., Camilleri A.* Non-traumatic nasal septal abscess in an immunocompetent patient. *Rhinology*. 2009; 47 (4): 476–477.
57. *Dadgarnia M., Meybodian M., Karbasi A., Baradaranfar M., Atighechi S., Zand V., Vaziribozorg S.* Comparing nasal packing with trans-septal suturing following septoplasty: a randomized clinical trial. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (9): 3513–3518.
58. *Karaman E., Gungor G., Alimoglu Y., Kilic E., Tarakci E., Bozkurt P., Enver O.* The effect of lidocaine, bupivacaine and ropivacaine in nasal packs on pain and hemorrhage after septoplasty. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2010; 268 (5): 685–689.
59. *Kastyro I.V., Inozemtsev A.N., Shmaevsky P.E., Khamidullin G.V., Torshin V.I., Kovalenko A.N., Pryanikov P.D., Guseinov I.I.* The impact of trauma of the mucous membrane of the nasal septum in rats on behavioral responses and changes in the balance of the autonomic nervous system (pilot study). *J. Phys.: Conf. Ser.* 2020; 1611: 012054.
60. *Попадюк В.И., Кастыро И.В., Ермакова Н.В., Торшин В.И.* Септопластика и тонзиллэктомия: сравнение эффективности местных анестетиков с позиций острого стресс-ответа. *Вестник оториноларингологии*. 2016; 81 (3): 7–11.

Поступила в редакцию 07.02.2021; принята 11.06.2021.

Авторский коллектив

Калмыков Иван Николаевич – аспирант кафедры оториноларингологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. М.-Маклая, 8; e-mail: 23kalmykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7253-3576>.

Торшин Владимир Иванович – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. М.-Макляя, 8; e-mail: vtorshin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3950-8296>.

Ермакова Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. М.-Макляя, 8; e-mail: n.v.ermakova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1074-1641>.

Синельникова Анна Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. М.-Макляя, 8; e-mail: dr-sinann@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0096-6369>.

Кастыро Игорь Владимирович – кандидат медицинских наук, PhD, старший преподаватель кафедры нормальной физиологии, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, г. Москва, ул. М.-Макляя, 8; e-mail: ikastyro@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6134-3080>.

Образец цитирования

Калмыков И.К., Торшин В.И., Ермакова Н.В., Синельникова А.Н., Кастыро И.В. Оценка острого болевого синдрома у пациентов после септопластики при применении различных тактик анестезии. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 97–110. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-97-110.

EVALUATION OF ACUTE PAIN SYNDROME IN PATIENTS AFTER SEPTOPLASTY AND VARIOUS ANESTHETIC STRATEGIES

I.K. Kalmykov, V.I. Torshin, N.V. Ermakova, A.N. Sinel'nikova, I.V. Kastyro

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

The aim of the study was to evaluate acute pain syndrome in patients after septoplasty and various strategies of general anesthesia.

Materials and Methods. All patients received local infiltration anesthesia with 2 % procaine solution. In group 1 (n=105), a 2 % solution of promedol and 60 mg of ketorolac were used as evening premedication; in group 2 (n=108), fentanyl, propofol, cisatracurium besylate, tranexamic acid, atropine and metoclopramide were used; in group 3 (n=78), atracurium besylate, sodium thiopental, nitrous oxide and halothane were used. In groups 2 and 3, 100 mg of ketoprofen was injected intramuscularly in the evening of the postsurgical day. Anterior tamponade was carried out with foam tampons. The tamponade was removed on the 2nd day in the groups 1 and 2, and in group 3 it was removed one day after the surgery. Pain syndrome was assessed in 1, 3, and 6 hours, 1 and 2 days after surgery using a visual analogue scale (VAS), a verbal "lightning" scale (VLS), and a numeric rating scale (NRS). Pain was also assessed 1 hour after tamponade removal.

Results. At all stages of the examination (except Day 2), the pain syndrome was less pronounced in group 2. A day after surgery, the patients of group 3 had more severe pain if compared with those of other groups.

Conclusion. During septoplasty, the least painful reaction is provoked by the general anesthesia scheme as used in group 3: fentanyl, propofol, cisatracurium besylate, tranexamic acid, atropine and metoclopramide. In case of nasal tamponade after septoplasty, the tampons should be removed on the 2nd day after surgery.

Key words: septoplasty, anesthesia, analogue scales, pain.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Orhan I., Aydın S., Ormeci T., Yılmaz F. A radiological analysis of inferior turbinate in patients with deviated nasal septum by using computed tomography. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2014; 28: 68–72.
2. Andrades P., Cuevas P., Danilla S., Bernales J., Longton C., Borel C., Rodrigo Hernández, Villalobos R. The accuracy of different methods for diagnosing septal deviation in patients undergoing septorhinoplasty: a prospective study. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2016; 69: 848–855.
3. Thomas A., Alt J., Gale C., Vijayakumar S., Padia R., Peters M., Champagne T., Meier J.D. Surgeon and hospital cost variability for septoplasty and inferior turbinate reduction. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2016; 6: 1069–1074.

4. Rotenberg B.W., Pang K.P. The impact of sinus surgery on sleep outcomes. *Int. Forum Allergy Rhinol.* 2015; 5: 329–332.
5. LoSavio P.S., O'Toole T.R. Surgery of the nasal septum and turbinates. In: Batra P.S., Han J.K. (eds.). *Practical medical and surgical management of chronic rhinosinusitis*. Cham: Springer; 2015: 483–507.
6. Gillman G. Septoplasty. In: Myers E., Kennedy D. (eds.). *Rhinology*. Netherlands: Wolters Kluwer, Alphen aan den Rijn; 2016: 7–21.
7. Ketcham A.S., Han J.K. Complications and management of septoplasty. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2010; 43: 897–904.
8. Dąbrowska-Bień J., Skarżyński P.H., Gwizdalska I., Łazęcka K., Skarżyński H. Complications in septoplasty based on a large group of 5639 patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2018; 275: 1789–1794.
9. Stallman J.S., Lobo J.N., Som P.M. The incidence of concha bullosa and its relationship to nasal septal deviation and paranasal sinus disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2004; 25 (9): 1613–1618.
10. Smith K.D., Edwards P.C., Saini T.S., Norton N.S. The prevalence of concha bullosa and nasal septal deviation and their relationship to maxillary sinusitis by volumetric tomography. *Int. J. Dent.* 2010; 2010.
11. Bugten V., Nilsen A.H., Thorstensen W.M., Moxness M.H.S., Amundsen M.F., Nordgård S. Quality of life and symptoms before and after nasal septoplasty compared with healthy individuals. *BMC Ear, Nose and Throat Disorders*. 2016; 16 (1): 13.
12. Bhattacharyya N. Ambulatory sinus and nasal surgery in the United States: demographics and perioperative outcomes. *Laryngoscope*. 2010; 120: 635–638.
13. Pustovit O.M., Nasedkin A.N., Egorov V.I., Isaev V.M., Isaev E.V., Morozov I.I. Vozdeystvie ul'trazvukovoy kavitatsii i fotokhromoterapii na protsess reparatsii slizistoy obolochki nosa posle septoplastiki i podslizistoy vazotomii nizhnikh nosovykh rakovin [Influence of ultrasonic cavitation and phototherapy on the reparation of nasal mucosa after septoplasty and submucosal vasotomy of the inferior turbinates]. *Golova i sheya*. 2018; 6 (2): 20–26 (in Russian).
14. Sommer F., Hoffmann T.K. Septoplasty – a surgical or political challenge? *The Lancet*. 2019; 394: 276–277. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31241-3.
15. Van Egmond M.M.H.T., Rovers M.M., Hannink G., Hendriks C.T.M., van Heerbeek N. Septoplasty with or without concurrent turbinate surgery versus non-surgical management for nasal obstruction in adults with a deviated septum: a pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019; 394 (10195): 314–321.
16. Siegel N.S., Gliklich R.E., Taghizadeh F., Chang Y. Outcomes of septoplasty. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2000; 122 (2): 228–232.
17. Bloom J.D., Kaplan S.E., Bleier B.S., Goldstein S.A. Septoplasty Complications: Avoidance and Management. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2009; 42: 463–481.
18. Shah J., Roxbury C.R., Sindwani R. Techniques in Septoplasty. *Otolaryngologic Clinics of North America*. *Otolaryngol. Clin. N. Am.* 2018; 51: 909–917.
19. Ocalan R., Akin C., Disli Z.K., Kilinc T., Ozluedik S. Preoperative anxiety and postoperative pain in patients undergoing septoplasty. *B-ENT*. 2015; 11: 19–23.
20. Kastyro I.V., Popadyuk V.I., Zalizko A.V., Klyuchnikova O.S., Stefanova M.V. Sravnenie intensivnosti posleoperatsionnoy boli posle septoplastiki i polipotomii nosa [Comparison of postoperative pain intensity after septoplasty and nasal polypotomy]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2012; 4 (86): 61 (in Russian).
21. Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Zalizko A.V. Opredelenie tendentsiy v issledovanii bolevogo sindroma posle tonzillektomii (pilotnoe issledovanie) [Identifying trends in post-tonsillectomy pain study (pilot study)]. *Byulleten' VSNTs SO RAMN*. 2012; 4 (86): 106–109 (in Russian).
22. Simsek T., Coskun Musaoglu I., Uluat A. The effect of lidocaine and tramadol in nasal packs on pain after septoplasty. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2019; 276 (6): 1663–1669.
23. Altunkaya H., Ozer Y., Kargi E., Ozkocak I., Mübin Hosnuter, Demirel C.B., Babuccu O. The postoperative analgesic effect of tramadol when used as subcutaneous local anesthetic. *Anesth. Analg.* 2004; 99 (5): 1461–1464.
24. Pang W., Huang P.Y., Chang D.P., Huang M.H. The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine. *Reg. Anesth. Pain Med.* 1999; 24 (3): 246–249.
25. Sener M., Yilmazer C., Yilmaz I., Ozer C., Donmez A., Arslan G. Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: a comparison with diclofenac, ketoprofen, and dipyron. *J. Clin. Anesth. Pain Manag.* 2008; 20 (2): 103–108.

26. White P.F. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. *Anesth. Analg.* 2005; 101 (5S): S5–S22.
27. Findikcioglu K., Findikcioglu F., Demirtas Y., Yavuzer R., Ayhan S., Atabay K. Effect of the menstrual cycle on intraoperative bleeding in rhinoplasty patients. *Eur. J. Plast. Surg.* 2009; 32: 77–81.
28. Bernardo M.T., Alves S., Lima N.B., Helena D., Condé A. Septoplasty with or without postoperative nasal packing? Prospective study. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2013, 79 (4): 471–474.
29. Rock A.N., Akakpo K., Cheresnick C., Zmistowski B.M., Essig G.F., Chio E., Nogan S. Postoperative Prescriptions and Corresponding Opioid Consumption After Septoplasty or Rhinoplasty. *Ear, Nose & Throat Journal.* 2019; 15.
30. Kar S.K., Das D., Mondal A.K. The Analgesic Efficacy of Preoperative Lornoxicam in Prevention of Postoperative Pain after Septoplasty. *J. Neurol. Neurophysiol.* 2016; 7: 353–358.
31. Brown E.N., Pavone K.J., Naranjo M. Multimodal General Anesthesia. *Anesthesia & Analgesia.* 2018; 127 (5): 1246–1258.
32. Sherman M., Sethi S., Hindle A.K., Chanza T. Multimodal Pain Management in the Perioperative Setting. *Open Journal of Anesthesiology.* 2020; 10: 47–71.
33. Gaia R., Coelho J., Brandão F.H., Carvalho M.R.M.S., Aquino J.E.P., Paula S.H.P., Fabi R.P., Eiras B. Frequência de Sinéquia Nasal após Cirurgia de Septoplastia com Turbinectomia com e sem Uso de Splint Nasal. *Arq. Int. Otorrinolaringol.* 2008; 12 (1): 24–27.
34. Baptistella E., Rispoli D.Z., de Brito Malucelli D.A., de Carvalho Fonseca V.R.D., de Trotta F., Costa A.F.C.B., Rispoli L., Watanabe S.S., da Silva T.P. Degree of the Patient Satisfaction and Postoperative Complications for Septoplasty Surgery With and Without the Use of Nasal Buffer. *Int. Arch. Otorhinolaryngol.* 2008; 12 (3): 334–341.
35. Malki D., Quine S.M., Pfeleiderer A.G. Nasal splints, revisited. *J. Laryngol. Otol.* 1999; 113 (8): 725–727.
36. Guyuron B., Vaughan C. Evaluation of stents following septoplasty. *Aesthetic Plast. Surg.* 1995; 19 (1): 75–77.
37. Cook J.A., Murrant N.J., Evans K.L., Lavelle R.J. Intranasal splints and their effects on intranasal adhesions and septal stability. *Clin. Otolaryngol. Allied Sci.* 1992; 17 (1): 24–27
38. Wänman A., Marklund S. Treatment outcome of supervised exercise, home exercise and bite splint therapy, respectively, in patients with symptomatic disc displacement with reduction: a randomised clinical trial. *Journal of oral rehabilitation.* 2020; 47 (2): 143–149.
39. Kim S.J., Chang D.S., Choi M.S., Lee H.Y., Pyo J.-S. Efficacy of nasal septal splints for preventing complications after septoplasty: A meta-analysis. *American Journal of Otolaryngology.* 2021; 42 (3): 102389.
40. Vaiman M., Sarfaty S., Shlamkovich N., Segal S., Eviatar E. Fibrin sealant: alternative to nasal packing in endonasal operations. A prospective randomized study. *Isr. Med. Assoc. J.* 2005; 7 (9): 571–574.
41. Vaiman M., Eviatar E., Segal S. The use of fibrin glue as hemostatic in endonasal operations: a prospective, randomized study. *Rhinology.* 2002; 40 (4): 185–188.
42. Eşki E., Güvenç I.A., Hızal E., Yılmaz İ. Effects of nasal pack use on surgical success in septoplasty. *Kulak. Burun. Bogaz. Ihtis. Derg.* 2014; 24 (4): 206–210.
43. Kastyro I.V., Medyantseva D.A. Intensivnost' boleвого sindroma posle rezektsii peregorodki nosa v zavisimosti ot ploshchadi operatsionnogo polya [Pain syndrome intensity after nasal septum resection, depending on the surgical area]. *Rossiyskaya otorinolaringologiya.* 2014; 1 (68): 86–88 (in Russian).
44. Chin M.L., Fillingim R.B., Ness T.J. *Pain in Women.* 1st Edn. Oxford University Press; 2013. 335.
45. Gagliese L. Pain and Aging: The Emergence of a New Subfield of Pain Research. *The Journal of Pain.* 2009; 10 (4): 343–353.
46. Bista M. A Comparative Study of Pain and Discomfort in Septoplasty with Quilting of Nasal Septum and Nasal Packing. *Glob. J. Oto.* 2018; 13 (4): 555866.
47. Burton D., Nicholson G., Hall G. Endocrine and metabolic response to surgery. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain.* 2004; 4 (5): 144–147. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mkh040.
48. Giannoudis P.V., Dinopoulos H., Chalidis B., Hall G.M. Surgical stress response. *Injury.* 2006; 37: S3–S9.
49. Khalmuratova R., Jeon S.-Y., Kim D.W., Kim J.-P., Ahn S.-K., Park J.-J., Hur D.-G. Wound healing of nasal mucosa in a rat. *American Journal of Rhinology and Allergy.* 2009; 23 (6): 33–37.
50. Khalmuratova R., Kim D.W., Jeon S.-Y. Effect of Dexamethasone on Wound Healing of the Septal Mucosa in the Rat. *American Journal of Rhinology & Allergy.* 2011; 25 (3): e112–e116.

51. Choi K.Y., Cho S.W., Choi J.-J., Zhang Y.-L., Kim D.W., Han D.H., Kim H.J., Kim D.-Y., Rhee C.-S., Won T.-B. Healing of the nasal septal mucosa in an experimental rabbit model of mucosal injury. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2017; 3 (1): 17–23.
52. Wang W.W., Dong B.C. Comparison on effectiveness of trans-septal suturing versus nasal packing after septoplasty: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (11): 3915–3925.
53. Liao Z., Liao W., Tan K.S., Sun Y., Peng A., Zhu Y., He H., Yang S., Xu G., Su R., Yao J., Fan Y., Yang Q., Hong H. Decreased hospital charges and postoperative pain in septoplasty by application of enhanced recovery after surgery. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2018; 14: 1871–1877.
54. Canty P.A., Berkowitz R.G. Hematoma and abscess of the nasal septum in children. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 1996; 122 (12): 1373–1376.
55. Mooney C.P., Rimmer J. Spontaneous nasal septal haematoma and abscess: a case report and literature review. *Rhinology Online*. 2018; 1: 122–126.
56. Salam B., Camilleri A. Non-traumatic nasal septal abscess in an immunocompetent patient. *Rhinology*. 2009; 47 (4): 476–477.
57. Dadgarnia M., Meybodian M., Karbasi A., Baradaranfar M., Atighechi S., Zand V., Vaziribozorg S. Comparing nasal packing with trans-septal suturing following septoplasty: a randomized clinical trial. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2017; 274 (9): 3513–3518.
58. Karaman E., Gungor G., Alimoglu Y., Kilic E., Tarakci E., Bozkurt P., Enver O. The effect of lidocaine, bupivacaine and ropivacaine in nasal packs on pain and hemorrhage after septoplasty. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2010; 268 (5): 685–689.
59. Kastyro I.V., Inozemtsev A.N., Shmaevsky P.E., Khamidullin G.V., Torshin V.I., Kovalenko A.N., Pryanikov P.D., Guseinov I.I. The impact of trauma of the mucous membrane of the nasal septum in rats on behavioral responses and changes in the balance of the autonomic nervous system (pilot study). *J. Phys.: Conf. Ser.* 2020; 1611: 012054.
60. Popadyuk V.I., Kastyro I.V., Ermakova N.V., Torshin V.I. Septoplastika i tonzillektomiya: sravnenie effektivnosti mestnykh anestetikov s pozitsiy ostrogo stress-otveta [Septoplasty and tonsillectomy: comparison of the local anesthetics in terms of acute stress response]. *Vestnik otorinolaringologii*. 2016; 81 (3): 7–11 (in Russian).

Received February 07, 2021; accepted June 11, 2021.

Information about the authors

Kalmykov Ivan Nikolaevich, Postgraduate Student, Chair of Otorhinolaryngology, Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russia, Moscow, M.-Maklay St., 8; e-mail: 23kalmykov@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7253-3576>.

Torshin Vladimir Ivanovich, Doctor of Science (Biology), Professor, Head of the Chair of Normal Physiology, Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russia, Moscow, M.-Maklay St., 8; e-mail: vtorshin@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3950-8296>.

Ermakova Natal'ya Viktorovna, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chair of Normal Physiology, Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russia, Moscow, M.-Maklay St., 8; e-mail: n.v.ermakova@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1074-1641>.

Sinel'nikova Anna Nikolaevna, Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Chair of Normal Physiology, Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russia, Moscow, M.-Maklay St., 8; e-mail: dr-sinann@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0096-6369>.

Kastyro Igor' Vladimirovich, Candidate of Science (Medicine), Senior Lecturer, Chair of Normal Physiology, Peoples' Friendship University of Russia. 117198, Russia, Moscow, M.-Maklay St., 8; e-mail: ikastyro@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6134-3080>.

For citation

Kalmykov I.K., Torshin V.I., Ermakova N.V., Sinel'nikova A.N., Kastyro I.V. Otsenka ostrogo bolevoogo sindroma u patsientov posle septoplastiki pri primenenii razlichnykh taktik anestezii [Evaluation of acute pain syndrome in patients after septoplasty and various anesthetic strategies]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 3: 97–110. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-97-110 (in Russian).

УДК 613.62(470.42)

DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-111-119

МНОГОЛЕТНИЙ АНАЛИЗ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Н.С. Шаповал

ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», г. Ульяновск, Россия

Основой профилактики профессиональных заболеваний является раннее выявление воздействия вредных производственных факторов на организм работающих и разработка системы управления профессиональными рисками. Доказательством этого могут служить показатели профессиональной заболеваемости.

Цель исследования – сравнительный анализ динамики профессиональной заболеваемости, структуры выявляемой профессиональной патологии в Ульяновской области, Приволжском федеральном округе и РФ в 2015–2019 гг.

Материалы и методы. Приведены статистические данные об уровне и структуре профессиональной заболеваемости. Проанализированы такие показатели, как отрасль промышленности, предприятие, пол, возраст работников, стаж работы в условиях вредных производственных факторов, вредные производственные факторы, которые привели к развитию профзаболевания, уровни вредных производственных факторов, обстоятельства возникновения.

Результаты. Уровень профессиональной заболеваемости в Ульяновской области продолжает снижаться, такая же тенденция отмечается в РФ и ПФО. Анализ профессиональной заболеваемости в зависимости от отрасли производства показал, что в настоящее время в Ульяновской области первое место по количеству профессиональных заболеваний занимают предприятия воздушного транспорта. До 2018 г. лидирующими были предприятия по производству комплектующих и принадлежностей для автотранспортных средств. В структуре профессиональной заболеваемости каких-либо существенных изменений не произошло. В Ульяновской области, как в ПФО и РФ в целом, профессиональная патология от воздействия физических факторов занимает первое место. В этой группе профессиональных заболеваний преобладает нейросенсорная тугоухость. Уровень профессиональных заболеваний в различные годы в регионе отражает качество оказания медицинской помощи.

Показана роль Центра профпатологии в решении организационно-методических и практических задач по выявлению, лечению и профилактике профессиональных заболеваний. Для медицинских организаций региона, занимающихся охраной здоровья работающих в контакте с вредными производственными факторами, определены задачи, которые позволят улучшить систему оказания медицинской помощи трудоспособному населению.

Ключевые слова: профессиональные заболевания, уровень профессиональной подготовки, трудоспособное население, вредные производственные факторы.

Введение. Продление трудового долголетия граждан является первостепенной задачей национальной политики государства [1, 2].

Сохранение здоровья трудоспособного населения остается актуальной проблемой как социальной сферы, так и области медицины, занимающейся профилактикой профессиональных заболеваний, так как экономический подъем государства напрямую связан с качеством трудовых ресурсов [3].

Одним из основных механизмов профилактики профессиональных заболеваний является раннее выявление воздействия вредных производственных факторов на организм

работающих и разработка системы управления профессиональными рисками [4, 5]. Доказательством этого могут служить показатели профессиональной заболеваемости [6, 7]. В связи с этим представляется возможным проанализировать состояние профзаболеваемости в Ульяновской области, Приволжском федеральном округе (ПФО) и РФ.

Цель исследования. Сравнительный анализ динамики профессиональной заболеваемости, структуры выявляемой профессиональной патологии в Ульяновской области, Приволжском федеральном округе и РФ в 2015–2019 гг.

Материалы и методы. Для определения динамики профессиональной заболеваемости, структуры профессиональной патологии в Ульяновской области, Приволжском федеральном округе и РФ в 2015–2019 гг. проанализированы годовые отчеты и пояснительные записки к ним [8–10]. Рассмотрены такие показатели, как отрасль промышленности, предприятие, пол, возраст работников, стаж работы в условиях вредных производственных факторов, вредные производственные факторы, которые привели к развитию профзаболевания, уровни вредных производственных факторов, обстоятельства возникновения. Результаты исследования обработаны с исполь-

зованием пакета прикладных программ Statistica 6.1 с применением стандартных показателей вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Установлено снижение уровня профессиональной заболеваемости в Ульяновской области в исследуемый период. В 2019 г. данный показатель составил 1,59 на 10 тыс. работников, темп снижения по отношению к 2015 г. – 57,3 %. Аналогичная тенденция отмечена по ПФО и в целом по РФ. Так, в РФ в 2019 г. уровень профессиональной заболеваемости составил 1,03 на 10 тыс. работников, темп снижения – 37,6 %; в ПФО – соответственно 0,63 на 10 тыс. работников и 45,0 % (табл. 1).

Таблица 1
Table 1

Показатели профессиональной заболеваемости в РФ, ПФО и Ульяновской области в 2015–2019 гг. (случев на 10 тыс. работников)
Occupational morbidity rates in the Russian Federation, Volga Federal district, and Ulyanovsk region in 2015-2019 (per 10 thousand employees)

Регион Region	2015	2016	2017	2018	2019	Темп прироста к 2015 г., % Growth rate by 2015, %
РФ Russian Federation	1,65	1,47	1,31	1,17	1,03	-37,6
ПФО Volga Federal district	1,4	1,21	0,97	0,77	0,63	-45,0
Ульяновская область Ulyanovsk region	6,15	5,56	2,96	1,59	1,59	-57,3

Число зарегистрированных случаев профессиональной патологии как в РФ, так и в ПФО и в Ульяновской области продолжает снижаться (табл. 2). С 2018 г. профессиональные заболевания в регионе устанавливаются не только региональным Центром профпатологии, но и Центром профпатологии Минздрава России. Так, в 2019 г. из 38 зарегистрированных случаев профессиональных заболеваний 33 случая выявлено в Центре профпатологии Ульяновской области, 5 – в Центре профпатологии МЗ РФ.

Анализ профессиональной заболеваемости по отраслям промышленности показал,

что в Ульяновской области в 2018 и 2019 гг. лидирующее место по количеству профессиональных заболеваний занимали предприятия воздушного транспорта (ООО «Авиакомпания Волга-Днепр») – 25,0 и 34,2 % соответственно. До 2018 г. лидирующими были предприятия по производству комплектующих и принадлежностей для автотранспортных средств. Так, в ООО «УАЗ-Автокомпонент» в 2017 г. зарегистрировано 32,2 % профессиональных заболеваний, в 2016 г. – 31,1 %, в 2015 г. – 41,6 %; в ООО «УАЗ» – 36,3, 44,6 и 26,6 % соответственно (табл. 3).

Таблица 2

Table 2

**Количество зарегистрированных случаев профессиональных заболеваний в РФ, ПФО
и Ульяновской области в 2015–2019 гг. (в абс. числах)**

**The number of reported cases of occupational diseases in the Russian Federation,
Volga Federal district and Ulyanovsk region in 2015–2019 (abs. numbers)**

Регион Region	2015	2016	2017	2018	2019
РФ Russian Federation	7410	5520	5786	5161	4532
ПФО Volga Federal district	1340	1192	1007	775	678
Ульяновская область Ulyanovsk region	274	222	124	44	38

Таблица 3

Table 3

**Количество установленных хронических профзаболеваний
по отраслям промышленности в Ульяновской области в 2015–2019 гг. (%)**

**The number of reported chronic occupational diseases trade-wise
in Ulyanovsk region in 2015–2019 (%)**

Отрасль промышленности Industrial sector	Предприятия Enterprise	2015	2016	2017	2018	2019
Производство комплектующих и принадлежностей для автотранспортных средств Production of components and accessories for motor vehicles	ООО «УАЗ-Автокомпонент» (УАЗ «Металлургия», УАЗ «Литейное производство») «UAZ-Avtokomponent» (UAZ «Metallurgy», UAZ «Foundry engineering»)	41,6	31,1	32,2	13,6	7,8
Производство автотранспортных средств Production of motor vehicles	ООО «УАЗ» «UAZ»	26,6	44,6	36,3	11,4	7,8
Перевозка воздушным грузовым транспортом, не подчиняющимся расписанию Transportation by air cargo, not complying with the schedule	ООО «Авиакомпания Волга-Днепр» «Volga-Dnepr Airlines»	9,9	3,6	8,1	25,0	34,2
Производство частей и принадлежностей для летательных и космических аппаратов Production of parts and accessories for aircraft and spacecraft	АО «Авиастар-СП» «Aviastar-SP»	7,7	2,7	6,5	18,2	15,7

В 2018 г. наибольшее количество профессиональных заболеваний было зарегистрировано в АО «Авиастар-СП» (11 случаев), на втором месте – ООО «Авиакомпания Волга-Днепр» (8 случаев), на третьем – ООО «УАЗ-Автокомпонент» (6 случаев), на четвертом – ООО «УАЗ» (5 случаев). В 2019 г. места распределились следующим образом. Наибольшее число случаев профессиональных заболеваний установлено в ООО «Авиакомпания Волга-Днепр» (13 случаев), затем АО «Авиастар-СП» (6 случаев), ООО «УАЗ» и ООО «УАЗ-Автокомпонент» (по 2 случая).

В целом по РФ из года в год первое место по уровню профзаболеваемости занимают предприятия по добыче полезных ископаемых (25,0 случая на 10 тыс. работающих), по ПФО – обрабатывающие предприятия (19,1 случая на 10 тыс. работающих).

За последние 5 лет существенных изменений в структуре профессиональной заболеваемости не произошло. Первое место как в Ульяновской области, так и в РФ и ПФО занимает профессиональная патология от воздействия физических факторов [12–14]. В 2018 г. в Ульяновской области данные заболевания в структуре профессиональной патологии составили 64,7 %, в РФ – 49,9 %, в ПФО – 55,0 %. На втором месте в Ульяновской области находились профессиональные заболевания от воздействия промышленных аэрозолей – 29,5 %, на третьем – профессиональная патология вследствие воздействия физических перегрузок и перенапряжения отдельных органов и систем – 2,9 %. В России и Приволжском федеральном округе второе место занимала профессиональная патология вследствие воздействия физических факторов, ее доля в общей структуре возросла по сравнению с 2018 г. и составила 51,15 и 78,9 % соответственно. Второе место в РФ занимала профессиональная патология вслед-

В 2019 г. в структуре профзаболеваемости в РФ и Ульяновской области лидирующие позиции также принадлежали профессиональной патологии от воздействия физических факторов, ее доля в общей структуре возросла по сравнению с 2018 г. и составила 51,15 и 78,9 % соответственно. Второе место в РФ занимала профессиональная патология вслед-

ствие воздействия физических перегрузок и перенапряжения отдельных органов и систем – 22,7 %, третье место – профессиональные заболевания от воздействия промышленных аэрозолей – 16,1 %. В Ульяновской области на втором месте находились профессиональные заболевания от воздействия промышленных аэрозолей, доля которых в общей структуре уменьшилась по сравнению с 2018 г. и составила 10,5 %; на третьем месте – профессиональные заболевания, обусловленные действием биологических факторов, – 7,9 %; на четвертом – профессиональная патология вследствие воздействия физических перегрузок и перенапряжения отдельных органов и систем – 2,6 %.

В 2019 г. в группе профессиональных заболеваний, обусловленных воздействием физических факторов, в Ульяновской области, как и в РФ, по-прежнему лидировала нейро-сенсорная тугоухость – 54,38 и 73,3 % соответственно. Среди профессиональной патологии вследствие воздействия физических перегрузок и перенапряжения отдельных органов и систем в РФ преобладали радикулопатии различной локализации – 58,7 %. В Ульяновской области на долю этой патологии в 2018 г. приходилось всего 2,3 %, в 2019 г. случаев данных заболеваний зарегистрировано не было (рис. 1).

В 2019 г. в РФ среди профессиональных заболеваний от воздействия промышленных аэрозолей преобладали пневмокониозы – 18,36 %, на долю хронических обструктивных бронхитов приходилось 17,5 %. В Ульяновской области пневмокониозы составляли 2,6 %, хронические обструктивные бронхиты – 7,9 %.

Стаж работы, при котором наблюдался наибольший риск развития профзаболевания, составлял свыше 25 лет. Доля зарегистрированных профессиональных заболеваний при указанном стаже в Ульяновской области достигала 47,8 %, в РФ – 22,4 % [1].

Основная роль в профилактике профзаболеваемости отводится службе по охране работающих во вредных и неблагоприятных условиях труда [17, 18]. Уровень профессиональной заболеваемости в различные годы в регионе отражает качество оказания медицинской помощи.

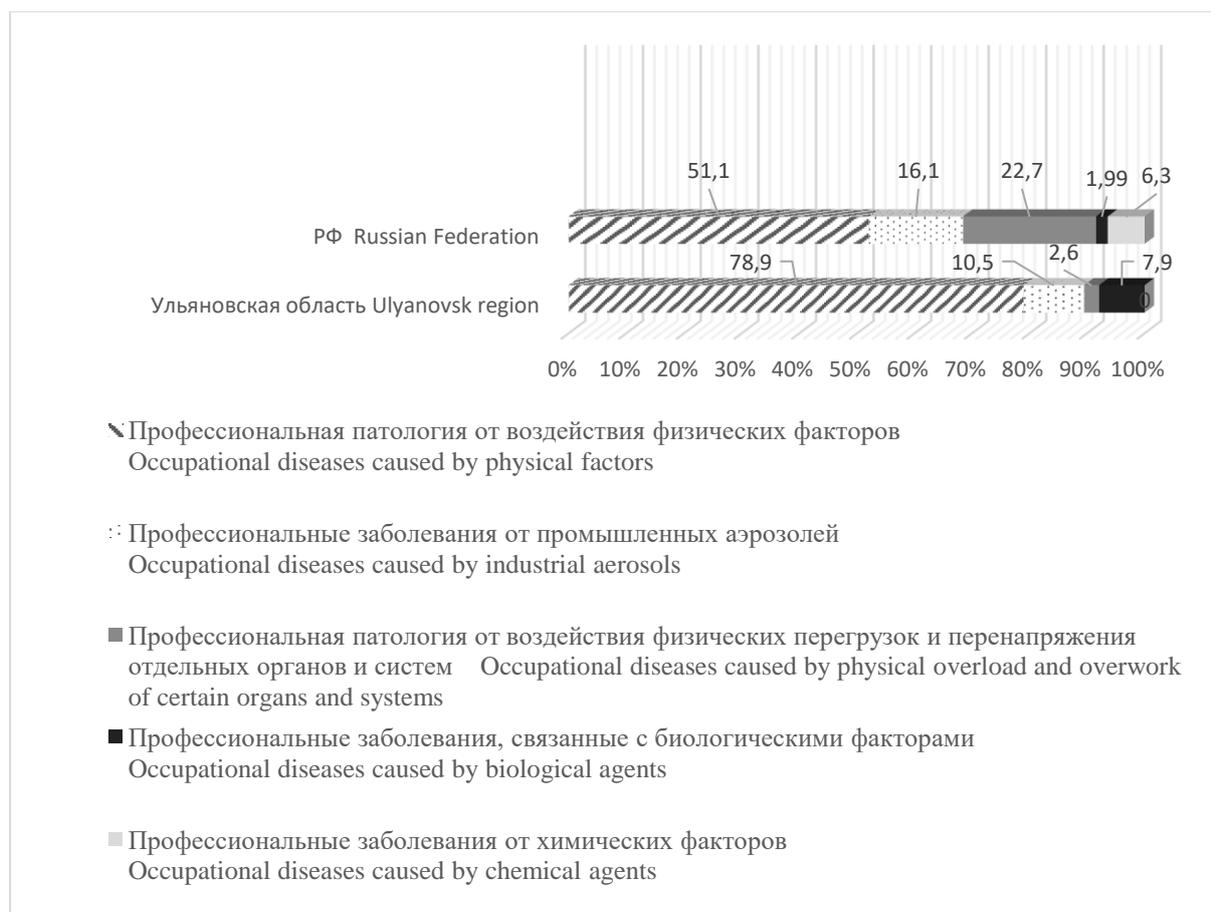


Рис. 1. Структура профессиональной патологии в зависимости от воздействия факторов трудового процесса в РФ и Ульяновской области за 2019 г. (%)

Fig. 1. Structure of occupational diseases depending on the labor process in the Russian Federation and Ulyanovsk region in 2019 (%)

В 1995 г. в Ульяновской области для оказания специализированной медицинской профпатологической помощи работающему населению по распоряжению главы администрации от 12.05.1995 № 482-р был организован областной Профпатологический центр, который в 2012 г. был переименован в ГУЗ «Ульяновский областной клинический центр профессиональной патологии», в 2016 г. на основании распоряжения Министерства здравоохранения Ульяновской области от 07.06.2016 № 1311-р – в ГУЗ «Ульяновский областной клинический медицинский центр оказания помощи лицам, пострадавшим от радиационного воздействия, и профессиональной патологии» (ГУЗ «УОКМЦ ОПЛПРВ И ПП»). В этом же году в целях развития и совершенствования специализированной лечебно-диагностической и профилактической помощи

лицам, пострадавшим от радиации, а также занятым на работах с вредными и (или) опасными производственными факторами, в соответствии с распоряжением Правительства Ульяновской области от 26.05.2016 № 287-пр «О присвоении статуса особо значимого объекта здравоохранения ГУЗ «УОКЦПП» учреждению присвоен статус особо значимого объекта здравоохранения.

В настоящее время ГУЗ «УОКМЦ ОПЛПРВ И ПП» – это специализированное лечебное учреждение, действующее на основании устава как самостоятельное учреждение. Центр также является клинической базой кафедры терапии и профболезней Ульяновского государственного университета, где ежегодно обучаются 400 студентов и проходят обучение и переподготовку врачи по профпатологии.

Основными задачами центра являются оказание специализированной медицинской помощи лицам, пострадавшим от воздействия радиации, и населению, работающему во вредных условиях труда, пациентам с профессиональными профзаболеваниями, а также проведение экспертизы профессиональной пригодности, установление связи заболевания с профессией, разработка и проведение мер по профилактике и снижению профессиональной, производственно-обусловленной и общей заболеваемости, снижение уровня инвалидизации, сохранение трудового долголетия [2, 3].

В современных условиях увеличение трудового долголетия невозможно в отрыве от управления производственным процессом, повышения ответственности работодателя и формирования у работающего населения ответственного отношения к своему здоровью и мотивации к здоровому образу жизни [6].

Проведенный многолетний анализ профессиональной заболеваемости в Ульяновской области позволяет поставить перед службами, работающими в системе сохранения здоровья работающего населения, задачи, успешное решение которых будет способствовать не только повышению уровня медицинского обеспечения, но и снижению профессиональных рисков:

1. Внедрение в работу системы риск-ориентированного подхода для определения приоритетных объектов, представляющих наибольшую опасность с точки зрения воздействия на работника вредных факторов производственной среды и трудового процесса и формирования профессиональной патологии.

2. Научное обоснование и разработка программ по совершенствованию профилактической, лечебно-диагностической помощи с

целью раннего выявления заболеваний, в т.ч. профессиональных и производственно-обусловленных, предупреждения прогрессирующего заболевания, профилактики инвалидизации трудоспособного населения, увеличения средней продолжительности жизни.

3. Разработка научно обоснованных медико-гигиенических программ по улучшению условий для формирования здорового образа жизни трудоспособного населения, что будет способствовать в т.ч. сохранению репродуктивного здоровья работающих и последующих поколений.

Выводы:

1. В период 2015–2019 гг. уровень профессиональной заболеваемости в Ульяновской области снижался, темп снижения составлял 57,3 %.

2. В 2018 и 2019 гг. в Ульяновской области наибольшее количество профессиональных заболеваний зарегистрировано на предприятии воздушного транспорта. До 2018 г. лидирующими по данному показателю были предприятия по производству комплектующих и принадлежностей для автотранспортных средств (ООО «УАЗ», ООО «УАЗ-Автокомпонент»).

3. В структуре профессиональной заболеваемости за изучаемый период существенных изменений не произошло. Первое место в Ульяновской области, как и в России и Приволжском федеральном округе, занимала профессиональная патология от воздействия физических факторов. В группе профессиональных заболеваний, обусловленных воздействием физических факторов, лидировала нейросенсорная тугоухость.

4. Максимальный риск возникновения профессионального заболевания приходится на стаж свыше 25 лет.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Попова А.Ю.* Состояние условий труда и профессиональная заболеваемость в РФ. Медицина труда и экологии человека. 2015; 3: 7–13.
2. *Онищенко Г.Н.* Актуальные задачи гигиенической науки и практики в сохранении здоровья населения. Гигиена и санитария. 2015; 94 (3): 5–9.
3. *Измеров Н.Ф., Денисов Э.Т., Прокопенко Л.В., Сивачалова О.В.* Методология выявления и профилактика заболеваний, связанных с работой. Медицина труда и промышленная экология. 2010; 9: 1–7.
4. *Хрупацева А.Г., Хадарцева А.А.* Профессиональный риск. Теория и практика расчета. Тула: Изд-во ТулГУ; 2011. 330.

5. Яцына И.В., Федина И.Н., Серебряков П.В. Актуальные вопросы оценки риска здоровью работающих. Прикладные информационные аспекты медицины. 2018; 221 (3): 32–36.
6. Измеров Н.Ф., Бухтияров И.В., Прокопенко Л.В. Концепция осуществления государственной политики, направленной на сохранение здоровья работающего населения России на период до 2020 года и дальнейшую перспективу. Здоровье населения и среда обитания. 2014; 9: 4–8.
7. Измеров Н.Ф. Труд и здоровье. М.: Литерра; 2014. 123.
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2018.
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2019.
10. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году: государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2020.
11. Валеева Э.Т. Современное состояние профпатологической службы Республики Башкортостан. Медицина труда и экология человека. 2016; 1: 21–26.
12. Осипов С.А., Малышева И.Ю., Берхеева З.М. Условия труда и профессиональная заболеваемость работников сельского хозяйства Республики Татарстан. Вестник современной клинической медицины. 2016; 9 (5): 29–34.
13. Валеева Э.Т., Бакирова А.Б. Региональные особенности профессиональной заболеваемости в Республике Башкортостан. Санитарный врач. 2018; 2: 17–22.
14. Панков В.А., Тюткина Г.А., Кулешова М.В., Корчуганова Л.Ф. Динамика профессиональной заболеваемости в Иркутской области. Сибирский медицинский журнал. 2012; 114 (7): 1–4.
15. Лахман О.Л., Панков В.А. Проблемы в профпатологии в современных социально-экономических условиях. Сибирский медицинский журнал. 2009; 90 (7): 150–153.
16. Прокопенко А.В. Современные проблемы проведения периодических медицинских осмотров и оценки здоровья работающего населения по их итогам. Экология человека. 2012; 11: 27–31.
17. Измерова Н.И., Тихонова Г.И., Жаворонок Л.Г. Оценка качества и эффективности медицинских осмотров работающих. Медицина труда и промышленная экология. 2008; 6: 28–30.
18. Онищенко Г.Г. Актуальные задачи гигиенической науки и практики в сохранении здоровья населения. Гигиена и санитария. 2015; 94 (3): 5–9.

Поступила в редакцию 28.01.2021; принята 07.07.2021.

Автор

Шаповал Наталья Сергеевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии и профессиональных болезней, ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет». 432017, Россия, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, 42; e-mail: shapoval@mai.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5642-3753>.

Образец цитирования

Шаповал Н.С. Многолетний анализ профессиональной заболеваемости в Ульяновской области. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 111–119. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-111-119.

LONG-TERM ANALYSIS OF OCCUPATIONAL MORBIDITY IN ULYANOVSK REGION

N.S. Shapoval

Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

The best way to prevent occupational diseases is to identify the impact of harmful production factors on the employees at an early stage and to develop an occupational risk management system. This can be proved by indicators of occupational morbidity.

The purpose of the study is to compare the dynamics of occupational morbidity, structure of reported occupational diseases in Ulyanovsk region, Volga Federal District and the Russian Federation in 2015–2019. Materials and Methods. The paper presents statistical data on the level and structure of occupational morbidity. The authors analyzed such parameters as industrial sector, enterprise, gender and age of workers, length of service under harmful production factors, harmful production factors that caused occupational diseases, levels of harmful production factors, circumstances of disease onset.

Results. The level of occupational morbidity in Ulyanovsk region continues to decline. The same trend is observed in the Russian Federation and the Volga Federal District. Analysis of occupational morbidity, depending on the industrial sector, showed that at present in Ulyanovsk region the first place in the number of occupational diseases is occupied by air transport enterprises. Until 2018, the leading enterprises were those producing components and accessories for motor vehicles. There were no significant changes in the structure of occupational morbidity. In Ulyanovsk region, Volga Federal District and the Russian Federation as a whole, occupational diseases caused by physical factors come first. Sensorineural hearing loss prevails in this group of occupational diseases. The level of occupational diseases in the region in different years reflects the quality of medical care.

The authors pay attention to the role of the occupational health center in solving organizational, methodological and practical tasks for identification, treatment and prevention of occupational diseases. We also identified the problems for regional healthcare organizations. Problem solving can improve treatment delivery to the employable population.

Key words: occupational diseases, level of professional qualification, employable population, harmful production factors.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

References

1. Popova A.Yu. Sostoyanie usloviy truda i professional'naya zabolevaemost' v RF [Working conditions and occupational morbidity in the Russian Federation]. *Meditsina truda i ekologii cheloveka*. 2015; 3: 7–13 (in Russian).
2. Onishchenko G.N. Aktual'nye zadachi gigienicheskoy nauki i praktiki v sokhraneni zhdorov'ya naseleniya [Topical tasks of hygiene and health maintenance]. *Gigiya i sanitariya*. 2015; 94 (3): 5–9 (in Russian).
3. Izmerov N.F., Denisov E.T., Prokopenko L.V., Sivachalova O.V. Metodologiya vyyavleniya i profilaktika zabolevaniy, svyazannykh s rabotoy [Methodology for detection and prevention of occupational diseases]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2010; 9: 1–7 (in Russian).
4. Khrupacheva A.G., Khadartseva A.A. Professional'nyy risk. Teoriya i praktika rascheta [Professional risk. Theory and practice of calculation]. Tula: Izd-vo TulGU; 2011. 330 (in Russian).
5. Yatsyna I.V., Fedina I.N., Serebryakov P.V. Aktual'nye voprosy otsenki riska zdorov'yu rabotayushchikh [Topical issues of health risk assessment for workers]. *Prikladnye informatsionnye aspekty meditsiny*. 2018; 221 (3): 32–36 (in Russian).
6. Izmerov N.F., Bukhtiyarov I.V., Prokopenko L.V. Kontsepsiya osushchestvleniya gosudarstvennoy politiki, napravlennoy na sokhranenie zdorov'ya rabotayushchego naseleniya Rossii na period do 2020 goda i dal'neyshuyu perspektivu [Concept for the implementation of state policy aimed at preserving health of working population of Russia up to 2020 and beyond]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2014; 9: 4–8 (in Russian).
7. Izmerov N.F. *Trud i zdorov'e* [Labor and health]. Moscow: Literra; 2014. 123 (in Russian).
8. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2017 godu: gosudarstvennyy doklad* [Sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2017: State report]. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2018 (in Russian).
9. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2018 godu: gosudarstvennyy doklad* [Sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2018: State report]. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2019 (in Russian).
10. *O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiyskoy Federatsii v 2019 godu: gosudarstvennyy doklad* [Sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2019: State report]. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka; 2020 (in Russian).

11. Valeeva E.T. Sovremennoe sostoyanie profpatologicheskoy sluzhby Respubliki Bashkortostan [Current state of occupational pathology commission in the Republic of Bashkortostan]. *Medsina truda i ekologiya cheloveka*. 2016; 1: 21–26 (in Russian).
12. Osipov S.A., Malysheva I.Yu., Berkheeva Z.M. Usloviya truda i professional'naya zaboлеваemost' rabotnikov sel'skogo khozyaystva Respubliki Tatarstan [Working conditions and occupational morbidity of agricultural workers in the Republic of Tatarstan]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2016; 9 (5): 29–34 (in Russian).
13. Valeeva E.T., Bakirova A.B. Regional'nye osobennosti professional'noy zaboлеваemosti v Respublike Bashkortostan [Regional characteristics of occupational morbidity in the Republic of Bashkortostan]. *Sanitarnyy vrach*. 2018; 2: 17–22 (in Russian).
14. Pankov V.A., Tyutkina G.A., Kuleshova M.V., Korchuganova L.F. Dinamika professional'noy zaboлеваemosti v Irkutskoy oblasti [Dynamics of occupational morbidity in Irkutsk region]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2012; 114 (7): 1–4 (in Russian).
15. Lakhman O.L., Pankov V.A. Problemy v profpatologii v sovremennykh sotsial'no-ekonomicheskikh usloviyakh [Problems in occupational pathology in modern social and economic conditions]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009; 90 (7): 150–153 (in Russian).
16. Prokopenko A.V. Sovremennyye problemy provedeniya periodicheskikh meditsinskikh osmotrov i otsenki zdorov'ya rabotayushchego naseleniya po ikh itogam [Modern problems of periodic medical examinations and health assessment of working population based on such check-ups]. *Ekologiya cheloveka*. 2012; 11: 27–31 (in Russian).
17. Izmerova N.I., Tikhonova G.I., Zhavoronok L.G. Otsenka kachestva i effektivnosti meditsinskikh osmotrov rabotayushchikh [Assessment of the quality and effectiveness of medical examinations of workers]. *Medsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2008; 6: 28–30 (in Russian).
18. Onishchenko G.G. Aktual'nye zadachi gigienicheskoy nauki i praktiki v sokhranении zdorov'ya naseleniya [Topical tasks of hygiene and practice in health maintenance]. *Gigiena i sanitariya*. 2015; 94 (3): 5–9 (in Russian).

Received January 28, 2021; accepted July 07, 2021.

Information about the author

Shapoval Natal'ya Sergeevna, Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Chair of Therapy and Occupational Diseases, Ulyanovsk State University. 432017, Russia, Ulyanovsk, L. Tolstoy St., 42; e-mail: shapovall@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-5642-3753>.

For citation

Shapoval N.S. Mnogoletniy analiz professional'noy zaboлеваemosti v Ul'yanovskoy oblasti [Long-term analysis of occupational morbidity in Ulyanovsk region]. *Ul'yanovskiy mediko-biologicheskij zhurnal*. 2021; 3: 111–119. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-111-119 (in Russian).

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612:613.96

DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-120-128

ФИЗИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ СТУДЕНТОК МЕДИЦИНСКОГО ВУЗА И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ВИТАМИНИЗАЦИЕЙ

Ю.Г. Солонин, А.Л. Марков

ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», г. Сыктывкар, Россия

Цель работы – оценить физическое здоровье студенток-северянок и эффективность их витаминизации.

Материалы и методы. Обследовано 58 студенток 2-го курса медицинского вуза г. Сыктывкара (62° с.ш.) в возрасте 18–24 лет. Общепринятыми методами определялись антропометрические, физиометрические и функциональные показатели, также применялся тест с кратковременной физической нагрузкой для оценки уровня физического здоровья. Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Statistica 6.0 и Biostat 4.03.

Результаты. По ряду показателей: масса тела, сила кисти и силовой индекс, жизненная емкость легких и жизненный индекс, задержка дыхания на выдохе (проба Генчи), кардиореспираторный индекс Скибинской и уровень физического здоровья по Апанасенко – у студенток-северянок отмечается отставание от среднеширотных нормативов. У студенток-северянок фиксируется резкое замедление восстановления частоты сердечных сокращений после физической нагрузки. По ряду показателей они также уступают студенткам Сыктывкарского медицинского колледжа, студенткам-биологам Сыктывкарского государственного университета, школьницам-подросткам сыктывкарской школы и студенткам-медикам из Томска. Обсуждаются возможные причины обнаруженных различий (повышенные учебные нагрузки на фоне более выраженной гиподинамии, широтный фактор). На основании проведенных исследований даны рекомендации по повышению физической активности студентов, улучшению питания, периодической витаминизации, рационализации расписания занятий, активизации пропаганды здорового образа жизни.

Выводы. Антропометрические, физиометрические и функциональные показатели у студенток-медиков г. Сыктывкара свидетельствуют о недостаточной тренированности систем дыхания и кровообращения и невысоком уровне физического здоровья. Месячный курс витаминизации комплексным витаминно-минеральным препаратом «Мультивит-витабаланс» показал общеоздоровительный эффект в отношении уровня физического здоровья, увеличил переносимость гипоксемии по данным пробы Генчи, оказал гипотензивное действие и повлиял на совершенствование механизмов регуляции кровообращения при кратковременной физической нагрузке.

Ключевые слова: Север, студентки-медики, антропометрические показатели, физиометрические показатели, физиологические показатели, физическое здоровье.

Введение. Состояние здоровья студентов – одной из самых представительных групп молодого поколения – является актуальной проблемой в большинстве стран мира. В современных условиях обучения в высшей школе адаптация к комплексу гигиенических и социальных факторов представляет собой сложный психофизиологический процесс, выражающийся в значительном напряжении всех систем организма студентов. В послед-

ние годы возрастают требования к уровню подготовки будущих врачей, обусловленные увеличением потока научной информации, приводящего к учебной перегрузке.

Проблема здоровья и работоспособности студентов активно разрабатывается многими научными коллективами в нашей стране и за рубежом [1–4]. Немало работ посвящено изучению здоровья студентов-медиков [5–10]. Однако остается много нерешенных теорети-

ческих и практических вопросов. Здоровье и заболеваемость студентов в основном изучаются в медицинском или психологическом аспектах, широко применяются методы анкетирования. Но при этом не уделяется должного внимания физиологическому статусу организма студентов, морфофункциональным показателям физического здоровья и степени адаптированности различных систем организма. Мало сведений имеется об особенностях антропометрических и физиологических показателей у студентов-северян [11–13]. Все это подчеркивает актуальность изучения показателей физического здоровья студентов-северян.

Цель исследования. Оценить морфофункциональные показатели физического здоровья студенток медицинского вуза г. Сыктывкара и эффективность их витаминизации.

Материалы и методы. Обследовано 58 студенток 2-го курса Коми филиала Кировского государственного медицинского университета (г. Сыктывкар, 62° с.ш.). Обследование проводилось в марте. Возраст участниц колебался от 18 до 24 лет. Все они не имели заболеваний на момент исследования. От студенток было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, которое одобрено локальным комитетом по биоэтике при Институте физиологии Коми НЦ УрО РАН.

После изучения медицинских карт и беседы со студентками проводили антропометрические, физиометрические и функциональные измерения в лаборатории Института физиологии в комфортных условиях микроклимата.

Общепринятыми методами измеряли рост и массу тела (медицинским весоростометром) и рассчитывали индекс массы тела (ИМТ), равный частному от деления массы тела на квадрат роста. Силу правой кисти измеряли ручным плоско-пружинным динамометром и рассчитывали силовой индекс (СИ), равный силе, деленной на массу тела. Жизненную емкость легких (ЖЕЛ) измеряли сухим спирометром и рассчитывали жизненный индекс (ЖИ), равный частному от деления ЖЕЛ на массу тела. Проводили пробы Штанге (задержка дыхания после вдоха) и Генчи (за-

держка дыхания после выдоха). Показатели артериального давления: систолическое давление (СД) и диастолическое (ДД) – и частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли с помощью автоматического прибора модели UA-767 (A&DCompany, Limited, Япония). Рассчитывали следующие показатели гемодинамики: пульсовое давление (ПД), среднесистолическое давление по Хикему (СДД), двойное произведение по Робинсону (ДП), вегетативный индекс Кердо (ВИК), индекс функциональных изменений по Баевскому (ИФИ), ударный объем сердца (УО) и минутный объем кровообращения (МОК) по Старру, общее периферическое сопротивление сосудов по Пуазейлю (ОПСС), кардиореспираторный индекс Скибинской (КРИС) и уровень физического здоровья (УФЗ) по Апанасенко [14]. Студентки выполняли пробу Мартине – Кушелевского (20 приседаний за 30 с), при этом у них пальпаторно измеряли ЧСС до, сразу после нагрузки и в период восстановления до исходной величины.

Витаминизацию в течение одного месяца проводили комплексным витаминно-минеральным препаратом «Мультивит-витабаланс» (ООО «Университетская инновационная компания «Литораль») по одной капсуле в сутки. Повторное обследование осуществляли в апреле того же года.

Статистическую обработку полученных результатов проводили программами Statistica 6.0 и Biostat 4.03 с проверкой вариационных рядов на характер распределения с помощью критерия Шапиро – Уилка. Результаты исследования представлены в виде среднего арифметического значения показателей и ошибки средней величины ($M \pm m$). Статистическую значимость различий между группами оценивали с помощью критерия Уилкоксона. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Полученные результаты представлены в табл. 1. Сравнение с нормативами для лиц женского пола – жителей средней полосы России – показывает, что у студенток-северянок 18–24 лет при средней длине тела масса находится на нижних границах нормы, но ИМТ соответствует средним значениям. Сила кисти и СИ, ЖЕЛ и ЖИ у них оцениваются как низкие и ниже среднего. Зна-

чения дыхательной пробы Штанге могут интерпретироваться как ниже средних, а пробы Генчи – как низкие. Уровни ЧСС и СД находятся у верхней границы нормы и у некоторых лиц выходят за ее нормальные пределы. Величины ДД, ПД и СДД соответствуют нормативам. Значения ДП находятся у верхней границы нормы. Уровень ВИК позволяет говорить о преобладании симпатического влияния на регуляцию кровообращения. Значение ИФИ свидетельствует об удовлетворительной адаптации сердечно-сосудистой системы. Уровень КРИС, который характеризует тренированность функций систем дыхания и кровообращения, лишь у части студенток соответствует существующей норме: у 5,8 % он оценивается как хороший, у 59,6 % – удовлетворительный, у 34,6 % – неудовлетворительный. По инте-

гральному показателю соматического здоровья – УФЗ – группа студенток в целом находится ниже нормы и распределяется по уровню физического здоровья следующим образом: средний – 36,2 %, ниже среднего – 27,6 %, низкий – 36,2 %. Время восстановления ЧСС после кратковременной физической нагрузки у всех студенток не достигает нормы. Таким образом, по некоторым физиометрическим показателям и показателям физического здоровья у студенток-северянок имеется отставание от нормативов. По показателям центральной гемодинамики у них отмечается тенденция к напряжению, и у всех нарушена регуляция кровообращения при физической нагрузке – наблюдается инерционность реакции ЧСС, что говорит об ослабленных механизмах регуляции гемодинамики у студенток-северянок.

Таблица 1
Table 1

Антропометрические, физиометрические и функциональные показатели студенток медицинского вуза (M±m)

Anthropometric, physiometric and functional parameters in female medical university students (M±m)

Показатель Parameter	Нормативы Norm	Фон Control	Витаминизация Vitaminization
Возраст, лет Age, years old	-	19,5±0,15	19,5±0,15
Длина тела, см Height, cm	160 в среднем 160, at average	161,5±0,83	161,5±0,83
Масса тела, кг Body weight, kg	63,6 в среднем 63.6, at average	55,2±1,14	54,9±1,06
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	18–24	21,1±0,37	21,0±0,37
Сила правой кисти, кг Right hand strength, kg	≥29	24,5±0,56	25,2±0,63
Силовой индекс, % Power index, %	≥50	44,2±0,93	45,3±1,05
Жизненная емкость легких, мл Pulmonary capacity, ml	≥3000	2885±77	2835±74
Жизненный индекс, мл/кг Pulmonary capacity, ml/kg	≥46	52,6±1,35	52,0±1,10
Проба Штанге, с Stange test, s	≥40	37,7±2,22	42,0±1,66

Показатель Parameter	Нормативы Norm	Фон Control	Витаминизация Vitaminization
Проба Генчи, с Genchi test, s	≥ 30	19,7 \pm 0,98	26,8 \pm 1,10**
Частота сердечных сокращений, уд./мин Heart rate, beats/min	60–80	79 \pm 2,15	75 \pm 1,65
Систолическое артериальное давление, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mm Hg	100–120	120 \pm 1,72	112 \pm 1,43**
Диастолическое давление, мм рт. ст. Diastolic blood pressure, mm Hg	60–80	72 \pm 1,33	66 \pm 1,01**
Пульсовое давление, мм рт. ст. Pulse pressure, mm Hg	40–50	48 \pm 1,50	42 \pm 1,16**
Среднединамическое давление, мм рт. ст. Average dynamic pressure, mm Hg	<95	88 \pm 1,30	82 \pm 1,0**
Двойное произведение, усл. ед. Double product, conv. units	<95	95 \pm 3,40	84 \pm 2,47**
Вегетативный индекс Кердо, % Vegetative Kerdo index, %	0	7,6 \pm 2,23	10,5 \pm 1,84
Индекс функциональных изменений, усл. ед. Index of functional changes, conv. units	<2,59	2,15 \pm 0,09	1,94 \pm 0,07
Ударный объем сердца, мл Stroke volume, ml	-	69 \pm 1,86	71 \pm 1,91
Минутный объем кровообращения, мл Cardiac output, ml	-	5453 \pm 181	5351 \pm 172
Общее периферическое сопротивление сосудов, дин·см ⁻⁵ ·с Peripheral vascular resistance, dyn cm ⁻⁵ s	-	1298 \pm 43	1222 \pm 40
Кардиореспираторный индекс Скибинской, баллов Skibinskaya cardiorespiratory index, points	≥ 11	14,6 \pm 1,31	16,7 \pm 1,13
Уровень физического здоровья, баллов Physical health level, points	≥ 7	5,1 \pm 0,46	7,2 \pm 0,51*
ЧСС при физической нагрузке, уд./мин Heart rate under physical exertion, beats/min	-	120 \pm 2,40	119 \pm 1,82
Рабочий прирост ЧСС, уд./мин Heart rate increase, beats/min	-	41 \pm 1,72	43 \pm 1,35
Рабочий прирост ЧСС, % Heart rate increase, %	-	53 \pm 2,73	60 \pm 2,7
Время восстановления ЧСС, с Heart rate recovery, s	<90	154 \pm 5,25	125 \pm 5,24**

Примечание. Различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

Note. * – the differences are significant compared with the control group ($p < 0.05$); ** – the differences are significant compared with the control group ($p < 0.01$).

Обсуждение. Представляется интересным сравнить показатели студенток-северянок с другими аналогичными по возрасту группами студенток, обследованными нами ранее, и с данными других авторов.

Ранее нами были проведены аналогичные обследования 71 студентки Сыктывкарского медицинского колледжа (средний возраст $18,7 \pm 0,2$ года) [11]. В колледже больше внимания уделяется физическому воспитанию, а учебная нагрузка ниже, чем в вузе. Сравнение показывает, что при одинаковых росте, силе и СИ, ДД и ВИК у студенток медицинского вуза меньше масса тела, ниже результаты пробы Штанге ($p < 0,05$), ЖЕЛ ($p < 0,05$), ЖИ, КРИС ($p < 0,01$) и УФЗ ($p < 0,01$), но выше СД ($p < 0,01$), ЧСС ($p < 0,05$) и ДП ($p < 0,01$). Выявленные различия можно объяснить большей учебной нагрузкой и более выраженной гиподинамией у студентов в вузе.

У 62 студенток-биологов СГУ (средний возраст около 20 лет) в той же работе [11] были проведены такие же исследования. Сопоставление показывает, что у студентов-медиков по сравнению со студентами других направлений обучения больше сила и СИ, СД ($p < 0,01$), ДД ($p < 0,05$), ЧСС, ДП ($p < 0,01$), но меньше рост ($p < 0,05$), масса тела, ниже результаты пробы Штанге ($p < 0,01$) и ЖЕЛ ($p < 0,01$), ЖИ ($p < 0,01$), ВИК, КРИС ($p < 0,01$) и УФЗ ($p < 0,01$). Обнаруженные различия также можно попытаться объяснить большей занятостью и большими учебными нагрузками у медиков.

Невысокий в целом уровень физического здоровья у студенток учебных заведений Сыктывкара можно связать с влиянием ряда факторов: недостаточная двигательная активность (гиподинамия), несбалансированное питание, большая учебная нагрузка, нерациональный режим труда и отдыха, наличие у ряда студентов вредных привычек, природно-климатические условия Севера (недостаток солнечного света и тепла).

При сопоставлении студентов со школьниками [15] выявляется неожиданный факт. У студенток-медиков в возрасте 18–24 лет по сравнению с 28 школьницами из школы № 21 г. Сыктывкара в возрасте 14–15 лет (подростки) при почти равных силе, ЖИ, ДД,

ВИК, УО, МОК, ОПСС и ИФИ больше, что вполне естественно, рост, СИ, СД ($p < 0,05$), ПД ($p < 0,05$), СДД, ЧСС, ДП, но меньше масса тела, ИМТ, ниже результаты проб Штанге и Генчи ($p < 0,05$), ЖЕЛ, КРИС ($p < 0,01$), УФЗ ($p < 0,01$). Считаем уместным высказать два объяснения некоторым парадоксальным данным. Во-первых, в медвуз идут не самые крепкие и здоровые люди (естественный отбор), во-вторых, продолжение учебы в вузе после школы с увеличенной нагрузкой ухудшает здоровье.

Также интересно сравнить показатели у студенток-северянок с показателями аналогичной по возрасту группы студенток-сибирячек. Обследовано 199 студенток Сибирского медицинского университета в Томске (средняя полоса, 56° с.ш.) [5]. У студенток-северянок по сравнению со студентками-сибирячками меньше рост, масса тела ($p < 0,05$), СИ ($p < 0,05$), ЧСС ($p < 0,05$), ДП ($p < 0,05$), близкие значения ИМТ, ЖЕЛ и ЖИ, ДД, и СДД, ВИК и УФЗ, больше СД ($p < 0,05$), ПД ($p < 0,05$), существенно длиннее время восстановления ЧСС после физической нагрузки ($p < 0,01$). Отставание в росте, весе и силе, а также тенденции к более низкой ЧСС и высоким СД и ПД, инерционность в восстановлении ЧСС можно объяснить влиянием широтного фактора [16, 17].

Роль витаминов в питании студентов показана в ряде работ [18–20]. Витаминизация в течение одного месяца показала, что у студенток статистически значимо увеличились время задержки дыхания на выдохе и уровень физического здоровья, снизились СД, ДД, ПД, СДД, ДП и время восстановления ЧСС после физической нагрузки. Это позволяет заключить, что витаминизация не только дает общеоздоровительный эффект, но и увеличивает переносимость гипоксемии (проба Генчи), а также обладает гипотензивным действием и совершенствует механизмы регуляции кровообращения при физической нагрузке.

Заключение. Антропометрические, физиометрические и функциональные показатели у студенток-медиков г. Сыктывкара свидетельствуют о недостаточной тренированности систем дыхания и кровообращения и невысоком уровне физического здоровья. По ряду параметров они отстают от среднеши-

ротных нормативов и данных студенток-медиков из Томска (широтный фактор), от студенток Сыктывкарского медицинского колледжа, студенток-биологов Сыктывкарского госуниверситета и школьников 14–15 лет из г. Сыктывкара. На основании проведенных исследований рекомендуются повышение физической активности студентов, улучшение питания, периодическая витаминизация, рацио-

нализация расписания занятий и активизация пропаганды здорового образа жизни.

Витаминизация в течение одного месяца не только дает общеоздоровительный эффект, но и увеличивает переносимость гипоксемии (проба Генчи), а также обладает гипотензивным действием и совершенствует механизмы регуляции кровообращения при физической нагрузке.

Работа выполнена в рамках проекта № ГР АААА-А17-117012310157-7 по Программе ФНИ на 2017–2020 гг.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Миннибаев Т.Ш., Чубаровский В.В., Гончарова Г.А., Рапопорт И.К., Тимошенко К.Т. Состояние здоровья студентов и основные задачи университетской медицины. Здоровье населения и среда обитания. 2012; 3 (228): 16–20.
2. Городецкая И.В., Захаревич В.Г. Оценка факторов, положительно и отрицательно влияющих на успеваемость студентов. Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2016; 15 (4): 122–128.
3. Kaffes I., Moser F., Pham M., Oetjen A., Fehling M. Global health education in Germany: an analysis of current capacity, needs and barriers. BMC Med. Educ. 2016; 6 (1): 304.
4. Сунаторова А.М., Мелихов Я.П. Информированность студентов о гиподинамии и ее влияние на состояние здоровья студентов. Наука и образование сегодня. 2018; 4 (27): 78–79.
5. Андреев Д.А., Нестеренко А.И., Васильев В.Н., Подкопаева Т.И., Робенкова Т.В. Физиологическая, психоэмоциональная и профессиональная адаптация студентов в медицинских учебных заведениях. Физиология человека. 2007; 33 (4): 128–131.
6. Бердиев Р.М., Кирюшин В.А., Моталова Т.В., Мирошникова Д.И. Состояние здоровья студентов-медиков и факторы его определяющие. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2017; 25 (2): 303–315.
7. Глыбочко П.В., Есауленко И.Э., Попов В.И., Петрова Т.Н. Здоровье студентов медицинских вузов России: проблемы и пути их решения. Сеченовский вестник. 2017; 2 (28): 4–11.
8. Юсупов И.Р. Оценка уровня здоровья и отношения к нему, физической подготовленности студентов медицинских вузов. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2017; S2: 724–729.
9. Demiral Yilmaz N., Sahin H., Nazli A. International medical students' adaptation to university life in Turkey. Int. J. Med. Educ. 2020; 1: 62–72. DOI: 10.5116/ijme.5e47.d7de.
10. Weber J., Skodda S., Muth T., Angerer P., Loerbroks A. Stressors and resources related to academic studies and improvements suggested by medical students: a qualitative study. BMC Med. Educ. 2019; 19 (1): 312. DOI: 10.1186/s12909-019-1747-z.
11. Солонин Ю.Г., Калинова В.М., Яковлева М.А. Физиологический статус студентов-северян. Школа здоровья. 1998; 5 (3–4): 74–80.
12. Агаева А.Ф. Особенности морфофункционального состояния, нутриентного статуса и двигательной активности у студентов младших курсов лечебного факультета ХМГМА. Научный медицинский вестник Югры. 2019; 19 (2): 163–165.
13. Копосова Т.С., Чикова С.Н. Психофизиологический статус и адаптивные возможности студентов приполярного региона. Вестник Поморского университета. 2006; 2 (10): 62–69.
14. Апанасенко Г.Л. Диагностика индивидуального здоровья. Гигиена и санитария. 2004; 2: 55–58.
15. Солонин Ю.Г., Бойко Е.Р., Варламова Н.Г., Логинова Т.П., Потолицына Н.Н., Есева Т.В., Кеткина О.А., Паршукова О.И., Пономарев М.Б. Влияние экологического фактора на функциональное состояние подростков. Физиология человека. 2008; 34 (3): 98–105.
16. Солонин Ю.Г. Физическое здоровье школьников Севера. Школа здоровья. 1996; 3 (1): 5–13.

17. Солонин Ю.Г. Исследования по широтной физиологии (обзор). Журнал медико-биологических исследований. 2019; 7 (2): 228–239.
18. Губайдуллина А.А., Калимуллина В.Н. Роль витаминов и их особенности в умственной и физической деятельности современного студента. Аллея науки. 2017; 4 (16): 493–496.
19. Потопицына Н.Н., Есева Т.В., Лантева Н.К., Бойко Е.Р. Оценка витаминного статуса и способы его коррекции у военнослужащих на Европейском Севере. Вестник образования и развития науки Российской академии естественных наук. 2017; 21 (1): 122–130.
20. Нигметзянова Д.Р., Гарипов Р.Р. Зависимость хорошего самочувствия студентов от приема витаминов. Аллея науки. 2019; 1 (3): 171–174.

Поступила в редакцию 27.11.2020; принята 02.03.2021.

Авторский коллектив

Солонин Юрий Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: solonin@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2737-9738>.

Марков Александр Леонидович – кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела экологической и медицинской физиологии, ФГБУН Федеральный исследовательский центр «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук». 167982, Россия, г. Сыктывкар, ул. Первомайская, 50; e-mail: volkarb@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0152-6250>.

Образец цитирования

Солонин Ю.Г., Марков А.Л. Физическое здоровье студенток медицинского вуза и его коррекция витаминизацией. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 120–128. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-120-128.

PHYSICAL HEALTH OF FEMALE MEDICAL UNIVERSITY STUDENTS AND ITS CORRECTION BY VITAMINIZATION

Yu.G. Solonin, A.L. Markov

Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Syktyvkar, Russia

The aim of the work is to assess physical health of female students living in the North of Russia and the effectiveness of vitaminization.

Materials and Methods. The study involved 58 second-year medical students living in Syktyvkar (62° N latitude), aged 18–24. Anthropometric, physiometric and functional parameters were determined using generally accepted methods. A short-term exercise test was used to assess students' physical health. The results were statistically processed using the Statistica 6.0 and Biostat 4.03 software.

Results. Students living in the North lag behind the mid-latitude standards in a number of parameters: body weight, hand strength and strength index, pulmonary capacity, timed expiratory capacity (Genchi test), Skibinskaya cardiorespiratory index and physical health level according to Apanasenko. A sharp slowdown in the heart rate recovery after physical exertion is recorded in female students living in the North of Russia. In some parameters, they are also inferior to the students of the Syktyvkar Medical College, the biology students of the Syktyvkar State University, the teenage schoolgirls of Syktyvkar and medical students from Tomsk. There are several possible reasons for such differences (increased training loads under pronounced hypodynamia, latitudinal factor). On the basis of the results obtained, the authors recommended female students to increase their physical activity, improve nutrition, take vitamins, improve timetable, adhere to a healthy lifestyle.

Conclusion. Anthropometric, physiometric and functional parameters in female medical students from Syktyvkar indicate insufficient training of the respiratory and circulatory systems and a low level of physical health. A monthly course with a complex vitamin and mineral drug "Multivit-vitabalans" showed a general health-improving effect on the physical health, increased the tolerance of hypoxemia according to the Genchi test, had a hypotensive effect and improved the circulatory control mechanisms under short-term physical exertion.

Key words: North, medical students, anthropometric parameters, physiometric parameters, physiological parameters, physical health.

References

1. Minnibaev T.Sh., Chubarovskiy V.V., Goncharova G.A., Rapoport I.K., Timoshenko K.T. Sostoyanie zdorov'ya studentov i osnovnye zadachi universitetskoy meditsiny [Students' health and main tasks of university medicine]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2012; 3 (228): 16–20 (in Russian).
2. Gorodetskaya I.V., Zakharevich V.G. Otsenka faktorov, polozhitel'no i otritsatel'no vliyayushchikh na uspevaemost' studentov [Evaluation of factors that positively and negatively influencing students' academic achievements]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2016; 15 (4): 122–128 (in Russian).
3. Kaffes I., Moser F., Pham M., Oetjen A., Fehling M. Global health education in Germany: an analysis of current capacity, needs and barriers. *BMC Med. Educ.* 2016; 6 (1): 304.
4. Sipatorova A.M., Melikhov Ya.P. Informirovannost' studentov o gipodinamii i ee vliyanie na sostoyanie zdorov'ya studentov [Students' awareness of hypodynamia and inactivity influence on the student's health]. *Nauka i obrazovanie segodnya*. 2018; 4 (27): 78–79 (in Russian).
5. Andreev D.A., Nesterenko A.I., Vasil'ev V.N., Podkopaeva T.I., Robenkova T.V. Fiziologicheskaya, psikhooemotsional'naya i professional'naya adaptatsiya studentov v meditsinskikh uchebnykh zavedeni-yakh [Physiological, psychoemotional and professional adaptation of students in medical schools]. *Fiziologiya cheloveka*. 2007; 33 (4): 128–131 (in Russian).
6. Berdiev R.M., Kiryushin V.A., Motalova T.V., Miroshnikova D.I. Sostoyanie zdorov'ya studentov-med-ikov i faktory ego opredelyayushchie [Health state of medical students and its determinants]. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik im. akademika I.P. Pavlova*. 2017; 25 (2): 303–315 (in Russian).
7. Glybochko P.V., Esaulenko I.E., Popov V.I., Petrova T.N. Zdorov'e studentov meditsinskikh vuzov Ros-sii: problemy i puti ikh resheniya [Health of Russian medical university students: Problems and solutions]. *Sechenovskiy vestnik*. 2017; 2 (28): 4–11 (in Russian).
8. Yusupov I.R. Otsenka urovnya zdorov'ya i odnosheniya k nemu, fizicheskoy podgotovlennosti studentov meditsinskikh vuzov [Evaluation of health and health behavior, physical fitness of medical university students]. *Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2017; S2: 724–729 (in Russian).
9. Demiral Yilmaz N., Sahin H., Nazli A. International medical students' adaptation to university life in Turkey. *Int. J. Med. Educ.* 2020; 1: 62–72. DOI: 10.5116/ijme.5e47.d7de.
10. Weber J., Skodda S., Muth T., Angerer P., Loerbroks A. Stressors and resources related to academic studies and improvements suggested by medical students: a qualitative study. *BMC Med. Educ.* 2019; 19 (1): 312. DOI: 10.1186/s12909-019-1747-z.
11. Solonin Yu.G., Kalinova V.M., Yakovleva M.A. Fiziologicheskiy status studentov-severyan [Physiological status of students living in the North]. *Shkola zdorov'ya*. 1998; 5 (3–4): 74–80 (in Russian).
12. Agaeva A.F. Osobennosti morfofunktsional'nogo sostoyaniya, nutrientnogo statusa i dvigatel'noy ak-tivnosti u studentov mladshikh kursov lechebnogo fakul'teta KhMGMA [Characteristics the morphological and functional state, nutritional status and motor activity in junior students of the medical faculty of Khanty-Mansiysk State Medical Academy]. *Nauchnyy meditsinskiy vestnik Yugry*. 2019; 19 (2): 163–165 (in Russian).
13. Kuposova T.S., Chikova S.N. Psikhofiziologicheskiy status i adaptivnye vozmozhnosti studentov pripol-yarnogo regiona [Psychophysiological status and adaptive abilities of students in the circumpolar region]. *Vestnik Pomorskogo universiteta*. 2006; 2 (10): 62–69 (in Russian).
14. Apanasenko G.L. Diagnostika individual'nogo zdorov'ya [Diagnostics of individual health]. *Gigiya i sanitariya*. 2004; 2: 55–58 (in Russian).
15. Solonin Yu.G., Boyko E.R., Varlamova N.G., Loginova T.P., Potolitsyna N.N., Eseva T.V., Ketki-na O.A., Parshukova O.I., Ponomarev M.B. Vliyanie ekologicheskogo faktora na funktsional'noe sos-toyanie podrostkov [Influence of environmental factor on the functional state of adolescents]. *Fiziologiya cheloveka*. 2008; 34 (3): 98–105 (in Russian).
16. Solonin Yu.G. Fizicheskoe zdorov'e shkol'nikov Severa [Physical health of schoolchildren living in the North]. *Shkola zdorov'ya*. 1996; 3 (1): 5–13 (in Russian).
17. Solonin Yu.G. Issledovaniya po shirotnoy fiziologii (obzor) [Studies in latitudinal physiology (review)]. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2019; 7 (2): 228–239 (in Russian).
18. Gubaydullina A.A., Kalimullina V.N. Rol' vitaminov i ikh osobennosti v umstvennoy i fizicheskoy deyatel'nosti sovremennogo studenta [Role of vitamins and their influence on mental and physical activity of modern students]. *Alleya nauki*. 2017; 4 (16): 493–496 (in Russian).

19. Potolitsyna N.N., Eseva T.V., Lapteva N.K., Boyko E.R. Otsenka vitaminnogo statusa i sposoby ego korrertsii u voennosluzhashchikh na Evropeyskom Severe [Assessment of vitamin status and methods of its correction in military personnel in the European North]. *Vestnik obrazovaniya i razvitiya nauki Rossiyskoy akademii estestvennykh nauk*. 2017; 21 (1): 122–130 (in Russian).
20. Nigmatzyanova D.R., Garipov R.R. Zavisimost' khoroshego samochuvstviya studentov ot priema vitaminov [Dependence of students' well-being on vitamin intake]. *Alleya nauki*. 2019; 1 (3): 171–174 (in Russian).

Received November 27, 2020; accepted March 02, 2021.

Information about the authors

Solonin Yuriy Grigor'evich, Doctor of Science (Medicine), Professor, Chief Researcher, Department of Environmental and Medical Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomaiskaya St., 50; e-mail: solonin@physiol.komisc.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-2737-9738>.

Markov Aleksandr Leonidovich, Candidate of Science (Biology) Researcher, Department of Environmental and Medical Physiology, Komi Scientific Center, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences. 167982, Russia, Syktyvkar, Pervomaiskaya St., 50; e-mail: volkarb@mail.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-0152-6250>.

For citation

Solonin Yu.G., Markov A.L. Fizicheskoe zdorov'e studentok meditsinskogo vuza i ego korrertsiya vitaminizatsiei [Physical health of female medical university students and its correction by vitaminization]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskii zhurnal*. 2021; 3: 120–128. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-120-128 (in Russian).

УДК 616.43:[616.006:591.134.1]:616-092.9
DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-129-140

ВЛИЯНИЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА НА УРОВЕНЬ ФАКТОРОВ РОСТА В КАРЦИНОМЕ ГЕРЕНА У КРЫС ОБОЕГО ПОЛА

Е.М. Франциянц, В.А. Бандовкина, И.В. Каплиева, Е.И. Сурикова,
И.В. Нескубина, Л.К. Трепитаки, Н.Д. Черярина, Ю.А. Погорелова,
Л.А. Немашкалова, А.И. Шихлярова, И.М. Котиева, М.И. Морозова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия

Сахарный диабет является самостоятельным фактором риска возникновения ряда злокачественных заболеваний и связан с повышенной смертностью от рака. Роль факторов роста в патофизиологии сахарного диабета и злокачественных опухолей двойственна и до конца не определена.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня некоторых факторов роста и их рецепторов в ткани карциномы Герена, растущей на фоне сахарного диабета, и ее перифокальной зоне у крыс обоего пола.

Материалы и методы. У нелинейных белых крыс обоего пола в образцах опухоли и перифокальной зоны карциномы Герена, растущей на фоне сахарного диабета (основная группа), методом ИФА определяли содержание VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов sVEGF-R1 и sVEGF-R3, EGF и sEGF-R, TGF β 1 и sTGF β 1-R2, TNF α и sTNF α -R1, FGF21. В качестве контрольной группы выступали животные с карциномой Герена без коморбидной патологии.

Результаты. У самок крыс основной группы в опухоли было выше содержание VEGF-C, EGF, TNF α и FGF21, VEGF-C/VEGF-R3, но ниже уровень TGF β 1, в перифокальной зоне эти показатели, за исключением TNF α , были ниже, чем в группе контроля. У самцов основной группы в опухоли был выше уровень TNF α и VEGF-A/VEGF-R1, содержание VEGF-C, EGF, EGF-R и TGF β 1 оказалось ниже, чем в контроле. При этом в перифокальной зоне все исследованные показатели были ниже, за исключением FGF21 и EGF-R.

Выводы. Сахарный диабет как сопутствующее злокачественному росту заболевание способствовал снижению продолжительности жизни животных обоего пола с карциномой Герена. При этом высокие в образцах опухоли соотношения VEGF-A/VEGF-R1 у самцов, VEGF-C/VEGF-R3, EGF/sEGF-R и FGF21 у самок сопровождалась ростом объемов опухоли у самцов и активацией метастатических процессов у самок.

Ключевые слова: карцинома Герена, сахарный диабет, крысы, факторы роста, рецепторы.

Введение. Сахарный диабет (СД) представляет собой фактор риска развития рака, в частности рака печени, гепатобилиарной системы, поджелудочной железы, груди, яичников, эндометрия и желудочно-кишечного тракта. Есть также данные о том, что СД связан с повышенной смертностью от рака [1]. Супрафизиологические концентрации инсулина и глюкозы, воздействию которых подвергаются ткани тела, представляют собой мощный фактор роста и источник энергии. Они необходимы для неопластической трансформации и прогрессирования рака [2]. СД и рак представляют собой общие проблемы для здоровья и очень часто имеют место у одного человека. В целом от 8 до 18 % людей, страда-

ющих раком, также страдают диабетом [2]. Хотя механизмы, которые могут связывать СД с раком, еще полностью не изучены. Несколько экспериментальных наблюдений показали, что множественные факторы риска, включая пути пролиферации и апоптоза, могут быть общими для СД и рака. Так, основными факторами риска признаны гипергликемия, гиперинсулинемия, повышенная биоактивность ряда факторов роста (в частности, инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1)), окислительный стресс, нарушение регуляции половых гормонов и хроническое воспаление [1, 3].

Злокачественным клеткам для выживания и размножения требуются кислород и питательные вещества, поэтому они должны нахо-

даться в непосредственной близости от кровеносных сосудов для доступа к системе кровообращения [4]. Исследования показывают, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является положительным регулятором ангиогенеза в физиологических и патологических состояниях, стимулирующим деградацию внеклеточного матрикса, пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток и регулирующим проницаемость сосудов [5]. Патологический ангиогенез также коррелирует с диабетической микроваскулопатией во многих органах, играя критическую роль в диабетической ретинопатии, нефропатии, невропатии, нарушении образования коллатеральных сосудов и других системных состояниях [6–8]. Несколько факторов, связанных с диабетом, приводят к ангиогенной стимуляции, в которой в первую очередь задействован сигнальный путь VEGF. В частности, было продемонстрировано, что диабет вызывает дефектную передачу сигналов VEGF, приводящую к нарушению активации рецепторов тирозинкиназы Flk-1, участвующих в различных процессах ангиогенеза и передаче сигналов VEGF. Эта пониженная активность приводит к увеличению уровней VEGF в сыворотке, вызывая патологический ангиогенез [9]. Существует несколько факторов, участвующих в аномальном ангиогенезе при диабете: хронический воспалительный статус, усиливающий транскрипцию VEGF, и индуцируемый гипоксией фактор-1 α (HIF-1 α); состояние гипоксии, которое заставляет клетки активировать VEGF и другие проангиогенные агенты; наличие окислительного стресса с секрецией провоспалительных цитокинов, таких как TNF α , трансформирующих факторов роста альфа (TGF α) и бета (TGF β) и интерлейкины 6 и 8; гипергликемия и конечные продукты гликирования, которые вносят вклад в нарушение ангиогенного потенциала *in vitro*, и другие избыточные тканевые факторы [5].

Цель исследования. Изучение уровня некоторых факторов роста и их рецепторов в ткани карциномы Герена, растущей на фоне сахарного диабета, и ее перифокальной зоне у крыс обоего пола.

Материалы и методы. В исследование включены самцы и самки белых нелинейных

крыс весом 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержащиеся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах (Директива 86/609/ЕЕС), Международными рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказом Минздрава России от 19 июня 2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики». Протокол экспериментального исследования одобрен комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России от 01.09.2020, протокол этического комитета № 21/99.

Животные каждого пола были разделены на 2 группы по 18 особей: контрольная группа – рост перевивной карциномы Герена, основная группа – рост перевивной карциномы Герена на фоне аллоксанового диабета. Для воспроизведения сахарного диабета животным однократно внутрибрюшинно вводили аллоксан в дозировке 150 мг/кг веса. Далее в течение недели у них ежедневно измеряли содержание глюкозы в крови. Высокое содержание глюкозы в крови (в пределах 15–30 ммоль/л) свидетельствовало о развитии сахарного диабета. На момент перевивки карциномы Герена у животных основной группы средние показатели глюкозы в крови составили $25,4 \pm 1,2$ ммоль/л, тогда как в контрольной группе – $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л. Крысам контрольной и основной групп спустя 1 нед. стойкой гипергликемии подкожно вводили по 0,5 мл взвеси клеток опухоли Герена в физиологическом растворе в разведении 1:5. Забой животных проводили через 10 дней роста опухоли. В опухоли и перифокальной зоне у животных методом ИФА определяли содержание VEGF-A, VEGF-C и их рецепторов sVEGF-R1 и sVEGF-R3, EGF и sEGF-R, TGF β 1 и sTGF β 1-R2, TNF α и sTNF α -R1, FGF21 (Casabio, Китай).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0. Данные представлены в виде среднего

значения и стандартной ошибки среднего. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Значимость различий между независимыми выборками определяли с помощью критерия Манна – Уитни и t-критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. В ходе эксперимента было установлено, что через 10 дней роста карциномы Герена под влиянием сахарного диабета объем опухоли у самцов был больше в 1,4 раза по сравнению с показателем в контрольной группе (17,5 против 12,3 см³, $p < 0,05$), тогда как у самок объем первичного узла, напротив, оказался в 1,5 раза меньше (13,5 против 20,4 см³, $p < 0,05$). У самок основной группы через 15 дней выявлена генерализация опухолевого процесса с метастатическим поражением яичников, почек, париетальной и висцеральной брюшины, но с меньшим в 1,3 раза объемом первичного узла (39,35±3,8 против 50,4±5,2 см³, $p < 0,05$), у самок в группе контроля метастазы не обнаружены. У самцов через 15 дней опухолевого роста объем первичного узла в основной группе оказался в 2,4 раза больше, чем в контрольной группе (95,35±9,5 против 40,2±4,2 см³).

В результате средняя продолжительность жизни животных обоего пола в основной группе оказалась меньше, чем в контрольной: у самок в 1,7 раза (15,8 против 26,5 сут), у самцов в 1,6 раза (17,2 против 27,3 сут).

У самок основной группы в образцах опухоли был выше уровень VEGF-C в 1,4 раза ($p < 0,05$), EGF в 1,7 раза ($p < 0,05$), TNF α в 14 раз, FGF21 в 1,7 раза ($p < 0,05$), но ниже содержание EGF-R в 1,5 раза ($p < 0,05$), TGF β 1 в 2,1 раза и TNF α -R1 в 1,7 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в контрольной группе (табл. 1). Содержание VEGF-A, sVEGF-R1, sVEGF-R3, TGF β 1-R2 не имело достоверных отличий.

Учитывая роль растворимых рецепторов факторов роста как «ловушек» активных форм факторов роста, нами были рассчитаны соотношения лиганда и растворимого рецептора, которые демонстрировали содержание свободного, активного фактора роста. У самок основной группы в образцах опухоли по сравнению с показателями в контрольной группе

было больше соотношение VEGF-C/VEGF-R3 в 1,3 раза ($p < 0,05$), EGF/EGF-R в 2,6 раза, TNF α /TNF α -R1 в 24,5 раза и, напротив, меньше TGF β 1/TGF β 1-R2 в 2,3 раза, при этом VEGF-A/VEGF-R1 не имело достоверных отличий.

В перифокальной зоне у самок основной группы был ниже уровень VEGF-A и VEGF-R1 в 1,5 раза ($p < 0,05$), VEGF-C в 11,7 раза, EGF в 1,9 ($p < 0,05$) и FGF21 в 2,2 раза, но выше содержание TNF α и TNF α -R1 в 1,3 и 1,4 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с аналогичными показателями в группе контроля. В перифокальной зоне основной группы не выявлено значимых отличий в содержании VEGF-R3, EGF-R, TGF β 1, TGF β -R2 и значениях VEGF-A/VEGF-R1, TGF β 1/TGF β -R2 и TNF α /TNF α -R1.

Соотношение EGF/EGF-R было ниже в 2,2 раза, а соотношение VEGF-C/VEGF-R3 – в 11,5 раза по сравнению с показателями контрольной группы.

Далее, учитывая половые различия в характере роста опухоли на фоне сахарного диабета, было целесообразно провести аналогичные исследования факторов роста в опухоли и перифокальной зоне у самцов (табл. 2).

У самцов основной группы в образцах опухоли было ниже содержание VEGF-R1 в 1,4 раза ($p < 0,05$), VEGF-C в 1,9 раза ($p < 0,05$), TGF β 1 в 1,7 раза ($p < 0,05$), EGF в 1,9 раза ($p < 0,05$), EGF-R в 1,8 раза ($p < 0,05$), VEGF-C/VEGF-R3 в 1,9 раза и TGF β 1/TGF β -R2 в 1,6 раза, но выше концентрации TNF α в 1,4 раза ($p < 0,05$), TNF α /TNF α -R1 в 1,7 раза ($p < 0,05$) и VEGF-A/VEGF-R1 в 1,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с показателями в контрольной группе (табл. 2). При этом не установлено значимых отличий показателей VEGF-A, VEGF-R3, EGF/EGF-R, TGF β 1-R2, TNF α -R1 и FGF21.

В перифокальной зоне у самцов основной группы было ниже содержание VEGF-A в 2,9 раза, VEGF-R1 в 1,5 раза ($p < 0,05$), VEGF-A/VEGF-R1 в 1,9 раза, VEGF-C в 52,2 раза, VEGF-C/VEGF-R3 в 47,5 раза, EGF в 2,9 раза, EGF/EGF-R в 4 раза, TGF β 1 и TGF β -R2 в 4,7 и 1,6 раза ($p < 0,05$), TGF β 1/TGF β -R2 в 3 раза, TNF α и TNF α -R1 в 5,1 и 1,9 раза соответственно, TNF α /TNF α -R1

в 2,6 раза, но выше концентрации EGF-R в 1,4 раза ($p < 0,05$) и FGF-21 в 3,3 раза по сравнению с показателями группы контроля.

Не найдено значимых отличий в уровне VEGF-R3 в перифокальной зоне под влиянием сахарного диабета.

Таблица 1

Table 1

Содержание факторов роста в ткани опухоли Герена и ее перифокальной зоне у самок крыс

Levels of growth factors in tissues of Guerin carcinoma and its perifocal zone in female rats

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group		Основная группа Main group	
	опухоль carcinoma	перифокальная зона perifocal zone	опухоль carcinoma	перифокальная зона perifocal zone
VEGF-A, пг/гтк VEGF-A pg/ml	11194,4±975	362,7±31,1	11802,7±837	236,4±21,4 ¹
sVEGF-R1, нг/гтк sVEGF-R1 ng/ml	13,5±1,2	24,4±2,2	16,4±1,4	15,9±1,47 ¹
VEGF-A/VEGF-R1	829,2±79,5	14,9±1,3	678,3±57,3	14,9±1,4
VEGF-C, нг/гтк VEGF-C, ng/ml	37,6±3,1	69,3±6,5	51,8±4,7 ¹	5,9±0,49 ¹
sVEGF-R3, нг/гтк sVEGF-R3, ng/ml	10,0±0,9	10,1±1,2	10,5±1,1	9,9±0,87
VEGF-C/VEGF-R3	3,76±0,41	6,9±0,8	4,93±0,39 ¹	0,60±0,04 ¹
EGF, пг/гтк EGF, pg/ml	3,3±0,30	5,6±0,45	5,6±0,52 ¹	2,9±0,26 ¹
sEGF-R, нг/гтк sEGF-R, ng/ml	18,9±1,7	2,7±0,18	12,6±1,1 ¹	3,1±0,29
EGF/sEGF-R	0,17±0,01	2,1±0,2	0,44±0,04 ¹	0,94±0,07 ¹
TGFβ1, пг/гтк TGFβ1, pg/ml	723,8±6,9	431,1±41,1	339,2±31,7 ¹	385,9±36,7
sTGFβ-R2, пг/гтк sTGFβ-R2, pg/ml	176,7±16,4	188,5±17,2	185,8±17,9	169,8±14,5
TGFβ1/sTGFβ-R2	4,1±0,36	2,28±0,21	1,8±0,17 ¹	2,27±0,21
TNFα, пг/гтк TNFα, pg/ml	14,7±1,2	58,2±4,3	208,0±19,5 ¹	74,0±6,9 ¹
sTNFα-R1, пг/гтк sTNFα-R1, pg/ml	12,13±0,98	11,2±0,9	7,0±0,63 ¹	15,9±1,4 ¹
TNFα/sTNFα-R1	1,21±0,11	5,2±0,48	29,7±1,7 ¹	4,65±0,41
FGF21, пг/гтк FGF21, pg/ml	76,4±6,7	69,77±5,6	130,1±11,5 ¹	31,3±2,7 ¹

Примечание. ¹ – статистически значимые отличия по сравнению с показателями в группе контроля.

Note. ¹ – the differences are significant compared with the control group.

Таблица 2

Table 2

Содержание факторов роста в ткани опухоли Герена и ее перифокальной зоне при различных вариантах роста у самцов крыс

Levels of growth factors in tissues of Guerin carcinoma and its perifocal zone in male rats with different tumor growth profiles

Показатель Parameter	Контрольная группа Control group		Основная группа Main group	
	опухоль carcinoma	перифокальная зона perifocal zone	опухоль carcinoma	перифокальная зона perifocal zone
VEGF-A, пг/гтк VEGF-A, pg/ml	10370,2±987,6	1538,6±145,2	11931,0±1078	537,4±51,4 ¹
sVEGF-R1, нг/гтк sVEGF-R1, ng/ml	29,0±2,5	6,5±0,61	20,8±1,9 ¹	4,4±0,41 ¹
VEGF-A/VEGF-R1	357,6±31,3	236,7±20,4	573,61±48,9 ¹	122,14±10,2 ¹
VEGF-C, нг/гтк VEGF-C, ng/ml	60,5±5,7	130,6±11,8	32,1±2,7 ¹	2,5±0,19 ¹
sVEGF-R3, нг/гтк sVEGF-R3, ng/ml	10,3±1,0	11,4±1,1	10,6±1,2	10,5±1,1
VEGF-C/VEGF-R3	5,87±0,55	11,4±1,1	3,03±0,29 ¹	0,24±0,02 ¹
EGF, пг/гтк EGF, pg/ml	6,9±0,67	4,3±0,42	3,7±0,31 ¹	1,5±0,14 ¹
sEGF-R, нг/гтк sEGF-R, ng/ml	33,0±3,1	15,6±1,4	18,7±1,6 ¹	21,6 ±1,9 ¹
EGF/sEGF-R	0,21±0,019	0,28±0,025	0,20±0,01	0,07±0,005 ¹
TGFβ1, пг/гтк TGFβ1, ng/ml	1763,7±165,2	1557,5±148,9	1045,4±99,6 ¹	329,2±31,1 ¹
sTGFβ-R2, пг/гтк sTGFβ-R2, pg/ml	236,5±21,5	347,8±33,7	228,7±21,7	223,5±20,7 ¹
TGFβ1/sTGFβ-R2	7,46±0,71	4,48±0,41	4,6±0,42 ¹	1,47±0,12 ¹
TNFα, пг/гтк TNFα, pg/ml	155,1±14,8	296,5±28,9	210,1±19,4 ¹	58,0±4,8 ¹
sTNFα-R1, пг/гтк sTNFα-R1, pg/ml	11,8±0,99	10,8±1,0	9,6±0,87	5,6±0,54 ¹
TNFα/sTNFα-R1	13,14±1,2	27,45±2,5	21,9±1,9 ¹	10,36±0,98 ¹
FGF21, пг/гтк FGF21, pg/ml	39,3±3,8	20,7±1,9	38,2±3,6	69,1±5,9 ¹

Примечание. ¹ – статистически значимые отличия по сравнению с показателями в группе контроля.

Note. ¹ – the differences are significant compared with the control group.

Таким образом, в зависимости от характера роста карциномы Герена под влиянием сахарного диабета у самцов и самок крыс выявлены особенности изменения факторов роста в опухоли и перифокальной зоне.

Обсуждение. В эксперименте у животных обоего пола с карциномой Герена, растущей на фоне сахарного диабета, снижалась продолжительность жизни, однако выявлены половые особенности роста злокачественной опухоли. У самок основной группы на фоне СД размеры первичного опухолевого узла уменьшались, но обнаруживалось метастатическое поражение внутренних органов (яичников, почек и брюшины), тогда как у самцов увеличивались объемы первичного узла без выявленных метастазов.

Известно, что рост злокачественной опухоли связан с неоангиогенезом, который дает неоплазме возможность дальнейшего развития. В экспериментальных исследованиях меланомы выявлено повышение в опухоли уровня VEGF-A и VEGF-C [10]. В отношении сахарного диабета ситуация двойственная. Окислительный стресс, вызываемый сахарным диабетом, индуцирует ишемический ангиогенез и повышение уровня VEGF. Увеличение площади ишемии повышает выработку VEGF до более критического уровня, что приводит к развитию неоваскуляризации [6]. Установлено, что при диабетической ретинопатии повышается уровень VEGF с развитием макулярного отека, при этом использование анти-VEGF-терапии уменьшает выраженность отека макулы и повышает остроту зрения [7]. С другой стороны, имеются данные о дефиците ангиогенеза при диабетических ранах, который в первую очередь связан со снижением экспрессии проангиогенных факторов, таких как VEGF [8]. Важно также отметить сложную взаимосвязь между уровнями VEGF и прогрессированием сахарного диабета, особенно учитывая тот факт, что уровни VEGF в плазме не отражают содержание VEGF в тканях внутренних органов [11].

У самцов крыс основной группы на фоне роста первичного узла увеличилось соотношение VEGF-A/VEGF-R1, но снизилось VEGF-C/VEGF-R3 без изменения содержания FGF21 и соотношения EGF/EGF-R. У самок

основной группы в образцах карциномы при уменьшении объема первичного узла на фоне активации процессов метастазирования возросла концентрация FGF21 и увеличились соотношения VEGF-C/VEGF-R3 и EGF/EGF-R, без изменения осталось VEGF-A/VEGF-R1. Можно предположить, что увеличение содержания свободной формы VEGF-A у самцов стимулирует увеличение объемов первичного опухолевого узла, тогда как повышение концентрации VEGF-C, EGF и FGF21 у самок связано с повышенной метастатической активностью карциномы Герена.

Исследования показывают, что, хотя путь VEGF признан ключевым медиатором ангиогенеза для поддержки туморогенеза, важными индукторами его активации являются некоторые факторы роста, в т.ч. EGF и FGF. Известно, что EGF способствует пролиферации клеток [12]. В то же время предполагается участие гормоноподобного FGF21 в метаболизме глюкозы независимо от инсулина, влияние его на инсулинорезистентность в периферических тканях пациентов с сахарным диабетом, а также повышение в крови у беременных женщин с гистиоцитозом [13].

В результате исследования установлено, что у животных основной группы обоего пола в опухоли уровень свободного TGFβ1 был ниже, а содержание свободного TNFα, рассчитываемое по соотношению лиганда и растворимого рецептора, выше по сравнению с опухолевыми образцами в группах контроля. Мы предполагаем, что данные изменения связаны с влиянием сахарного диабета на рост опухоли. В последние годы принято считать, что TNFα является фактором, связанным с механизмами развития диабетической инсулинорезистентности [14]. Сообщается, что уровень TNFα в сыворотке больных диабетом значительно выше, чем у здоровых людей [15]. TGFβ – это цитокин, выполняющий множество функций внутри организма, включая апоптоз, иммунный ответ клеток, дифференцировку, пролиферацию клеток и заживление ран [16]. Недавние экспериментальные исследования показали, что TGFβ1 может играть значимую роль в развитии инсулинорезистентности и ожирения. Так, при измерении уровня TGFβ1 в сыворотке крови у детей и подростков установ-

лена положительная взаимосвязь между длительностью течения СД1 и осложнениями со стороны сосудистой системы. Эффекты TGF β 1 возникают в результате связывания с рецепторами TGF β 1 типа II [15].

Интерес вызвал тот факт, что у самцов в перифокальной зоне карциномы Герена под влиянием СД содержание практически всех исследованных факторов роста оказалось низким, за исключением FGF21, уровень которого, напротив, повысился. Высокие значения FGF21 в перифокальной зоне у самцов основной группы можно связать с особенностями как гормонального фона, так и содержания глюкозы. У самок основной группы в перифокальной зоне выявлен низкий уровень VEGF-C, EGF и FGF21 по сравнению с контрольной группой, но достоверных различий в содержании VEGF-A, TGF β 1 и TNF α не установлено. Можно предположить, что выявленное у животных основной группы снижение уровня факторов роста в перифокальной зоне может быть связано с их активным транспортом в опухоль. В результате торможение роста первичного узла, но повышение агрессивности опухоли за счет активного метастазирования у самок мышей основной группы происходило на фоне преимущественной концентрации VEGF-C в образцах карциномы Герена из ее перифокальной зоны, тогда как у самок контрольной группы содержание VEGF-C преобладало в зоне, окружающей первичную опухоль. Неоваскуляризация опухоли в основном состоит из эндотелийзависимого ангиогенеза, васкулогенеза, лимфангиогенеза и эндотелий-независимой васкулогенной мимикрии и вли-

яет на гематогенные и лимфогенные метастазы. Неопластические клетки из первичных очагов могут напрямую проникнуть в кровь и давать начало гематогенным отдаленным метастазам. С другой стороны, раковые клетки могут инициировать процесс их лимфогенного метастазирования, проникая в лимфатические сосуды, распространяясь в сторожевые, а затем в отдаленные лимфатические узлы с током лимфы, затем попадать в вены и в конечном итоге метастазировать в удаленный орган-мишень [17]. Кроме того, известно, что вырабатываемый VEGF не только стимулирует ангиогенез, но и увеличивает проницаемость сосудов [18]. Ось VEGF-C/VEGF-R3 важна для роста лимфатического синуса и увеличения лимфотока, что коррелирует с метастазированием солидных опухолей и диссеминацией злокачественных клеток [19]. Также имеются сведения о том, что VEGF-C, как лиганд VEGF-R3, является ведущим медиатором расширения кровеносных сосудов. Исследования показали, что молекулы, нацеленные на сигнальный путь VEGF-C/VEGFR-3, могут ограничивать рост опухоли или метастазирование рака [20].

Заключение. Итак, сахарный диабет, как сопутствующее злокачественному росту заболевание, способствует повышению в образцах опухоли соотношения VEGF-A/VEGF-R1 у самцов, VEGF-C/VEGF-R3, EGF/sEGF-R и уровня FGF21 у самок, что сопровождается снижением продолжительности жизни животных обоего пола на фоне роста объемов опухоли у самцов и активации метастатических процессов у самок.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. *Sacerdote C., Ricceri F.* Epidemiological dimensions of the association between type 2 diabetes and cancer: a review of observational studies. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 143: 369–377. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.03.002.
2. *Suh S., Kim K.W.* Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. *Diabetes Metab. J.* 2019; 43 (6): 733–743. DOI: 10.4093/dmj.2019.0177.
3. *Noto H.* Unfolding link between diabetes and cancer. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9: 473–474. DOI: 10.1111/jdi.12725.
4. *Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A.* Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2020; 77 (9): 1745–1770. DOI: 10.1007/s00018-019-03351-7.

5. Nardi G.M., Ferrara E., Converti I., Cesarano F., Scacco S., Roberta Grassi, Antonio Gnoni, Felice Roberto Grassi, Biagio Rapone. Does Diabetes Induce the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Periodontal Tissues? A Systematic Review *Int. J. Environ. Res. Public. Health.* 2020; 17 (8): 2765. DOI: 10.3390/ijerph17082765.
6. Wang K., Dai X., He J., Yan X., Yang C., Fan X., Sun S., Chen J., Xu J., Deng Z., Fan J., Yuan X., Liu H., Carlson E.C., Shen F., Wintergerst K.A., Conklin D.J., Epstein P.N., Lu C., Tan Y. Endothelial Overexpression of Metallothionein Prevents Diabetes-Induced Impairment in Ischemia Angiogenesis Through Preservation of HIF-1alpha/SDF-1/VEGF Signaling in Endothelial Progenitor Cells. *Diabetes.* 2020; 69 (8): 1779–1792. DOI: 10.2337/db19-0829.
7. Arima M., Nakao S., Yamaguchi M., Feng H., Fujii Y., Shibata K., Wada I., Kaizu Y., Ahmadieh H., Ishibashi T., Stitt A.W., Sonoda K.H. Claudin-5 Redistribution Induced by Inflammation Leads to Anti-VEGF-Resistant Diabetic Macular Edema. *Diabetes.* 2020; 69 (5): 981–999. DOI: 10.2337/db19-1121.
8. Okonkwo U.A., Chen L., Ma D., Haywood V.A., Barakat M., Urao N., DiPietro L.A. Compromised angiogenesis and vascular Integrity in impaired diabetic wound healing. *PLoS One.* 2020; 15 (4): e0231962. DOI: 10.1371/journal.pone.0231962.
9. Di Venere D., Corsalini M., Nardi G.M., Laforgia A., Grassi F.R., Rapone B., Pettini F. Obstructive site localization in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A comparison between otolaryngologic data and cephalometric values. *Oral Implantol.* 2017; 10: 295–310. DOI: 10.11138/orl/2017.10.3.295.
10. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Треницаки Л.К., Розенко Л.Я., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Шульга А.В. Содержание факторов роста и их рецепторов в интактной и патологически измененной коже самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы. *Российский онкологический журнал.* 2017; 22 (5): 281–287.
11. Wu S.F., Noren Hooten N., Freeman D.W., Mode N.A., Zonderman A.B., Evans M.K. Extracellular vesicles in diabetes mellitus induce alterations in endothelial cell morphology and migration. *J. Transl. Med.* 2020; 18 (1): 230. DOI: 10.1186/s12967-020-02398-6.
12. Le X., Nilsson M., Goldman J., Reck M., Nakagawa K., Kato T., Ares L.P., Frimodt-Moller B., Wolff K., Visseren-Grul C., Heymach J.V., Garon E.B. Dual EGFR-VEGF Pathway Inhibition: A Promising Strategy for Patients With EGFR-Mutant NSCLC. *J. Thorac. Oncol.* 2021; 16 (2): 205–215. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.006.
13. Jia J., Wei W., Yu F., Liu R., Shen Y., Zhang R., Yuan G., Zhou H. Circulating levels of fibroblast growth factor 21 in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr. J.* 2021; 68 (3): 345–352. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0481.
14. Huang H., Luo L., Liu Z., Li Y., Tong Z., Liu Z. Role of TNF-alpha and FGF-2 in the Fracture Healing Disorder of Type 2 Diabetes Model Induced by High Fat Diet Followed by Streptozotocin. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2020; 13: 2279–2288. DOI: 10.2147/DMSO.S23173.
15. Heydarpour F., Sajadimajd S., Haratipour P., Joshi T., Farzaei M.H., Khan H., Echeverria J. Involvement of TGF- β and Autophagy Pathways in Pathogenesis of Diabetes: A Comprehensive Review on Biological and Pharmacological Insights. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 498758. DOI: 10.3389/fphar.2020.498758.
16. Zhao M., Mishra L., Deng C.-X. The role of TGF- β /SMAD4 signaling in cancer. *Int. J. Biol. Sci.* 2018; 14: 111–123. DOI: 10.7150/ijbs.23230.
17. Lin P.P. Aneuploid Circulating Tumor-Derived Endothelial Cell (CTEC): A Novel Versatile Player in Tumor Neovascularization and Cancer Metastasis. *Cells.* 2020; 9 (6): 1539. DOI: 10.3390/cells9061539.
18. Bates D.O. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovasc. Res.* 2010; 87: 262–271. DOI: 10.1093/cvr/cvq105.
19. Ntellas P., Leonidas Mavroeidis, Stefania Gkoura, Ioanna Gazouli, Anna-Lea Amylidi, Alexandra Papadaki, George Zarkavelis, Davide Mauri, Georgia Karpathiou, Evangelos Kolettas, Anna Batistatou, George Pentheroudakis. Old Player-New Tricks: Non Angiogenic Effects of the VEGF/VEGFR Pathway in Cancer. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (11): 3145. DOI: 10.3390/cancers12113145.
20. Gloger M., Menzel L., Grau M., Vion A.C., Anagnostopoulos I., Zapukhlyak M., Gerlach K., Kammer-töns T., Hehlhans T., Zschummel M., Lenz G., Gerhard H., Höpken U.E., Rehm A. Lymphoma Angiogenesis Is Orchestrated by Noncanonical Signaling Pathways. *Cancer Res.* 2020; 80 (6): 1316–1329. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1493.

Авторский коллектив

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Бандовкина Валерия Ахтямовна – доктор биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: valeriyana@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Каплиева Ирина Викторовна – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

Сурикова Екатерина Игоревна – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

Нескубина Ирина Валерьевна – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: neskubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Трепитаки Лидия Константиновна – младший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: legolab69@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

Погорелова Юлия Александровна – кандидат биологических наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

Немашкалова Людмила Анатольевна – научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: tilde09@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.

Шихлярова Алла Ивановна – доктор биологических наук, профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: shikhliarova.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>.

Котиева Инга Мовлиевна – доктор медицинских наук, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: kukulik70@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>.

Морозова Мария Игоревна – врач, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» МЗ РФ. 344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

Образец цитирования

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.А., Шихлярова А.И., Котиева И.М., Морозова М.И. Влияние сахарного диабета на уровень факторов роста в карциноме Герена у крыс обоего пола. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 129–140. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-129-140.

EFFECT OF DIABETES MELLITUS ON THE LEVEL OF GROWTH FACTORS IN GUERIN CARCINOMA IN RATS OF BOTH SEXES

E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, I.V. Kaplieva, E.I. Surikova,
I.V. Neskubina, L.K. Trepitaki, N.D. Cheryarina, Yu.A. Pogorelova,
L.A. Nemashkalova, A.I. Shikhlyarova, I.M. Kotieva, M.I. Morozova

National Medical Research Center of Oncology,
Ministry of Health of the Russian Federation, Rostov-on-Don, Russia

Diabetes mellitus is an independent risk factor for a number of malignant diseases. It is associated with increased mortality from cancer. The role of growth factors in the pathophysiology of diabetes mellitus and malignant tumors is dual and not fully defined.

The aim of the study was to examine the level of some growth factors and their receptors in the tissue of Guerin carcinoma and its perifocal zone growing in rats of both sexes with diabetes mellitus.

Materials and Methods. The authors determined the content of VEGF-A, VEGF-C their receptors sVEGF-R1 and sVEGF-R3, EGF and sEGF-R, TGF β 1 and sTGF β 1-R2, TNF α and sTNF α -R1, FGF21 in the samples of the tumor and the perifocal zone of Guerin carcinoma in nonlinear white rats of both sexes with diabetes mellitus (main group). ELISA test was used for this purpose. The control group consisted of animals with Guerin carcinoma without comorbid pathology.

Results. Tumors in female rats (main group) had a higher content of VEGF-C, EGF, TNF α and FGF21, VEGF-C/VEGF-R3, but a lower TGF β 1 level. In the perifocal zone these indicators, except TNF α , were lower than in the control group. In males (main group), TNF α and VEGF-A/VEGF-R1 levels in the tumor were higher. The content of VEGF-C, EGF, EGF-R and TGF β 1 was lower than in the control. At the same time, all the studied parameters were lower in the perifocal zone, except FGF21 and EGF-R.

Conclusion. Diabetes mellitus as a concomitant disease decreased the life expectancy of animals of both sexes with Guerin carcinoma. At the same time, high ratios of VEGF-A/VEGF-R1 in males, and VEGF-C/VEGF-R3, EGF/sEGF-R, and FGF21 in females in tumor samples were accompanied by the tumor growth in males and activation of metastatic processes in females.

Key words: Guerin carcinoma, diabetes mellitus, rats, growth factors, receptors.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Sacerdote C., Ricceri F. Epidemiological dimensions of the association between type 2 diabetes and cancer: a review of observational studies. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018; 143: 369–377. DOI: 10.1016/j.diabetes.2018.03.002.
2. Suh S., Kim K.W. Diabetes and Cancer: Cancer Should Be Screened in Routine Diabetes Assessment. *Diabetes Metab. J.* 2019; 43 (6): 733–743. DOI: 10.4093/dmj.2019.0177.
3. Noto H. Unfolding link between diabetes and cancer. *J. Diabetes Investig.* 2018; 9: 473–474. DOI: 10.1111/jdi.12725.
4. Lugano R., Ramachandran M., Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 2020; 77 (9): 1745–1770. DOI: 10.1007/s00018-019-03351-7.
5. Nardi G.M., Ferrara E., Converti I., Cesarano F., Scacco S., Roberta Grassi, Antonio Gnoni, Felice Roberto Grassi, Biagio Rapone. Does Diabetes Induce the Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Expression in Periodontal Tissues? A Systematic Review *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17 (8): 2765. DOI: 10.3390/ijerph17082765.
6. Wang K., Dai X., He J., Yan X., Yang C., Fan X., Sun S., Chen J., Xu J., Deng Z., Fan J., Yuan X., Liu H., Carlson E.C., Shen F., Wintergerst K.A., Conklin D.J., Epstein P.N., Lu C., Tan Y. Endothelial Overexpression of Metallothionein Prevents Diabetes-Induced Impairment in Ischemia Angiogenesis Through Preservation of HIF-1 α /SDF-1/VEGF Signaling in Endothelial Progenitor Cells. *Diabetes.* 2020; 69 (8): 1779–1792. DOI: 10.2337/db19-0829.
7. Arima M., Nakao S., Yamaguchi M., Feng H., Fujii Y., Shibata K., Wada I., Kaizu Y., Ahmadi H., Ishibashi T., Stitt A.W., Sonoda K.H. Claudin-5 Redistribution Induced by Inflammation Leads to Anti-VEGF-Resistant Diabetic Macular Edema. *Diabetes.* 2020; 69 (5): 981–999. DOI: 10.2337/db19-1121.

8. Okonkwo U.A., Chen L., Ma D., Haywood V.A., Barakat M., Urao N., DiPietro L.A. Compromised angiogenesis and vascular Integrity in impaired diabetic wound healing. *PLoS One*. 2020; 15 (4): e0231962. DOI: 10.1371/journal.pone.0231962.
9. Di Venere D., Corsalini M., Nardi G.M., Laforgia A., Grassi F.R., Rapone B., Pettini F. Obstructive site localization in patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A comparison between otolaryngologic data and cephalometric values. *Oral Implantol*. 2017; 10: 295–310. DOI: 10.11138/orl/2017.10.3.295.
10. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Trepitaki L.K., Rozenko L.Ya., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Shul'ga A.V. Soderzhanie faktorov rosta i ikh retseptorov v intaktnoy i patologicheski izmenennoy kozhe samok myshey v dinamike rosta zlokachestvennoy melanomy [Level of growth factors and their receptors in the intact and pathologically altered skin of female mice in the dynamics of malignant melanoma growth]. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2017; 22 (5): 281–287 (in Russian).
11. Wu S.F., Noren Hooten N., Freeman D.W., Mode N.A., Zonderman A.B., Evans M.K. Extracellular vesicles in diabetes mellitus induce alterations in endothelial cell morphology and migration. *J. Transl. Med*. 2020; 18 (1): 230. DOI: 10.1186/s12967-020-02398-6.
12. Le X., Nilsson M., Goldman J., Reck M., Nakagawa K., Kato T., Ares L.P., Frimodt-Moller B., Wolff K., Visseren-Grul C., Heymach J.V., Garon E.B. Dual EGFR-VEGF Pathway Inhibition: A Promising Strategy for Patients With EGFR-Mutant NSCLC. *J. Thorac. Oncol*. 2021; 16 (2): 205–215. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.10.006.
13. Jia J., Wei W., Yu F., Liu R., Shen Y., Zhang R., Yuan G., Zhou H. Circulating levels of fibroblast growth factor 21 in gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Endocr. J*. 2021; 68 (3): 345–352. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0481.
14. Huang H., Luo L., Liu Z., Li Y., Tong Z., Liu Z. Role of TNF-alpha and FGF-2 in the Fracture Healing Disorder of Type 2 Diabetes Model Induced by High Fat Diet Followed by Streptozotocin. *Diabetes Metab. Syndr. Obes*. 2020; 13: 2279–2288. DOI: 10.2147/DMSO.S23173.
15. Heydarpour F., Sajadimajd S., Haratipour P., Joshi T., Farzaei M.H., Khan H., Echeverría J. Involvement of TGF-β and Autophagy Pathways in Pathogenesis of Diabetes: A Comprehensive Review on Biological and Pharmacological Insights. *Front. Pharmacol*. 2020; 11: 498758. DOI: 10.3389/fphar.2020.498758.
16. Zhao M., Mishra L., Deng C.-X. The role of TGF-β/SMAD4 signaling in cancer. *Int. J. Biol. Sci*. 2018; 14: 111–123. DOI: 10.7150/ijbs.23230.
17. Lin P.P. Aneuploid Circulating Tumor-Derived Endothelial Cell (CTEC): A Novel Versatile Player in Tumor Neovascularization and Cancer Metastasis. *Cells*. 2020; 9 (6): 1539. DOI: 10.3390/cells9061539.
18. Bates D.O. Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovasc. Res*. 2010; 87: 262–271. DOI: 10.1093/cvr/cvq105.
19. Ntellas P., Leonidas Mavroeidis, Stefania Gkoura, Ioanna Gazouli, Anna-Lea Amylidi, Alexandra Papadaki, George Zarkavelis, Davide Mauri, Georgia Karpathiou, Evangelos Kolettas, Anna Batistatou, George Pentheroudakis. Old Player-New Tricks: Non Angiogenic Effects of the VEGF/VEGFR Pathway in Cancer. *Cancers (Basel)*. 2020; 12 (11): 3145. DOI: 10.3390/cancers12113145.
20. Gloger M., Menzel L., Grau M., Vion A.C., Anagnostopoulos I., Zapukhlyak M., Gerlach K., Kammermöns T., Hehlhans T., Zschummel M., Lenz G., Gerhardt H., Höpken U.E., Rehm A. Lymphoma Angiogenesis Is Orchestrated by Noncanonical Signaling Pathways. *Cancer Res*. 2020; 80 (6): 1316–1329. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-1493.

Received July 01, 2021; accepted August 08, 2021.

Information about the authors

Frantsiyants Elena Mikhaylovna, Doctor of Science (Biology), Professor, National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: super.gormon@ya.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>.

Bandovkina Valeriya Akhtyamovna, Doctor of Science (Biology), National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: valerryana@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>.

Kaplieva Irina Viktorovna, Doctor of Science (Medicine), National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: kaplirina@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>.

Surikova Ekaterina Igorevna, Candidate of Science (Biology), National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: sunsur2000@mail.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>.

Neskubina Irina Valer'evna, Candidate of Science (Biology), National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: neskubina.irina@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>.

Trepitaki Lidiya Konstantinovna, Junior Researcher, National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: legolab69@yandex.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>.

Cheryarina Natal'ya Dmitrievna, Doctor-Laboratory Assistant, National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: scalolas.92@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>.

Pogorelova Yuliya Aleksandrovna, Candidate of Science (Biology), National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: flora-73@yandex.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>.

Nemashkalova Lyudmila Anatol'evna, Researcher, National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: tilde09@rambler.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2713-8598>.

Shikhlyarova Alla Ivanovna, Doctor of Science (Biology), Professor, National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: shikhlyarova.a@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2943-7655>.

Kotieva Inga Movlievna, Doctor of Science (Medicine), National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: kukulik70@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>.

Morozova Mariya Igorevna, Physician, National Medical Research Center of Oncology. 344037, Russia, Rostov-on-Don, 14-ya liniya St., 63; e-mail: maria-morozova94@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>.

For citation

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Pogorelova Yu.A., Nemashkalova L.A., Shikhlyarova A.I., Kotieva I.M., Morozova M.I. Vliyanie sakharnogo diabeta na uroven' faktorov rosta v kartsinome Gerena u kryss oboego pola [Effect of diabetes mellitus on the level of growth factors in Guerin carcinoma in rats of both sexes]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2021; 3: 129–140. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-129-140 (in Russian).

УДК 612.017.1:616-092.9

DOI 10.34014/2227-1848-2021-3-141-152

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ИМУНОФАНА НА МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ ПЕЙЕРОВЫХ БЛЯШЕК ТОНКОЙ КИШКИ КРЫС НА ФОНЕ ИММУНОСУПРЕССИИ, ВЫЗВАННОЙ ВВЕДЕНИЕМ ЦИКЛОФОСФАНА

Е.Н. Морозова, В.Н. Морозов, А.В. Тверская

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет»,
г. Белгород, Россия

Цель исследования – изучение морфометрических параметров и гистологического строения пейеровых бляшек тонкой кишки крыс после введения имунофана на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном.

Материалы и методы. Исследование проводилось на 36 белых крысах-самцах массой 210–250 г. Животные были разделены на две группы. В I группе крысам в 1-е сут эксперимента вводился циклофосфан в дозе 200 мг/кг, на 2, 4, 6, 8, 10-е сут – имунофан в дозе 0,7 мкг/кг массы тела; II группу составили интактные крысы. Животные выводились из эксперимента на 7, 30, 90-е сут после завершения введения имунофана. Измерялись длина и ширина пейеровых бляшек, а также расстояние от илеоцекального угла до первой из них, а на гистологических срезах – высота и ширина их лимфатических узелков и межузелковых зон.

Результаты. У половозрелых животных на 7-е и 30-е сут наблюдения длина и ширина пейеровых бляшек увеличивалась на 18,71 и 16,94 % и 3,56 и 24,22 % соответственно по сравнению с данными интактных крыс, а расстояние от илеоцекального угла до первой из них уменьшалось на 6,15 и 19,80 %. При микроскопическом исследовании высота и ширина лимфатических узелков пейеровых бляшек были больше по сравнению с данными интактных крыс на 29,79 и 12,73 % (7-е сут), 10,49 и 12,46 % (30-е сут), а линейные размеры межузелковых зон – на 39,35 и 10,33 % (7-е сут), 4,77 и 4,25 % (30-е сут). К 90-м сут макроскопические параметры пейеровых бляшек, а также высота и ширина их лимфатических узелков и межузелковых зон приближались к данным интактных животных.

Выводы. При использовании имунофана на фоне экспериментальной иммуносупрессии значения исследуемых макро- и микроморфометрических параметров пейеровых бляшек тонкой кишки половозрелых крыс в ходе эксперимента постепенно приближались к аналогичным показателям интактных крыс, что свидетельствует о нивелировании иммуносупрессивного эффекта циклофосфана.

Ключевые слова: крысы, тонкая кишка, пейеровы бляшки, имунофан, циклофосфан.

Введение. В связи с ухудшением экологической ситуации на планете за последние годы усилилось влияние различных экзогенных факторов на организм человека [1, 2]. Слизистая оболочка пищеварительной трубки является одной из наиболее значительных по площади поверхностей организма, которые находятся в постоянном взаимодействии с внешней средой [3]. Тонкая кишка подвергается длительному воздействию экзогенных антигенов, а контакт с ними при длительном прохождении пищи через пищеварительный тракт является очень тесным, что объясняет наличие в

тонкой кишке лимфоидной ткани, которая во многом определяет степень здоровья человека и его адаптационные возможности [4].

При попадании чужеродных веществ в организм человека и животных функции лимфоидной ткани тонкой кишки могут нарушаться. Это приводит к возникновению аллергических реакций, иммунодефицитных состояний, а также аутоиммунных заболеваний [5].

В практической медицине с целью коррекции выявленных нарушений используются как иммуномодуляторы, так и иммунодепрессанты [6, 7]. В целях обеспечения безопасно-

сти для здоровья человека препараты каждой группы должны применяться по строгим показаниям, а эффективность их использования должна подтверждаться изучением состояния органов-мишеней на макроскопическом и микроскопическом уровнях [6].

Среди препаратов иммунодепрессивного действия широкое распространение получил циклофосфан, который входит во многие схемы противоопухолевой терапии, используется для профилактики отторжения трансплантатов, а также для лечения аутоиммунных заболеваний. Ингибирование функциональной активности клеток иммунной системы является одной из главных причин токсического действия циклофосфана, поэтому проблема снижения его побочных действий является весьма актуальной [8, 9].

Одним из препаратов нового поколения, который используется в качестве иммуномодулятора с профилактической или лечебной целью в России и Украине, является имунофан [10–12]. Однако данные, касающиеся влияния имунофана на лимфоидную ткань тонкой кишки, в доступной литературе практически отсутствуют.

Цель исследования. Изучение морфометрических параметров и гистологического строения пейеровых бляшек тонкой кишки крыс после введения имунофана на фоне иммуносупрессии, вызванной циклофосфаном.

Материалы и методы. Поскольку строение и функционирование иммунной системы человека и крысы имеют много общего [4], в качестве подопытных животных в эксперименте были использованы крысы. Исследование проводили на 36 белых половозрелых крысах-самцах массой 210–250 г. Животные были разделены на две группы по 18 животных в каждой. В I группу входили крысы, которым в 1-е сут эксперимента вводили циклофосфан в дозе 200 мг/кг, на 2, 4, 6, 8, 10-е сут – имунофан в дозе 0,7 мкг/кг массы тела; II группу составили интактные крысы. Содержание и манипуляции над животными осуществляли в соответствии с правилами содержания экспериментальных животных, установленными Ди-

рективой 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза [13].

Животных выводили из эксперимента под эфирным наркозом на 7, 30, 90-е сут после завершения введения имунофана. Выделяли тонкую кишку при помощи специального инструмента [14], определяли ее длину. При помощи штангенциркуля измеряли длину и ширину пейеровых бляшек, а также расстояние от илеоцекального угла до первой из них. Затем тонкую кишку фиксировали в 10 % растворе формалина, после чего подвергали стандартной гистологической проводке. Срезы толщиной 5–6 мкм окрашивали гематоксилин-эозином. При помощи автоматизированного морфометрического комплекса, включающего световой микроскоп Olympus CX41, цифровую фотокамеру и персональный компьютер с набором прикладных программ, измеряли высоту и ширину лимфатических узелков и межузелковых зон в каждом скоплении лимфоидной ткани [15].

Обработку цифровых данных проводили с помощью программы Statistica (определяли t-критерий Стьюдента; достоверными считали отличия с уровнем значимости $p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение. Макроскопически пейеровы бляшки у крыс имеют одинаковую окраску с окружающими тканями, овальную, округлую, реже неправильную форму, выступают над поверхностью слизистой оболочки тонкой кишки со стороны свободного края органа (рис. 1). Первое скопление лимфоидной ткани определялось, как правило, в дистальном отделе двенадцатиперстной кишки, последнее – в области илеоцекального угла со стороны подвздошной кишки.

Длина органа у экспериментальных животных достоверно не отличалась от таковой у контрольных крыс во все сроки наблюдения (рис. 2).

У половозрелых животных на 7-е сут наблюдения длина и ширина групповых лимфатических узелков увеличивались на 18,71 и 16,94 % по сравнению с данными интактных крыс, а расстояние от илеоцекального угла до первого из них уменьшалось на 6,15 % (табл. 1).

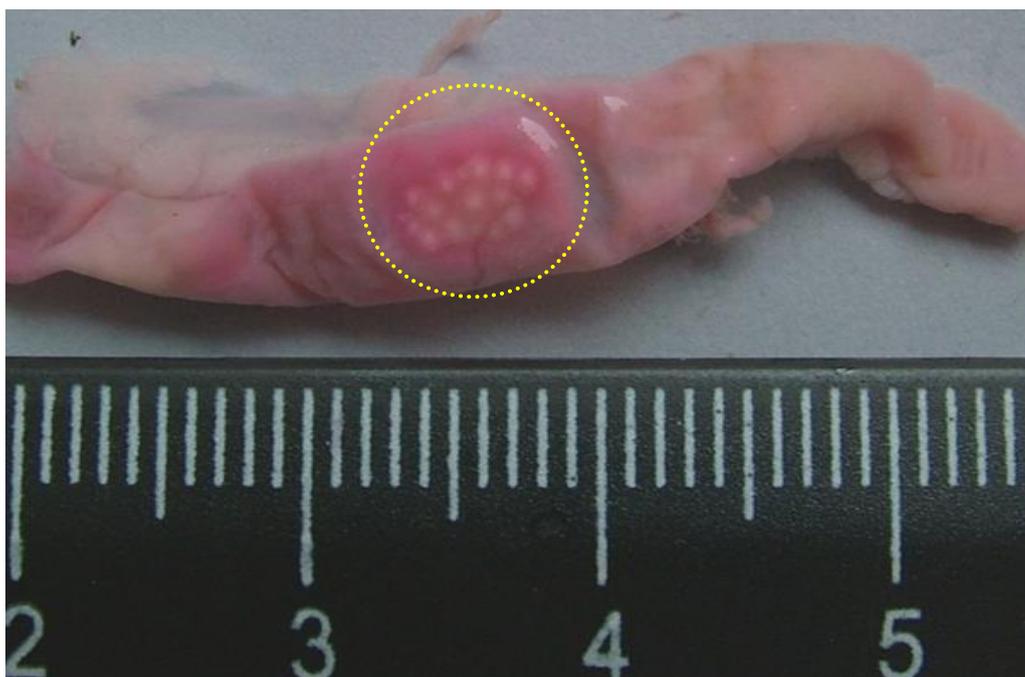


Рис. 1. Пейерова бляшка тонкой кишки половозрелой крысы-самца на 30-е сут наблюдения после применения специального метода визуализации по С.А. Кашченко [16]

Fig. 1. Peyer's patch of the small intestine in a mature male rat on the 30th day of observation after using a special imaging method according to S.A. Kashchenko [16]

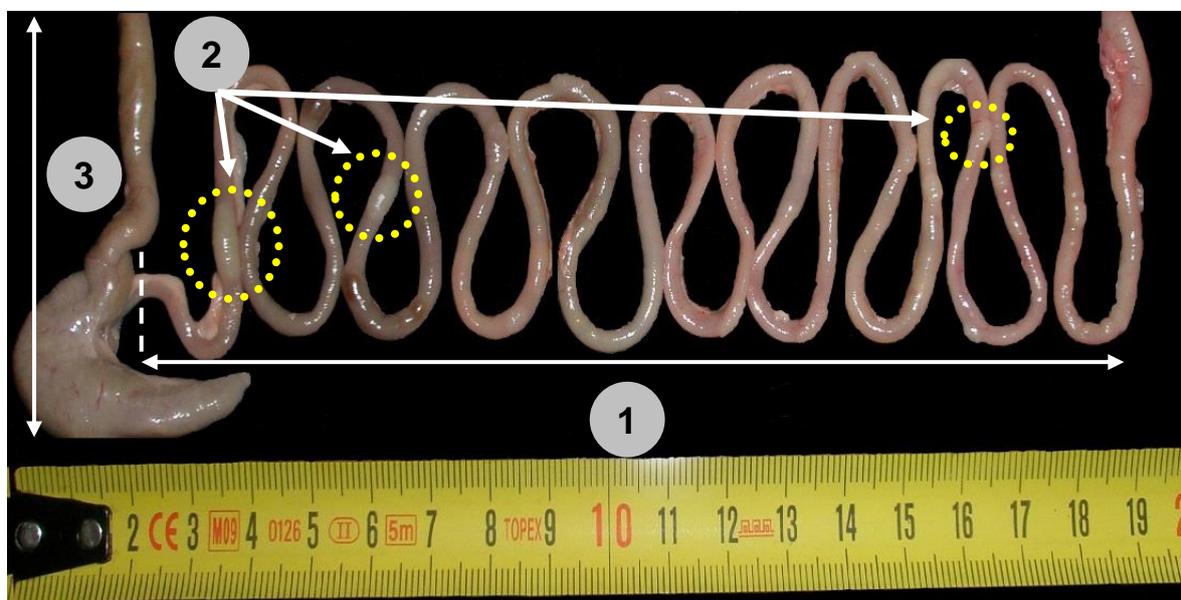


Рис. 2. Тонкая кишка (1) с пейеровыми бляшками (2) и участок толстой кишки (3) половозрелых крыс-самцов на 30-е сут наблюдения после коррекции имунофаном циклофосфаниндуцированной иммуносупрессии

Fig. 2. Small intestine (1) with Peyer's patches (2) and a part of the large intestine (3) of mature male rats on the 30th day of observation after treatment of cyclophosphamide-induced immunosuppression with imunofan

К 30-м сут линейные размеры пейеровых бляшек возрастали на 3,56 и 24,22 %. При этом расстояние от илеоцекального угла до первой из них уменьшалось на 19,80 % по сравнению с данными интактных крыс. К 90-м сут наблюдения экспериментальные данные приближались к контрольным параметрам.

На гистологических препаратах (рис. 3) пейеровы бляшки половозрелых крыс-самцов

состоят из скоплений лимфатических узелков (от 4 до 15). Поверхность их гладкая и обращена в просвет кишки, а прилежащие участки межузелковой зоны покрыты ворсинками, которые частично прикрывают поверхность лимфатических узелков. Лимфатические узелки залегают в собственной пластинке слизистой оболочки и подслизистой основе, располагаясь в один ряд.

Таблица 1

Table 1

Линейные параметры тонкой кишки половозрелых животных подопытной и интактной групп в разные сроки наблюдения после коррекции экспериментальной иммуносупрессии с помощью имунофана (M±m)

Linear parameters of the small intestine in mature rats in the experimental and intact groups at different stages after treatment of experimental immunosuppression with imunofan (M±m)

Линейные параметры, мм Linear parameters, mm	7-е сут Day 7	Контроль Control	30-е сут Day 30	Контроль Control	90-е сут Day 90	Контроль Control
Длина тонкой кишки Small intestine length	842,50±25,00	836,00±26,60	915,30±31,00	900,00±24,40	1105,00±30,40	1100,00±30,00
Длина пейеровой бляшки Peyer's patch length	5,33±0,32*	4,49±0,20	5,23±0,17*	5,05±0,08	4,90±0,17	4,87±0,15
Ширина пейеровой бляшки Peyer's patch width	2,83±0,15*	2,42±0,09	2,77±0,12*	2,23±0,05	2,25±0,12	2,24±0,05
Расстояние от илеоцекального угла до первой пейеровой бляшки Distance from ileocecal angle to the first Peyer's patch	48,80±1,73	52,00±2,58	39,70±2,81*	49,50±1,07	49,00±1,20	49,50±1,07

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой (p≤0,05).

Note. * – the differences are significant compared with the control group (p≤0.05).

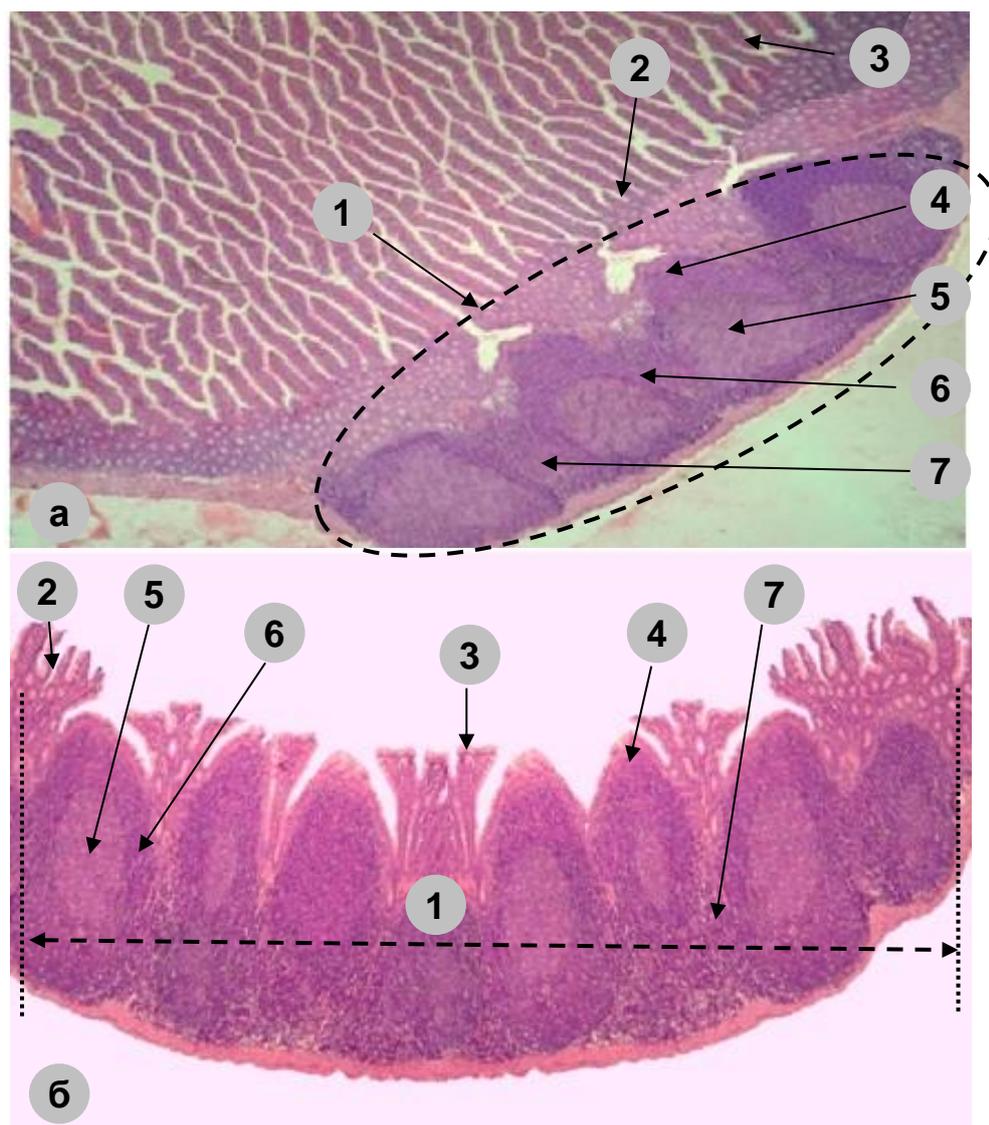


Рис. 3. Пейеровы бляшки в стенке тонкой кишки половозрелых крыс:
 а) интактные; б) на 30-е сут после коррекции иммунофаном циклофосфаниндуцированной иммуносупрессии (1 – пейерова бляшка; 2 – крипта; 3 – ворсинка; 4 – купол; 5 – герминативный центр; 6 – периферическая зона; 7 – межузелковая зона. Окраска: гематоксилин-эозин. Приближение: Zoom 162. Объектив: Plan C N 4^x/0.25 ∞ /-FN22)

Fig. 3. Peyer's patches in the small intestine wall in mature rats:
 a) intact, b) on the 30th day after treatment of cyclophosphamide-induced immunosuppression with imunofan (1 – Peyer's patch, 2 – crypt, 3 – villus, 4 – dome, 5 – germinal center, 6 – peripheral zone, 7 – internodular zone. Staining: hematoxylin-eosin. Magnification: Zoom 162. Lens: Plan C N 4^x/0.25 ∞ /-FN22)

У половозрелых животных экспериментальной группы высота и ширина лимфатических узелков были больше по сравнению с данными интактных крыс на 29,79 и 12,73 % (7-е сут), на 10,49 и 12,46 % (30-е сут); линейные размеры межузелковых зон возрастали на 39,35 и 10,33 % (7-е сут), на 4,77 и 4,25 % (30-е сут). К 90-м сут высота и ширина лимфа-

тических узелков и межузелковых зон приближались к данным интактных животных (табл. 2).

Микроскопически каждый лимфатический узелок в скоплении лимфоидной ткани состоит из купола, периферической зоны, герминативного центра и ограничен от соседних узелков межузелковой зоной.

Таблица 2

Table 2

Морфометрические параметры пейеровых бляшек в тонкой кишке половозрелых животных экспериментальной и интактной групп в разные сроки наблюдения после коррекции имунофаном циклофосфаниндуцированной иммуносупрессии (M±m)

Morphometric parameters of Peyer's patches in the small intestine of mature rats of experimental and intact groups at different stages of observation after treatment of cyclophosphamide-induced immunosuppression with imunofan, M±m (n=36)

Линейные параметры, мкм Linear parameters (mcm)	7-е сут Day 7	Контроль Control	30-е сут Day 30	Контроль Control	90-е сут Day 90	Контроль Control
Высота лимфатического узелка Lymphatic nodule height	1393,00± 56,30*	978,00± 31,50	1115,00± 32,30*	998,00± 38,30	998,00± 13,10	1000,00± 33,60
Ширина лимфатического узелка Lymphatic nodule width	1100,00± 27,00*	960,00± 41,60	859,00± 42,00*	752,00± 30,00	973,00± 13,90	970,00± 48,20
Высота межузелковой зоны Internodular zone height	709,00± 28,00*	430,00± 18,40	398,00± 25,50*	379,00± 17,60	288,00± 17,80	285,00± 13,40
Ширина межузелковой зоны Internodular zone width	455,00± 12,70*	408,00± 19,20	400,00± 29,60*	383,00± 17,00	516,00± 6,13	511,00± 25,20

Примечание. * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$).

Note. * – the differences are significant compared with the control group ($p \leq 0.05$).

Купол лимфатических узелков обращен в просвет тонкой кишки, покрыт эпителиоцитами и содержит малые и средние лимфоциты, реже – макрофаги и плазмоциты. В периферической зоне клетки расположены более компактно и представлены преимущественно малыми лимфоцитами. Изредка встречаются макрофаги, ретикулоциты и единичные плазмоциты. В герминативном центре выявляются клетки с картинами митоза, большие лимфоциты, плазмоциты, макрофаги, ретикулоциты, реже – средние и малые лимфоциты (рис. 4).

Межузелковая зона хорошо выражена и отличается более низкой, чем в узелках, плотностью расположения клеток. На гистологических срезах в ней выявляется умеренное количество сосудов микроциркуляторного русла, малые, средние и большие лимфоциты, макрофаги и ретикулоциты.

Анализ результатов показал, что длина тонкой кишки у половозрелых белых крыс экспериментальной группы достоверно не превышает контрольные параметры ($p > 0,05$). Таким образом, использование иму-

нофана на фоне иммуносупрессивного состояния не оказывает влияния на длину органа.

Исследование линейных параметров (длины и ширины) пейеровых бляшек крыс-самцов показало достоверное их увеличение, по сравнению с данными контрольной группы, в течение месяца ($p < 0,05$). А.Г. Кварацхелий и соавт. (2016) также было установлено, что использование имунофана на фоне иммуносупрессии восстанавливает линейные размеры тимуса до контрольных параметров в течение месяца [17]. При этом, по данным С.А. Кашенко и соавт. (2014), за данный промежуток времени в лимфатических узлах крыс при использовании иммунокорректора происходит не только нивелирование линейных параметров, но и их увеличение по сравнению с интактной группой [18], что соответствует вышеизложенным изменениям, полученным при исследовании пейеровых бляшек тонкой кишки. Таким образом, применение имунофана изменяет линейные размеры скоплений лимфоидной ткани тонкой кишки.

Микроскопическое исследование показало, что высота и ширина лимфатических

узлов и межузловых зон превышают показатели контрольной группы на 7-е и 30-е сут после коррекции иммунофаном циклофосфандиндуцированной иммуносупрессии ($p < 0,05$). К 90-м сут различия с контрольными параметрами нивелируются. Аналогичные изменения наблюдали S. Nor-Satinati et al. (2006) при оральном введении *P. Multicida* B2 крысам по-

роды Sprague-Dawley массой 200–250 г [19]. Полученные данные могут свидетельствовать о выраженной реакции пейеровых бляшек тонкой кишки на введение иммунофана на фоне иммуносупрессивного состояния в течение месяца, при этом после трех месяцев происходит восстановление линейных размеров и структуры органа.

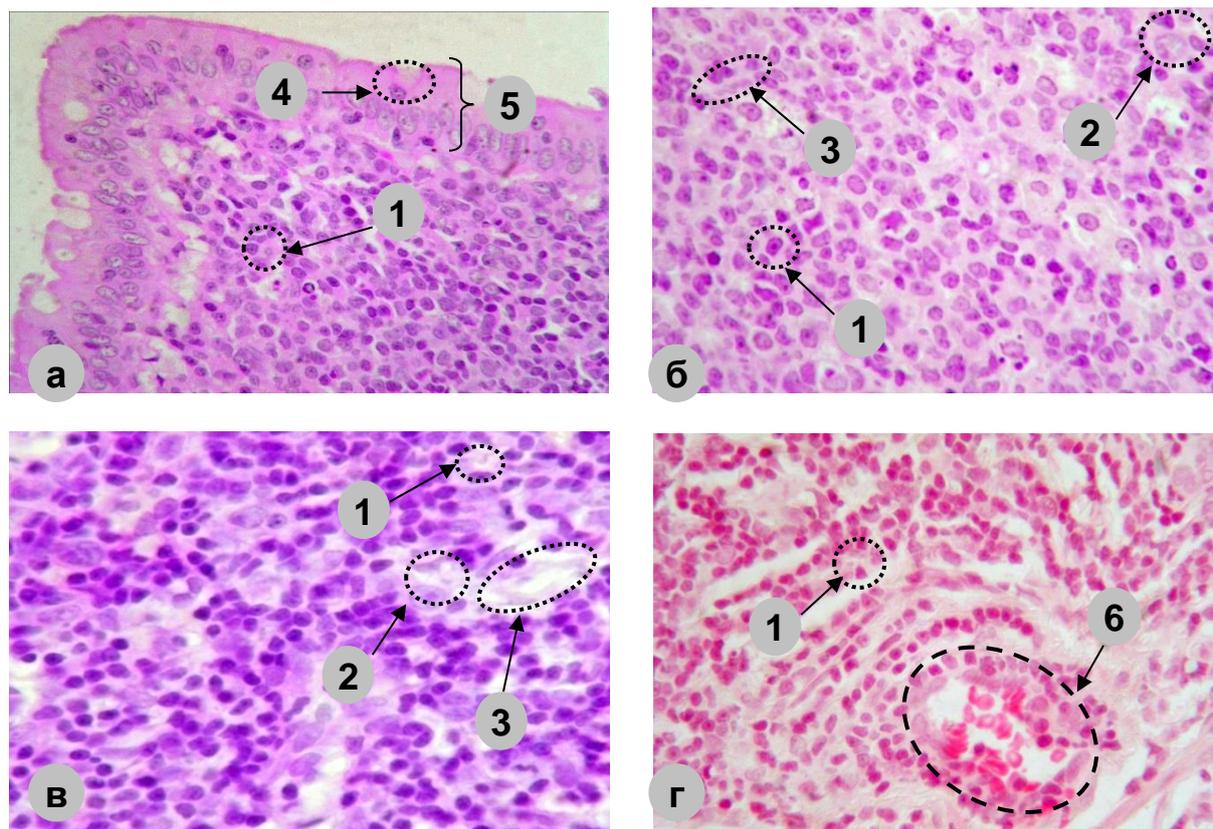


Рис. 4. Зоны лимфатического узелка в пейеровой бляшке тонкой кишки половозрелых крыс экспериментальной группы на 30-е сут:
а) купол; б) герминативный центр; в) периферическая зона; г) межузловковая зона
(1 – лимфоцит; 2 – макрофаги; 3 – ретикулоцит; 4 – интраэпителиальный лимфоцит;
5 – эпителий слизистой оболочки; 6 – сосуд.

Окраска: гематоксилин-эозин. Приближение: Zoom 162. Объектив: Plan C N 4x/0.25∞/-/FN22)

Fig. 4. Lymphatic nodule in the Peyer's patch of the small intestine of mature rats, experimental group, Day 30:
a) dome, b) germinal center, c) peripheral zone, d) internodular zone:
(1 – lymphocyte, 2 – macrophages, 3 – reticulocyte,
4 – intraepithelial lymphocyte, 5 – mucosal epithelium, 6 – vessel.
Staining: hematoxylin-eosin. Magnification: Zoom 162. Lens: Plan C N 4x/0.25∞/-/FN22)

По данным Г.Ю. Стручко и соавт. (2010), фармакологическое действие пептидного иммунооксидредуктанта основано на достижении коррекции иммунной и окислительно-восстановительной систем организма [20]. И.В. Боб-

рышева (2016) утверждает, что на 7-е сут проявляется иммунорегуляторное действие препарата – восстановление нарушенных показателей клеточного и гуморального иммунитета [21]. Данное фармакологическое действие

Е.Г. Пухаева и соавт. (2019) объясняют способностью препарата восстанавливать продукцию тимического гормона тимулина до нормальных значений [22]. Это приводит к увеличению популяции Т-лимфоцитов, что И.В. Бобрышева (2016) подтверждает при исследовании тимуса крыс [21]. Вышеуказанное позволяет объяснить увеличение линейных размеров междузелковых зон (Т-зависимые зоны) пейеровых бляшек тонкой кишки, по сравнению с контрольными параметрами, в течение месяца. По данным Ryo Inoue et al. (2013), активность лимфоцитов в пейеровых бляшках тонкой кишки во многом зависит от антигенной нагрузки, которая стимулирует синтез лимфоцитами фактора некроза опухоли, а он в свою очередь позволяет поддерживать активную пролиферацию иммунокомпетентных клеток в герминативном центре [23]. Необходимо также отметить, что действие препарата направлено на восстановление поврежденных клеток [10], что способ-

ствует сохранению популяции лимфоцитов в органе и приводит к увеличению линейных размеров (длины и ширины) не только междузелковых зон, но и лимфатических узелков. Основываясь на данных И.В. Бобрышевой (2016) о том, что действие препарата длится до 3–4 мес., можно объяснить нивелирование различий между экспериментальными и контрольными показателями на 90-е сут наблюдения [21].

Заключение. Использование иммунофана после экспериментальной иммуносупрессии не оказывало влияния на длину тонкой кишки. При этом наблюдалось достоверное изменение морфометрических размеров пейеровых бляшек тонкой кишки (увеличение лимфатических узелков и междузелковых зон, а также размеров последних в целом, уменьшение расстояния от илеоцекального угла до первой из них) на 7-й и 30-е сут эксперимента по сравнению с контролем. К 90-м сут наблюдения данные изменения параметров нивелировались.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература

1. Данилова З.А. Экологическая ситуация и риски для здоровья населения. Международный научно-исследовательский журнал. 2019; 3 (81): 176–179.
2. Colao A., Muscogiuri G., Piscitelli P. Environment and Health: Not Only Cancer. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016; 13 (7): 724.
3. Hryn V.H., Kostylenko Y.P., Bilash V.P., Ryabushko O.B. Microscopic structure of albino rats' small intestine. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; LXXII (5): 733–738.
4. Haley P.J. The lymphoid system: a review of species differences. *J. Toxicol. Pathol.* 2017; 30 (2): 111–123.
5. Reboldi A., Cyster J.G. Peyer's patches: Organizing B cell responses at the intestinal frontier. *Immunol. Rev.* 2016; 271 (1): 230–245.
6. Хаумов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность. *Иммунология*. 2020; 41 (2): 101–106.
7. Kim W.H., Lillehoj H.S. Immunity, immunomodulation, and antibiotic alternatives to maximize the genetic potential of poultry for growth and disease response. *Animal Feed Science and Technology*. 2019; 250: 41–50.
8. Ahlmann M., Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2016; 78 (4): 661–671. DOI: 10.1007/s00280-016-3152-1.
9. Teles K.A., Medeiros-Souza P., Aires Correa Lima F. Cyclophosphamide administration routine in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed.* 2017; 57 (6): 596–604.
10. Каценко С.А., Петизина О.Н. Ультрамикроскопическое исследование правых подмышечных лимфатических узлов крыс в эксперименте. Матеріали I Всеукраїнської науково-практичної конференції «Морфологія людини та тварин». 9–10 вересня 2011. Миколаїв; 2011: 80–82.
11. Мухамадеева О.Р., Хисматуллина З.Р., Медведев Ю.А. Эффективность применения иммуномодулятора «иммуфан» при комплексном лечении больных зооантропонозной трихофитией. *Вестник современной клинической медицины*. 2014; 7 (1): 31–34.
12. Sawicka J., Dzierżyńska M., Wardowska A. Immunofan-RDKVYR Peptide-Stimulates Skin Cell Proliferation and Promotes Tissue Repair. *Molecules*. 2020; 25 (12): 2884.

13. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area. St. Petersburg; 2012.
14. Кащенко С.А., Морозова О.М., Петізіна О.М., Морозов В.М., Андросова М.Є. Патент Україна № 59906; 2011.
15. Сапин М.Р. Иммуные структуры пищеварительных органов (функциональная анатомия). М.; 1987. 217.
16. Кащенко С.А., Морозова О.М., Петізіна О.М., Золотаревська М.В., Андросова М.Є. Патент Україна № 97894; 2010.
17. Кварацхелия А.Г., Клочкова С.В., Никитюк Д.Б., Алексеева Н.Т. Морфологическая характеристика тимуса и селезенки при воздействии факторов различного происхождения. Журнал анатомии и гистопатологии. 2016; 5 (3): 77–83.
18. Кащенко С.А., Петізіна О.Н., Морозова Е.Н. Корреляционная зависимость между параметрами лимфатических узлов крыс после коррекции иммунодефицитного состояния. Український морфологічний альманах. 2014; 12 (3): 34–37.
19. Nor-Satinati S., Zuki A.B.Z., Zamri-Saad M. The response of gut-associated Lymphoid tissue (GALT) following oral administration of *P. Multicida* B2 in rat. Journal of animal and veterinary advances. 2006; 5 (11): 1029–1034.
20. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Михайлова М.Н., Захид М. Т-зависимые иммунорегуляторные эффекты полиоксидония и имунофана (обзор литературы). Вестник Чувашского университета. 2010; 3: 140–145.
21. Бобрышева И.В. Иммуномодулятор «Имунофан» влияет на клеточный состав морфофункциональных зон тимуса крыс и замедляет его возрастную инволюцию. Вестник РГМУ. 2016; 3: 38–42.
22. Пухаева Е.Г., Скупневский С.В., Руруа Ф.К., Фарниева Ж.Г., Бадтиев А.К. Антимутагенный эффект имунофана при сочетанном воздействии ионов CD(II), PB(II) и антибиотика цефтриаксона. Медицинская экология. 2019; 7: 49–58.
23. Inoue R., Tsukahara T., Matsukawa N., Watanabe T., Bukawa W., Nakayama K. Rapid Induction of an Immune Response in Rat Peyer's Patch after Oral Administration of *Enterococcus faecalis* Strain EC-12. Biosci. Biotechnol. Biochem. 2013; 77 (4): 863–866.

Поступила в редакцию 29.11.2020; принята 16.03.2021.

Авторский коллектив

Морозова Елена Николаевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: morozova_en@bsu.edu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6117-080x>.

Морозов Виталий Николаевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1169-4285>.

Тверская Анастасия Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры анатомии и гистологии человека, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85; e-mail: tverskaya@bsu.edu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2663-8569>.

Образец цитирования

Морозова Е.Н., Морозов В.Н., Тверская А.В. Влияние введения имунофана на морфометрические параметры и гистологическое строение пейеровых бляшек тонкой кишки крыс на фоне иммуносупрессии, вызванной введением циклофосфана. Ульяновский медико-биологический журнал. 2021; 3: 141–152. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-141-152.

**EFFECT OF IMUNOPHAN ON MORPHOMETRIC PARAMETERS
AND HISTOLOGICAL STRUCTURE OF PEYER'S PATCHES
IN SMALL INTESTINE OF RATS
UNDER IMMUNOSUPPRESSION INDUCED BY CYCLOPHOSPHAN**

E.N. Morozova, V.N. Morozov, A.V. Tverskaya

Belgorod State University, Belgorod, Russia

The aim of the study is to analyze morphometric parameters and histological structure of Peyer's patches in the small intestine of rats after imunofan administration under immunosuppression caused by cyclophosphan.

Materials and Methods. The study was carried out on 36 white male rats (210–250 grams). The animals were divided into two groups. Rats of Group 1 were injected with cyclophosphamide on the 1st day of the experiment (200 mg/kg). On the 2nd, 4th, 6th, 8th and 10th days they received imunofan (0.7 µg/kg). Group 2 consisted of intact rats. The animals were withdrawn from the experiment on the 7th, 30th, and 90th days after imunofan administration. The authors measured the length and width of Peyer's patches, and the distance from the ileocecal angle to the first patch. We also examined the height and width of lymph nodes and internodal zones on histological sections.

Results. On the 7th and 30th days of our study the length and width of Peyer's patches increased by 18.71 %/16.94 % and 3.56 %/24.22 % respectively in mature animals, compared with the intact rats. At the same time, the distance from the ileocecal angle to the 1st Peyer's patch decreased by 6.15 % and 19.80 %. The micrography showed that the height and width of the lymph nodes of Peyer's patches in experimental animals increased by 29.79 %/12.73 % (Day 7) and 10.49 %/12.46 % (Day 30) in comparison with the intact rats. The linear sizes of internodal zones increased by 39.35 %/10.33 % (Day 7) and 4.77 %/4.25 % (Day 30). By the 90th day, the macroscopic parameters of Peyer's patches, the height and width of their lymph nodules and internodal zones approximated those of intact animals.

Conclusion. When using imunofan under experimental immunosuppression, macro- and micromorphometric parameters of Peyer's patches of the small intestine of mature rats gradually approximated those in intact rats, which indicated the leveling of cyclophosphan immunosuppressive effect.

Key words: rats, small intestine, Peyer's patches, imunofan, cyclophosphan.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

References

1. Danilova Z.A. Ekologicheskaya situatsiya i riski dlya zdorov'ya naseleniya [Environmental situation and risks to public health]. *Mezhdunarodnyy nauchno-issledovatel'skiy zhurnal*. 2019; 3 (81): 176–179 (in Russian).
2. Colao A., Muscogiuri G., Piscitelli P. Environment and Health: Not Only Cancer. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2016; 13 (7): 724.
3. Hryn V.H., Kostylenko Y.P., Bilash V.P., Ryabushko O.B. Microscopic structure of albino rats' small intestine. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; LXXII (5): 733–738.
4. Haley P.J. The lymphoid system: a review of species differences. *J. Toxicol. Pathol.* 2017; 30 (2): 111–123.
5. Reboldi A., Cyster J.G. Peyer's patches: Organizing B cell responses at the intestinal frontier. *Immunol. Rev.* 2016; 271 (1): 230–245.
6. Khaitov R.M. Immunomodulatory: mify i real'nost' [Immunomodulators: Myths and reality]. *Immunologiya*. 2020; 41 (2): 101–106 (in Russian).
7. Kim W.H., Lillehoj H.S. Immunity, immunomodulation, and antibiotic alternatives to maximize the genetic potential of poultry for growth and disease response. *Animal Feed Science and Technology*. 2019; 250: 41–50.
8. Ahlmann M., Hempel G. The effect of cyclophosphamide on the immune system: implications for clinical cancer therapy. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2016; 78 (4): 661–671. DOI: 10.1007/s00280-016-3152-1.
9. Teles K.A., Medeiros-Souza P., Aires Correa Limac F. Cyclophosphamide administration routine in autoimmune rheumatic diseases: a review. *Rev. Bras. Reumatol. Engl. Ed.* 2017; 57 (6): 596–604.

10. Kashchenko S.A., Petizina O.N. Ul'tramikroskopicheskoe issledovanie pravyykh podmyshechnykh limfaticeskikh uzlov krysa v eksperimente [Experimental ultramicroscopic examination of the right axillary lymph nodes in rats]. *Materiali I Vseukrains'koi naukovno-praktichnoi konferentsii «Morfologiya lyudini ta tvarin»*. 9–10 veresnya 2011 [Proceedings of the 1st All-Ukrainian Science-to-Practice conference "Morphology of men and animals". September 9–10, 2011]. Mikolaïv; 2011: 80–82 (in Russian).
11. Mukhamadeeva O.R., Khismatullina Z.R., Medvedev Yu.A. Effektivnost' primeneniya immunomodulyatora «imunofan» pri kompleksnom lechenii bol'nykh zoonoproponoznoy trikhofitiei [Effectiveness of "Imunofan" in complex treatment of patients with zoonanthropous trichophytosis]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny*. 2014; 7 (1): 31–34 (in Russian).
12. Sawicka J., Dzierżyńska M., Wardowska A. Imunofan-RDKVYR Peptide-Stimulates Skin Cell Proliferation and Promotes Tissue Repair. *Molecules*. 2020; 25 (12): 2884.
13. *Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of the European Union on the protection of animals used for scientific purposes, complying with the requirements of the European Economic Area*. St. Petersburg; 2012.
14. Kashchenko S.A., Morozova O.M., Petizina O.M., Morozov V.M., Androsova M.C. *Patent of the Ukraine № 59906; 2011* (in Ukrainian).
15. Sapin M.R. *Immunnye struktury pishchevaritel'nykh organov (funktsional'naya anatomiya)* [Immune structures of digestive organs (functional anatomy)]. Moscow: 1987. 217 (in Russian).
16. Kashchenko S.A., Morozova O.M., Petizina O.M., Zolotarevs'ka M.V., Androsova M.C. *Patent of the Ukraïna № 97894; 2010* (in Ukrainian).
17. Kvaratskheliya A.G., Klochkova S.V., Nikityuk D.B., Alekseeva N.T. Morfologicheskaya kharakteristika timusa i selezenki pri vozdeystvii faktorov razlichnogo proiskhozhdeniya [Morphological characteristics of thymus and spleen when exposed to factors of various origins]. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2016; 5 (3): 77–83 (in Russian).
18. Kashchenko S.A., Petizina O.N., Morozova E.N. Korrelyatsionnaya zavisimost' mezhdru parametrami limfaticeskikh uzlov krysa posle korrektsii immunodefitsitnogo sostoyaniya [Correlation dependence between lymph node parameters in rats after immunodeficiency correction]. *Ukrains'kiy morfologichnyi al'manakh*. 2014; 12 (3): 34–37 (in Russian).
19. Nor-Satinati S., Zuki A.B.Z., Zamri-Saad M. The response of gut-associated Lymphoid tissue (GALT) following oral administration of P. Multicida B2 in rat. *Journal of animal and veterinary advances*. 2006; 5 (11): 1029–1034.
20. Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Mikhaylova M.N., Zakhid M. T-zavisimyie immunoregulyatornye efekty polioksidoniya i imunofana (obzor literatury) [T-dependent immunoregulatory effects of polyoxidonium and imunofan (literature review)]. *Vestnik Chuvashskogo universiteta*. 2010; 3: 140–145 (in Russian).
21. Bobrysheva I.V. Immunomodulyator «Imunofan» vliyaet na kletochnyy sostav morfofunktsional'nykh zon timusa krysa i zamedlyaet ego vozrastnuyu involyutsiyu [Immunomodulator "Imunofan" affects cell profile of morphofunctional zones of rat thymus and delays its age-related involution]. *Vestnik RGMU*. 2016; 3: 38–42 (in Russian).
22. Pukhaeva E.G., Skupnevskiy S.V., Rurua F.K., Farnieva Zh.G., Badtiev A.K. Antimutagennyy effekt imunofana pri sochetannom vozdeystvii ionov CD(II), PB(II) i antibiotika tseftriaksona [Antimutagenic effect of Imunofan under combined effect of CD (II), PB (II) ions and ceftriaxone]. *Meditsinskaya ekologiya*. 2019; 7: 49–58 (in Russian).
23. Inoue R., Tsukahara T., Matsukawa N., Watanabe T., Bukawa W., Nakayama K. Rapid Induction of an Immune Response in Rat Peyer's Patch after Oral Administration of Enterococcus faecalis Strain EC-12. *Biosci. Biotechnol. Biochem*. 2013; 77 (4): 863–866.

Received November 11, 2020; accepted March 16, 2021.

Information about the authors

Morozova Elena Nikolaevna, Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Chair of Human Anatomy and Histology, Belgorod State University. 308015, Russia, Belgorod, Pobedy St., 85; e-mail: morozova_en@bsu.edu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-6117-080x>.

Morozov Vitaliy Nikolaevich, Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Chair Human Anatomy and Histology, Belgorod State University. 308015, Russia, Belgorod, Pobedy St., 85; e-mail: morozov_v@bsu.edu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-1169-4285>.

Tverskaya Anastasiya Vladimirovna, Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Chair of Human Anatomy and Histology, Belgorod State University. 308015, Russia, Belgorod, Pobedy St., 85; e-mail: tverskaya@bsu.edu.ru, ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-2663-8569>.

For citation

Morozova E.N., Morozov V.N., Tverskaya A.V. Vliyaniye vvedeniya imunofana na morfometricheskie parametry i gistologicheskoe stroeniye peyeroovykh blyashkek tonkoy kishki krysa na fone immunosupressii, vyzvannoy vvedeniemy tsiklofosfana [Effect of imunofan on morphometric parameters and histological structure of Peyer's patches in small intestine of rats under immunosuppression induced by cyclophosphan]. *Ulyanovskiy mediko-biologicheskiy zhurnal*. 2021; 3: 141–152. DOI: 10.34014/2227-1848-2021-3-141-152 (in Russian).

ИНФОРМАЦИЯ О ЖУРНАЛЕ

1. В журнале публикуются результаты научных исследований в области медицины, биологии, экологии и здоровьесберегающих технологий. Редакцией принимаются научные обзоры, статьи, оригинальные научные сообщения, методические статьи, рецензии и хроника научных событий.

В журнале публикуются материалы по следующим направлениям: 03.02.00 Общая биология (03.02.03 Микробиология, 03.02.08 Экология (прикладная экология; экология человека)); 03.03.00 Физиология (03.03.01 Физиология, 03.03.04 Клеточная биология, цитология, гистология, 03.03.06 Нейробиология); 14.01.00 Клиническая медицина (14.01.01 Акушерство и гинекология, 14.01.04 Внутренние болезни, 14.01.05 Кардиология, 14.01.08 Педиатрия, 14.01.11 Нервные болезни, 14.01.12 Онкология, 14.01.17 Хирургия).

2. Публикация материалов для аспирантов осуществляется бесплатно.

3. Поступление статьи в редакцию подтверждает полное согласие автора с правилами журнала.

4. Материалы проходят рецензирование специалистов, отбираемых редакционной коллегией, и публикуются после получения положительного отзыва рецензентов и членов редакционной коллегии. Редакция оставляет за собой право производить сокращения или стилистические изменения текста, не затрагивающие содержательной стороны статьи, без согласования с автором(ами).

5. Представляемые в редакцию рукописи не могут быть опубликованы ранее в других изданиях (издательствах) или одновременно направлены в другие издания (издательства) для опубликования. Ставя свою подпись под статьей, автор тем самым передает права на издание статьи редакции, гарантирует, что статья оригинальная.

6. Редакция оставляет за собой право отклонить материалы, не отвечающие тематике журнала и оформленные не по правилам.

ПРАВИЛА ПРЕДСТАВЛЕНИЯ И ОФОРМЛЕНИЯ РУКОПИСЕЙ СТАТЕЙ АВТОРАМИ ИЗЛОЖЕНЫ НА САЙТЕ

<http://www.ulsu.ru/com/institutes/imephc/ulmedbio/>

Рукописи направлять в адрес редакции:
432017, г. Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,
Ульяновский государственный университет,
Институт медицины, экологии и физической культуры,
профессор М.В. Балыкин.

Телефон: 8 (8422) 27-24-51 (добавочный – 1);
e-mail: ulsubook@yandex.ru